

Efeitos inflamatórios do exercício de intensidade alta e moderada - uma revisão sistemática

Autores

Érica Cerqueira ¹; Daniel A. Marinho ^{2,3}; Henrique P. Neiva ^{2,3}; Olga Lourenço⁴

marinho.d@gmail.com

Resumo

O exercício induz uma resposta inflamatória caracterizada pela mobilização de leucócitos e pelo aumento de mediadores inflamatórios na circulação. Estes mediadores podem ser produzidos por células do sistema imunológico e por células do tecido muscular e podem ser estimulados com o exercício. No entanto, cargas excessivas de exercício físico podem prejudicá-la. Com a presente revisão, pretendemos clarificar os efeitos inflamatórios em resposta a intensidades diferentes de exercício. A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed e incluiu os estudos publicados até julho de 2017 sobre adultos saudáveis. Os componentes específicos que foram examinados incluíram a quantificação dos leucócitos e as concentrações séricas das citocinas, proteína creatinina cinase (CK) e proteína C-reativa (CRP). Incluíram-se dezoito estudos nesta revisão. A maioria dos estudos de intervenção mostraram modificações nos biomarcadores avaliados, embora estas modificações nem sempre fossem consistentes. Os leucócitos totais mostraram um aumento imediatamente após o exercício físico intenso ($VO_{2max} > 64\%$), sem alteração depois do exercício físico moderado (VO_{2max} entre 46 - 64%). Os resultados mostraram uma elevação das citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente da IL-6, seguida de um aumento da IL-10, que foram mais evidentes depois da realização de exercícios intensivos. A CRP aumentou tanto depois do exercício intenso como do exercício moderado, com aumentos máximos até às 28h após o exercício. A CK só aumentou depois do exercício intenso e de longa duração. Sugere-se prudência devido à suscetibilidade aumentada de doença quando se usam intensidades mais elevadas de exercício.

Palavras-chave: inflamação, exercício, alta intensidade, intensidade moderada.

¹ Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior.

² Departamento de Ciências do Desporto, Universidade da Beira Interior

³ Centro de Investigação em Desporto, Saúde e Desenvolvimento Humano (CIDESD)

⁴ Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS)

INTRODUÇÃO

A inflamação caracteriza-se por uma sucessão de eventos celulares e moleculares que são essenciais para a defesa do organismo e para a homeostasia^(2,26). A prática de exercício físico regular pode ser considerada uma terapia anti-inflamatória. Além disso, os processos pró-inflamatórios que ocorrem imediatamente após a realização do exercício são essenciais para as respostas adaptativas ao exercício físico a longo prazo. As modificações induzidas pelo exercício podem dividir-se em efeitos agudos (modificações durante e imediatamente depois de um treino) e efeitos a longo prazo (modificações nos níveis basais, quando os efeitos induzidos pelo exercício agudo desapareceram). Alguns autores sugerem que o exercício físico intensivo inicia uma série complexa de eventos inflamatórios, que dependem do tipo, intensidade, duração e familiaridade do exercício, bem como da idade e condição clínica dos participantes^(2,6,21,26,32,39).

Os parâmetros imunológicos mensuráveis afetados pelo exercício compreendem modificações no número e função de células do sangue periférico e nas concentrações plasmáticas de citocinas e outras proteínas^(2,6,19,21,22,26,32,34,38,44). Pensa-se que estas modificações diferem marcadamente quando se realiza exercício de intensidade elevada comparativamente com o exercício moderado.

A presente revisão teve como objetivo sintetizar e analisar os efeitos da atividade física de intensidade moderada e intensiva em adultos ativos saudáveis, explorar os marcadores de inflamação associados e fornecer estimativas quantitativas na modificação destes marcadores.

MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa na base de dados PubMed²⁸ com o objetivo de encontrar estudos que descrevessem as modificações imunológicas em resposta ao exercício físico moderado e/ou intensivo/vigoroso. A expressão de pesquisa («Inflammation»[MeSH]) AND («Exercise»[MeSH]) foi usada em todos os campos (Tabela1). Não se aplicaram limitações na data da publicação ou na duração dos estudos, tendo sido incluídos todos os artigos publicados até 31 de julho de 2017.

Após a pesquisa inicial, os duplicados e os estudos considerados não relevantes foram excluídos com base na leitura dos títulos e resumos, sendo depois dessa seleção, lidos na íntegra, respeitando as orientações PICO (População, Intervenção, Comparação e Resultado) (Tabela1)⁽²⁴⁾. Foram também considerados outros estudos obtidos pela pesquisa das referências bibliográficas dos estudos originalmente obtidos. Discrepâncias quanto à inclusão ou exclusão dos estudos resolveram-se pela discussão entre dois revisores.

Tabela 1. Estratégia de pesquisa e critérios de inclusão e exclusão baseados no PICO.

Base de dados	Termos de pesquisa	PICO	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão
PubMed	Inflamação Exercício	População	Adultos saudáveis (18-65 anos)	Adultos sedentários; Adultos doentes
		Intervenção	Exercício moderado Exercício intensivo	Sem definição da intensidade do exercício
		Comparação	Intense with moderate exercise	
		Desfecho ("Outcomes")	Alterações das PBMC (WBC, linfócitos, células NK ou atividade citotóxica das NK), citocinas (IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α , ou IL-10), CRP, ou CK	Sem resultados dos marcadores inflamatórios

O exercício moderado definiu-se por: escala de Borg entre 12-13 ou % da frequência cardíaca máxima (HR_{max}) entre 64-76% ou % da frequência cardíaca máxima de reserva (HR_{max}) entre 40-60% ou % de consumo máximo de oxigénio (VO_{2max}) entre 46-64% ou equivalente metabólico (MET) entre 3-6 ou % de força máxima (1RM) entre 50-70% ou MET pela idade entre 4.8–7.2 (adulto jovem: 20–39 anos) e 4.0-6.0 (meia-idade: 40–64 anos). O exercício intensivo definiu-se por: escala de Borg >13 ou HR_{max} >76% ou HR_{max} >60% ou VO_{2max} >64% ou MET >6.0 ou RM >70% ou MET por idade >7.2 (adulto jovem: 20–39 anos) e >6.0 (meia-idade: 40–64 anos)⁽³³⁾.

Avaliou-se a qualidade científica dos estudos independentemente por dois revisores usando a escala STROBE para estudos transversais e a escala de CONSORT para ensaios clínicos^(15,37). Os conflitos nesta avaliação foram discutidos e a avaliação final baseada em consenso. Os dados quanto ao tipo, intensidade e duração do exercício físico e as modificações induzidas pelo exercício nos marcadores de inflamação foram registados e avaliados. Esta revisão sistemática foi registada na base prospetiva de revisões sistemáticas PROSPERO⁽¹⁴⁾ e foi executada segundo as recomendações estabelecidas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁽¹⁵⁾.

RESULTADOS

Características dos estudos

A Figura 1 demonstra o processo de seleção desde os 1374 estudos iniciais até aos 18 estudos incluídos na revisão sistemática. Os estudos incluídos reuniram dados de 255 pessoas saudáveis, com idades entre 18 e os 53 anos (35.9 ± 17.0 anos de idade), sendo que mais estudos se focaram em voluntários do sexo masculino^(3,5,27,29,31,40,45,47,8,9,12-14,16,20,23). Nos estudos em que se realizaram mais do que um exercício com diferentes intensidades, o período de descanso foi variável^(20,14,9,27,45,47,16). As características dos estudos e principais resultados podem ser consultados da Tabela 2.

Os marcadores inflamatórios foram avaliados em amostras de sangue obtidas antes e depois do exercício e os aumentos relativos relacionados com valores de base foram avaliados (número de vezes) (Tabela 3). Os resultados da IL-6 e da CRP do estudo de Spiropoulos *et al.*⁽⁴⁰⁾ não se consideraram, uma vez que mostraram aumentos de 10.470 e 6.000 vezes, respetivamente, o que os torna não-comparáveis com os outros estudos. O mesmo ocorre com o estudo de Marklund *et al.*⁽²³⁾ no qual o valor de base de CRP não foi detetável.

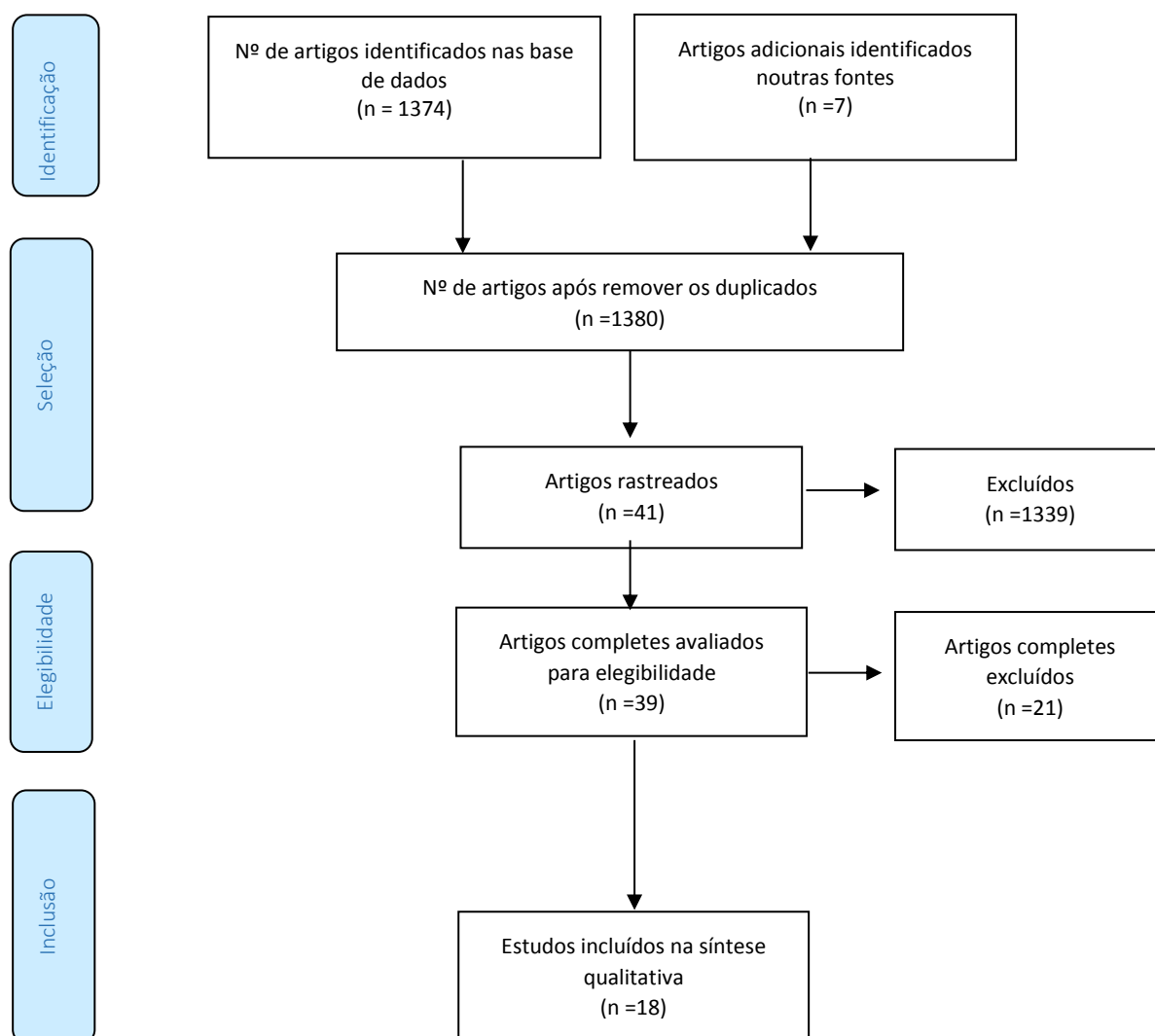


Figura 1 - Fluxograma PRISMA da informação com as diferentes fases da seleção dos artigos.

Efeitos do exercício na síntese da citocinas

Quinze estudos avaliaram os efeitos do exercício na concentração sérica de citocinas. Em geral, o exercício parece estimular tanto as respostas pro, como as anti-inflamatórias. Estes aumentos foram transitórios, com os valores a voltarem aos valores de base algum tempo após o exercício (entre 5-24 horas).

A IL-6 foi a citocina mais vezes avaliada (13 estudos) correspondendo a 4 estudos de intensidade moderada e 12 estudos de exercício intensivo. Houve aumentos na sua concentração imediatamente depois do exercício entre 1,33 a 4,20

vezes no exercício de intensidade moderada e de 1,59 a 26,79 vezes no exercício intensivo. Em 6 estudos não houve aumento^(3,5,9,13).

A IL-8 mostrou aumento depois do exercício moderado (1,43 vezes) e depois do exercício intensivo entre 1,37 a 2,77 vezes.^(13,20,23,27,29) A IL-10 aumentou depois do exercício intensivo entre 1,57 a 32,99 vezes em 4 estudos^(20,29,31,45). Alguns estudos que avaliaram apenas exercício intensivo mostraram um aumento em IL-6, IL-8 e IL-10; contudo, os valores atingiram o ponto máximo em tempos diferentes^(31,13,29).

O aumento dos níveis de IL-6 e IL-8 foi maior no exercício intensivo quando comparado com exercício moderado. Porém, a IL-10 só mostrou aumentos depois do exercício intensivo. A IL-1 β avaliou-se em 4 estudos^(23,27,29,31) com resultados discrepantes. O TNF- α foi avaliado em 8 estudos que correspondem a 3 tipos de exercício moderados sem alteração^(3,9,23) e 6 tipos de exercício intensivos: 3 sem alteração nos níveis da citocinas^(3,5,9) e 3 com aumentos imediatamente após o exercício^(29,31,45). Todos os estudos que encontraram alterações tinham tempos de exercício de mais de 1h.

Efeitos do exercício nos leucócitos do sangue periférico

O número de WBC aumentou depois do exercício intensivo em 7 estudos^(7,12,13,20,29,40,42). Comparando ambas as intensidades de exercício, o aumento nos leucócitos totais só ocorre depois do exercício intensivo. Na subpopulação dos linfócitos, ambas as intensidades mostraram aumentos semelhantes, com apenas um estudo que apresenta uma redução dos linfócitos depois do exercício intensivo⁽⁷⁾. Um estudo específico considerou o número de células NK e a sua atividade citotóxica, mostrando um aumento maior no exercício intensivo quando comparado com o exercício moderado⁽⁹⁾.

Efeito do exercício na CK

A proteína CK foi avaliada em 7 estudos que correspondem a 10 tipos de exercício diferentes. Em resumo, a CK aumentou em 4 tipos de exercício intensivo^(14,16,20,42) e 2 tipos de exercício moderado^(14,23), sem alteração nos estudos que avaliaram simultaneamente o exercício moderado e intensivo no mesmo grupo de voluntários.

Efeito do exercício na CRP

Os aumentos na CRP foram observados num estudo de exercício moderado⁽¹⁴⁾ e em dois estudos de exercício intenso^(14,16). Globalmente, todos os estudos mostraram aumentos deste marcador inflamatório, tendo o aumento sido maior depois do exercício intenso.

DISCUSSÃO

Efeitos induzidos pelo exercício sobre as citocinas

Os resultados sugerem que há discrepâncias substanciais nas modificações pró-inflamatórias no sistema imunológico. Examinando o impacto do exercício de diferentes intensidades nas citocinas anti-inflamatórias, alguns estudos mostraram um aumento enquanto outros não referem nenhuma modificação.^(3,5,9,23) Isto pode ser uma consequência do facto de as citocinas surgirem transitoriamente no sangue e por esse motivo serem de difícil detecção. Além disso, as citocinas são secretadas por muitas células e tecidos, com o músculo a ser considerado um contribuidor principal durante o exercício, como tal, os níveis séricos podem não refletir os níveis nos tecidos.

A concentração de IL-6 aumenta mais do que outras citocinas durante o exercício o que pode indicar dano muscular^(2,22). As concentrações plasmáticas de IL-6 são afetadas por outros fatores além da intensidade, como o tipo e a duração do exercício^(4,19). A elevação persistente desta citocina pode associar-se com a atrofia do músculo, que resulta numa redução da força e função de músculo bem como do aumento da dor⁽²¹⁾. Depois do exercício, os níveis aumentados de IL-6 induzem um aumento da IL-10 e da IL-1RA, duas citocinas anti-inflamatórias.

A maioria dos estudos mostraram um aumento da IL-10 depois do exercício intenso que é compatível com estudos prévios^(2,26). Shaw *et al.*⁽³⁸⁾ mostraram que a produção de IL-10, depois do exercício intenso ativo, é ambígua, com aumentos, reduções ou sem modificação em exercícios com protocolos e técnicas analíticas diferentes. Porém, os valores de IL-10 tendem a chegar ao ponto máximo durante o tempo de recuperação do exercício, com a magnitude do aumento relacionada com a

massa de músculo ativa e intensidade do exercício. Além disso, a duração do exercício foi o fator mais importante que determina a magnitude do aumento induzido pelo exercício na IL-10 plásmica⁽³⁵⁾. Este aumento na IL-10 pode relacionar-se com a prevenção da inflamação crónica e do potencial dano do tecido.

O TNF- α só foi estimulado pelo exercício intensivo de maior duração^(29,31,45). Em contraste com a nossa revisão, Starkie *et al.*⁽⁴¹⁾ mostraram que a produção de TNF- α diminuiu depois de um treino de exercício longo único e Moldoveanu *et al.*⁽²⁶⁾ mostraram um aumento do TNF- α depois de três treinos de intensidade moderada. Estes resultados sugerem que outros fatores também são importantes na regulação da libertação do TNF- α .

Estudos prévios sugeriram que a secreção de IL-1 depende do tipo, intensidade e duração do exercício²⁶. A nossa revisão mostra que a IL-1 β aumenta em todos os estudos de exercício intensivo, mas em nenhum de exercício moderado. De forma semelhante com o que ocorre com o TNF- α , o aumento local da IL-1 é mais elevado do que o aumento sistémico, depois de exercício excêntrico⁽⁴⁾.

Observou-se ainda que a IL-8 aumentou depois de ambas as intensidades de exercício, o que é compatível com revisões sistemáticas prévias que mostraram níveis sistémicos de IL-8 aumentados, associados com a dano causado por diferentes regimes de exercício^(22,26). Suzuki *et al.*⁽⁴³⁾ descreveram aumentos de IL-8 após o exercício prolongado e apenas algumas alterações após o exercício intensivo agudo.

Efeitos induzidos pelo exercício sobre os WBC

Peake *et al.*⁽³²⁾ mostraram que um treino único pode causar modificações no número de leucócitos no sangue periférico, que persistem durante a recuperação do exercício e diminuem mais rapidamente depois do exercício intensivo e prolongado. Os estudos incluídos mostraram um aumento dos WBC imediatamente depois do exercício intensivo; contudo, no período de recuperação, a redução foi inconsistente entre estudos. O número de WBC foi o único marcador inflamatório estudado que mostrou um aumento claro depois do exercício intensivo em todos os estudos incluídos, sem alteração nos estudos de exercício moderado. Os resultados também sugerem uma cronologia na mobilização das diferentes populações de leucócitos do

sangue, com linfocitose que ocorre no fim dos treinos de exercício intensivo e diminui a seguir⁽⁴⁷⁾.

Como parte do sistema imunológico inato, as células de NK podem reconhecer e eliminar células neoplásicas ou infetadas por vírus sem contacto prévio⁽⁶⁾. A redução na atividade das NK acompanha-se por uma incidência aumentada de doenças contagiosas⁽¹⁸⁾. O número de células NK e a sua atividade aumentaram depois do exercício moderado e intensivo, mas estes dados reportam apenas a um estudo. As revisões prévias mostraram aumentos do número e da atividade das células NK em resposta a estímulos stressantes^(6,32,44,46).

Efeitos induzidos pelo exercício sobre a CK

Os resultados relativos à CK foram muito discrepantes, com metade dos estudos que não mostraram alterações enquanto outra metade mostrou um aumento dos níveis de CK. A extensão desta modificação depende da duração e do tipo de exercício; sendo que o exercício ativo foi responsável por aumentos maiores. As estruturas da fibra do músculo danificadas revelaram-se como sendo a causa deste incremento, mas um estudo de exercício excêntrico repetido, causou um aumento mínimo dos níveis de CK⁽⁴⁾. A CK foi o único marcador cujo aumento foi mais evidente após o exercício moderado do que após o exercício intensivo, mas existem poucos estudos relativos ao exercício de intensidade moderada. Em geral, o dano no músculo, como evidenciado pela atividade da CK não se acompanhou por aumentos paralelos noutros marcadores inflamatórios, nomeadamente citocinas ou CRP.

Efeitos induzidos pelo exercício sobre CRP

A CRP funciona como *scavenger* eliminando produtos bacterianos ou células danificadas³⁶. Petersen *et al.*⁽³⁴⁾ referem que esta proteína tem um papel na supressão da síntese de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos tecidulares e na indução de citocinas anti-inflamatórias. Como os níveis de CRP aumentam dramaticamente durante os processos de inflamação e permanecem elevados por um longo período do tempo, a CRP pode ser um marcador conveniente. Nesta revisão sistemática, dois estudos^(14,16) mostraram um aumento na CRP no fim do exercício, em contraste com o que é referido por Petersen *et al.*⁽³⁴⁾ em que a CRP aumentou apenas um dia depois. Esta discrepância pode ser devida a que naqueles estudos os atletas fizeram treinos

curtos e no estudo de Petersen *et al.*⁽³⁴⁾ praticaram exercícios de duração mais longa. Fedewa *et al.*⁽¹⁷⁾ indicam uma pequena redução significativa da CRP depois do treino; estes dados contrariam os de Petersen *et al.*⁽³⁴⁾, que mostram que o exercício regular induz uma redução da CRP.

CONCLUSÃO

O exercício tem efeitos consideráveis sobre os marcadores de inflamação. A citocina pró-inflamatória TNF- α e a citocina anti-inflamatória IL-10 só aumentam depois do exercício intensivo, e as citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-1 β aumentam mais com o exercício intensivo do que com o exercício moderado. As diferenças principais quanto ao efeito da intensidade do exercício nos marcadores de inflamação estudados são relativas às alterações nos WBC, na IL-6 e na IL-10, com aumentos maiores no exercício intensivo do que em treinos de exercício moderado. Embora o exercício regular apresente um efeito anti-inflamatório positivo global, o exercício de alta intensidade, sobretudo quando executado com períodos de recuperação reduzidos, induz uma desregulação persistente do sistema imunológico com suscetibilidade aumentada de doença. É importante que futuros estudos avaliem cuidadosamente não só a intensidade, mas também a associem com o tipo de exercício e a sua duração, pois esses aspetos influenciaram profundamente a expressão de marcadores inflamatórios.

Tabela 2. Características dos estudos

Estudo	Tipo de Estudo	Intensidade e descrição do exercício	Sujeitos	Marcadores inflamatórios	Protocolo de avaliação	Resultados principais
Gonzalo-Calvo et al. 20	Observacional	Intensivo: 10 km-corrída (89.12 % VO _{2max})	9 M Corredores amadores Experiencia de treino: 6.6 ± 5.0 anos e 69.7±5.0 km/sem	PBMC: WBC, linfócitos Citocinas: IL-6, IL-8 e IL-10 CRP CK	1.5 h antes do exer, 10 min, 1 dia and 3 dias após	↑ WBC, Linfócitos and células NK 10 min após exer ↑ CK de 10 min a 1 dia após exer ↔ IL-8, IL-6, IL-10 e CRP
		Intensivo: HM (81.50 % VO _{2max})				↑ WBC, células NK, IL-6, IL-10 e CRP 10 min após exer ↑ Células NK de 10 min e 1 dia após exer ↑ CK e CRP de 10 min a 1 dia e ↓ após ↔ Linfócitos e IL-8
		Intensivo: Maratona (68.70 % VO _{2max})				↑ WBC, células NK, IL-6, IL-8, IL-10 e CRP 10 min após exer ↑ CK e CRP de 10 min a 1 dia e ↓ após ↔ Linfócitos

Wadley et al. ⁴⁷	Observacional	Intensivo: LV-HIIE (90% VO _{2max}) e Intensivo (80% VO _{2max}) 10 x 1min ciclismo em LV-HIIE com 1 min intervalo 20 min ciclismo Intensivo	10 M Não praticante	PBMC: Linfócitos Citocinas: IL-6 e IL-10	Antes, no final e 30 min após exer	↑ Linfócitos no final, voltaram ao basal em 30 min ↑ IL-10 30 min após ↑ IL-6 at the end and 30 min após exer
		Moderado: ciclismo durante 27 min (60% VO _{2max})				↑ Linfócitos no final e voltaram ao basal em 30 min ↑ IL-6 no final e 30 min após exer ↔ IL-10
Ulven et al. ⁴⁵	Observacional	Intensivo: Ciclismo por 1 h repetido duas vezes (70 % VO _{2max} , % HR _{max} ≅ 87.8% e escala de Borg ≅ 15.4)	10 M Muito boas capacidade física	Citocinas: IL-6, IL-10 e TNF-α	Antes e no final do teste de ciclismo	↑ IL-6, IL-10 e TNF-α no final do exer
Azizbeigi et al. ³	Intervencional	Intensivo: Treino de resistência (85-90 % de 1RM) 3 séries de 10-12 repetições e 1-2 min de descanso entre séries Moderado: Treino de resistência	30 M (10 controlo, 10 intensidade moderada e 10 alta intensidade) Não treinados mas fisicamente ativos (corrida, voleibol ou futebol)	Citocinas: IL-6 e TNF-α CK	Antes, no final e 3 dias após o programa de treino	↔ IL-6, TNF-α e CK

		(65-70 % de 1RM) 3 séries de 3-6 repetições e 3-4 min de descanso entre séries				
Stelzer et al. 42	Observacional	Intensivo: corrida de ciclismo (98.68 % HR _{max}) 8 h de competição e 8 h de descanso, durante 4 dias	7 (3 F : 4 M) Atletas amadores de treino moderado Experiência de treino 7.5 ± 3.9 h/sem	PBMC: WBC e linfócitos Citocinas: IL-6 CK	2 dias antes da corrida e 15 min após	↑ WBC, linfócitos, IL-6 e CK após
Abbasi et al. 1	Observacional	Intensivo: HM em condições de competição (V ≅ 13.26 km/h para homens e 11.11 km/h for mulheres) Tempo: 95.5 ± 8 min for homens e 114 ± 12 min para mulheres	16 (8 F : 8 M) Atletas bem treinados Experiência de treino: treino de endurance há pelo menos 2 anos;	PBMC: WBC e linfócitos;	30 min antes, 3 h e 24 h após exer	↑ WBC aos 30 min e 3h após exer ↓ Linfócitos aos 30 min e 3 h após exer
Draganidis et al. 14	Observacional	Intensivo: Treino de Resistencia: <i>squat, seated leg extension, horizontal leg curls, barbell side lunges, and calf raises</i> ; (85-90 % 1 RM) 4 séries, 4-6 repetições por série com 3 min de descanso	10 M Jogadores de futebol de elite Experiência de treino: 6 sessões de treino/sem	PBMC: WBC CRP CK	Após, no final e diariamente durante 3 dias após exer	↑ CRP em 1 dia, e depois voltou ao valor basal ↑ CK em 2 dias e depois voltou ao valor basal ↔ WBC

		Duração de treino à volta de 40-45 min seguido de 10 min de aquecimento				
		Moderado: Treino de Resistência <i>squat, seated leg extension, horizontal leg curls, barbell side lunges, and calf raises</i> (65-70 % de 1 RM) 4 séries, 8-10 repetições por série com 1 min de descanso				↑ WBC e CRP em 1 dia e depois voltou ao valore basal Maior aumento da CRP, no fim e às 24 h após exer ↑ CK em 1 dia e depois voltou ao valor basal
		Duração de treino à volta de 40-45 min seguido de 10 min de aquecimento				
Marklund et al. ²³	Observacional	Moderado: 24 h de exercício de ultra-endurance; Corrida, ciclismo e caiaque (46 – 63 % VO _{2max}); 12 séries de 110 min de exer com 10 min de descanso para comer	9 M Atletas de ultra-endurance bem treinados Experiência de trino: competição em corridas de longa distância (>48h)	PBMC: WBC Citocinas: IL-6, IL-8, IL-1β e TNF-α CRP CK	Antes, no final e 28 h após o exer	↑ WBC, IL-6 e CK no final e ↓ 28 h após exer ↑ IL-8 e CRP no final e ↑ às 28 h ↔ TNF-α e IL-1β
Nieman et al. ²⁹	Observacional	Intensivo: 1.75 h ciclismo, seguido de 10 km	31 M Ciclistas treinados	PBMC: WBC e linfócitps	Antes, no final e 1 h após exer	↑ WBC e dos linfócitos, no final e ↓ 1 h após exer

		cronometrado, o mais rápido possível (18.3 ± 1.7 min) num total de 2.1 h (Borg scale = 13.3 ± 1.1 and 82.2 % ± 6.1 % HR max)	Experiência de treino: ciclismo de 75 km	Citocinas: TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-1 β		↑ TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-1 β no final do exer ↓ TNF- α , IL-6 e IL-8 1 h após; IL-10 e IL-1 β continuaram a ↑ 1 h após
Bernecker et al. ⁵	Observacional	Intensivo: Maratona (89.3 % HR _{max})	12 M Experiência de treino: finalizaram uma HM	PBMC: WBC Citocinas: IL-6 e TNF- α	Antes e 1 h após exer	↑ WBC, IL-6 e TNF- α 1 h após exer
Spiropoulos et al. ⁴⁰	Observacional	Intensivo: Ultra-endurance corrida de 246 km (9.08 MET) Finalização de corrida em menos de 36 h	10 M Experiência de treino: executaram um exercício igual anteriormente;	PBMC: WBC Citocinas: IL-6; CRP	Antes, no final e 2 dias after exer	↑ WBC, IL-6 e CRP no final do exer, IL-6 e WBC voltaram ao valor basal 2 dias após, mas CRP manteve-se ↑
Fatouros et al. ^{16 *}	Observacional	Intensivo: 4 x 3 sem de treino de resistência Períodos divididos em t1, t2, t3 e t4 t1 e t4: baixo volume 70 % 1 RM (t1 and t4), 75 % – 85 % 1 RM (t2) e 85 % – 100 % 1 RM (t3); 2 vezes por sem, 2 séries por exer, 10-12 repetições por ser t2: alto volume de treino (4 vezes por sem, 4 séries	17 M Atletas amadores	CRP CK	Antes, e 96 h após cada sessão de exer	↑ CRP após t2 e t3 ↑ CK após t3 e t4

		por exer, 6-10 repetições por série)							
		t3: Muito alto volume de treino (6 times per sem, 6 séries por exer, 1-6 repetições por série);							
Degerstrom et al. ¹³	Observacional	Intensivo: 2 séries de 30 min de corrida com 4 hours descanso (80 % VO _{2max})	7 M 5 esquiadores de elite e 3 competiram a nível distrital Experiência de treino: 1 a 2 vezes/day	PBMC: WBC e linfócitos Citocinas: IL-6 e IL-8		Antes, no final de cada corrida e 2 h após a segunda corrida	WBC: ↑ no final 1 ^a corrida; ↓ antes 2 ^a corrida; ↑ maior no final da 2 ^a do que 1 ^a ; ↓ 2 h após 2 ^a corrida; Linfócitos e IL-8 ↑ após 1 ^a e 2 ^a corrd, e IL-8 ↓ 2 h após 2 ^a corrida ↔ IL-6		
Connolly et al. ¹²	Intervencional	Intensivo: 30 min ciclismo (80 % VO _{2max})	15 M Atletas amadores	PBMC: WBC e linfócitos Citocinas: IL-6		Antes, no final e 1 h após exer	↑ WBC e linfócitos no final do exer e voltou ao valor basal ↑ IL-6 1 h após exer		
Bonsignore et al. ⁷	Observacional	Intensivo: Maratona (15.07 MET)	8 M Atletas amadores Experiência de treino: 77 ± 15 km/sem em 14 ± 10 anos	PBMC: WBC e linfócitos		Antes e no final do exer	↑ WBC no final do exer ↓ Linfócitos no final do exer		

Mucci et al. 27	Intervencional	<p>Intensivo: (75 % e 100 % VO_{2max});</p> <p>Moderado: (50 % of VO_{2max});</p> <p>Cuclismo a 30 Watts para os não treinados e 60 watts para os atletas treinados com sucessivos aumentos de 30 watts a cada (no final do teste o aumento foi menor)</p>	<p>22 M</p> <p>11 atletas de endurance altamente treinados (grupo dos atletas)</p> <p>Experiência de treino: 5.2 ± 06 anos 16.3 ± 1 hour/sem</p> <hr/> <p>11 não treinados mas fisicamente ativos (controlo)</p>	Citocinas: IL-1β e IL-8	<p>Antes, 50 % VO_{2max}, 75 % VO_{2max}, 100 % e na recuperação (5 min após exer)</p>	<p>↑ IL-1β nas duas intensidades e voltou a valor basal na recuperação</p> <p>↑ IL-8 nas duas intensidades e voltou a valor basal na recuperação</p> <hr/> <p>↑ IL-8 aos 100% VO_{2max}</p> <p>↔ IL-1β</p>
Brenner et al. 9 #	Intervencional randomizado	<p>Intensivo: ciclismo durante 5 min (90 % VO_{2max})</p> <hr/> <p>Limite superior do moderado: 2 h de ciclismo (60 % - 65% VO_{2max})</p>	<p>8 M</p> <p>Moderadamente ativos</p>	<p>PBMC: células NK e atividade citotóxica das células NK</p> <p>Citocinas: IL-6, TNF-α e IL-10</p> <hr/> <p>CK</p>	<p>30 min antes, no final, 3 h, 1 dia e 3 dias após cada teste</p>	<p>↑ NK no final do exer e retorno ao valor basal 3 h após</p> <p>↑ atividade citotóxica no final do exer</p> <p>↓ IL-10 desde as 3 h até 3 dias após</p> <p>↔ IL-6, TNF- α e CK</p> <hr/> <p>↑ NK no final do exer e retorno ao valor basal 3 h após</p> <p>↑ atividade citotóxica no final do exer</p> <p>↑ IL-6 do final até 3 h após exer</p> <p>↑ TNF-α desde as 3 h até 3 dias após exer</p> <p>↔ IL-10</p>

		Moderado: 3 séries de 10 repetições de treino de resistência (<i>bicep curl, knee extension, hamstring, curl, bench press and leg press</i>) (60 % - 70 % de 1 RM)				↑ células NK no final do exer e retorno ao valor basal 3 h após ↑ CK 3 dias após exer ↔ IL-10, IL-6, IL-10 e atividade citotóxica das células NK
Ostrowski et al. ³¹	Observacional	Intensivo: Maratona (75.33 % VO _{2max})	10 M	Citocinas: TNF-α, IL-1β, IL-6 e IL-10	1 sem antes, no final e a cada 30 min após exer, durante 4 h	↑ TNF-α, IL-1β, IL-6 e IL-10 no final ↓ IL-10 e IL-6 (rapidamente) ↓ TNF-α e IL-1β (lentamente)

↑: aumento significativo; ↓: diminuição significativa; ↔: sem alterações; 1 RM: uma repetição máxima; 1º: primeiro; 2º: segundo; CK: creatinine quinase; CRP: C-proteína reativa; Exer: exercício; F: Feminino; h: hora; HIGH: alta intensidade; HM: meia maratona; HR_{max}: Frequência cardíaca máxima; IL: Interleucina; LV-HIIE: Exercício intervalado de alta intensidade; M: masculino; PBMC: células mononucleares do sangue periférico; Sem: Semana; TNF-α: Fator de necrose tumoral; V: velocidade; VO_{2max}: consumo máximo de oxigénio; WBC: leucócitos; * <75% na escala de qualidade STROBE; # <75% na escala de qualidade CONSORT;

Tabela 3. Efeito imediato (0-15 min) do exercício moderado e Intensivo sobre os marcadores inflamatórios

Marcador inflamatório	Exercício moderado	Referência	Exercício Intensivo	Referência
WBC	↔	Draganidis et al. ¹⁴ Marklund et al. ²³	↑] 1.44; 3.5 [x	Gonzalo-Calvo et al. ²⁰ Stelzer et al. ⁴² Nieman et al. ²⁹ Spiropoulos et al. ⁴⁰ Degerstrom et al. ¹³ Connolly et al. ¹² Bonsignore et al. ⁷
			↔	Draganidis et al. ¹⁴ Abbasi et al. ¹ Bernecker et al. ⁵
Linfócitos	↑ 1.41 x	Wadley et al. ⁴⁷	↑] 0.83; 2.69 [x	Gonzalo-Calvo et al. ²⁰ Wadley et al. ⁴⁷ Stelzer et al. ⁴² Nieman et al. ²⁹ Degerstrom et al. ¹³ Connolly et al. ¹²
			↓] 1.56; 4.21 [x	Bonsignore et al. ⁷
			↔	Abbasi et al. ¹
Células NK	↑ 5.5 x	Brenner et al. ⁹	↑ 8.83 x	Brenner et al. ⁹
Atividade citotóxica das células NK	↑ 2.92 x	Brenner et al. ⁹	↑ 4.63 x	Brenner et al. ⁹
IL-6	↑] 1.33; 4.20 [x	Wadley et al. ⁴⁷	↑] 1.59; 26.79 [x	Gonzalo-Calvo et al. ²⁰
		Brenner et al. ⁹		Wadley et al. ⁴⁷

				Ulven et al. ⁴⁵ Stelzer et al. ⁴² Nieman et al. ²⁹ Spiropoulos et al. ⁴⁰ * Connolly et al. ¹² Otrowski et al. ³¹
	↔	Azizbeigi et al. ³ Marklund et al. ²³	↔	Azizbeigi et al. ³ Degerstrom et al. ¹³ Brenner et al. ⁹ Bernecker et al. ⁵
IL-10	↔	Wadley et al. ⁴⁷ Brenner et al. ⁹	↑] 1.57 ; 32.99 [x	Gonzalo-Calvo et al. ²⁰ Ulven et al. ⁴⁵ Nieman et al. ²⁹ Ostrowski et al. ³¹
			↔	Brenner et al. ⁹ Wadley et al. ⁴⁷
IL-8	↑ 1.43 x	Mucci et al. ²⁷	↑] 1.37; 2.77 [x	Gonzalo-Calvo et al. ²⁰ Nieman et al. ²⁹ Degerstrom et al. ¹³ Mucci et al. ²⁷
	↔	Marklund et al. ²³		
IL-1β	↑ 1.13 x	Mucci et al. ²⁷	↑] 1.13; 1.50 [x	Nieman et al. ²⁹ Mucci et al. ²⁷ Ostrowski et al. ³¹
	↔	Marklund et al. ²³		
TNF-α	↔	Azizbeigi et al. ³ Marklund et al. ²³ Brenner et al. ⁹	↔	Azizbeigi et al. ³ Brenner et al. ⁹ Bernecker, 2011

			↑] 1,30; 2.07 [x	Ulven et al. ⁴⁵ Nieman et al. ²⁹ Ostrowski et al. ³¹
CRP	↑ 1.23 x	Draganidis et al. ¹⁴ Marklund et al. ^{23#}	↑ 1.4 x	Draganidis et al. ¹⁴ Spiropoulos et al. ^{40*}
			↔	Gonzalo-Calvo et al. ²⁰ Fatouros et al. ¹⁶
CK	↑] 1.92; 24.16 [x	Draganidis et al. ¹⁴ Marklund et al. ²³	↑] 2.19; 4.75 [x	Gonzalo-Calvo et al. ²⁰ Stelzer et al. ⁴² Draganidis et al. ¹⁴
	↔	Azizbeigi et al. ³ Brenner et al. ⁹	↔	Azizbeigi et al. ³ Brenner et al. ⁹ Fatouros et al. ¹⁶

↑: Aumento significativo; ↓: diminuição significativa; ↔: sem alterações; CRP: C-proteína reativa; IL: interleucina; TNF-α: Fator de necrose tumoral alpha; WBC: leucócitos; * Spiropoulos et al. não foi incluído no cálculo do intervalo de aumento da IL-6 e da CRP, uma vez que, obteve valores muito discrepantes após o exercício quando comparado com os restantes estudos (10470 e 6000 vezes, respetivamente); # Marklund et al. não foi incluído no cálculo de intervalo de aumento da CRP, uma vez que, o valor basal não é detetável.

REFERÊNCIAS

1. Abbasi A, Hauth M, Walter M, et al. Exhaustive exercise modifies different gene expression profiles and pathways in LPS-stimulated and un-stimulated whole blood cultures. *Brain Behav Immun*. 2013. doi:10.1016/j.bbi.2013.10.023.
2. Allen J, Sun Y, Woods JA. Exercise and the Regulation of Inflammatory Responses. Vol 135. 1st ed. Elsevier Inc.; 2015. doi:10.1016/bs.pmbts.2015.07.003.
3. Azizbeigi K, Azarbayjani MA, Atashak S, Stannard SR. Effect of moderate and high resistance training intensity on indices of inflammatory and oxidative stress. *Res Sport Med*. 2015;23(1):73-87. doi:10.1080/15438627.2014.975807.
4. Baumert P, Lake MJ, Stewart CE, Drust B, Erskine RM. Genetic Variation and Exercise-Induced Muscle Damage: Implications for Athletic Performance, Injury and Ageing. Vol 116. Springer Berlin Heidelberg; 2016. doi:10.1007/s00421-016-3411-1.
5. Bernecker C, Scherr J, Schinner S, Braun S, Scherbaum WA, Halle M. Evidence for an exercise induced increase of TNF- α and IL-6 in marathon runners. *Scand J Med Sci Sport*. 2011. doi:10.1111/j.1600-0838.2011.01372.x.
6. Bigley AB, Simpson RJ. NK cells and exercise: implications for cancer immunotherapy and survivorship. *Discov Med*. 2015;19(107):433-445. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26175401>.
7. Bonsignore MR, Morici G, Riccobono L, et al. Airway inflammation in nonasthmatic amateur runners. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;281:L668-L676.
8. Bonsignore MR, Morici G, Riccobono L, et al. Airway inflammation in nonasthmatic amateur runners. *Mol Immunol*. 2013;281(2):129-134. doi:10.1111/j.1600-0838.2011.01372.x.
9. Brenner IKM, Natale VM, Vasiliou P, Moldoveanu AI, Shek PN, Shephard RJ. Impact of three different types of exercise on components of the inflammatory response. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1999;80(5):452-460. doi:10.1007/s004210050617.
10. Burghardt R. markers in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatol Int*. 2019;39(5):793-804. doi:10.1007/s00296-019-04284-x.

11. Chen L, Liu H, Yuan M, Lu W, Wang J, Wang T. The roles of interleukins in perfusion recovery after peripheral arterial disease. *Biosci Rep.* 2018;0(January):1-6. <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2016-095999>.
12. Connolly PH, Caiozzo VJ, Zaldivar F, et al. Effects of exercise on gene expression in human peripheral blood mononuclear cells. *J Appl Physiol.* 2004;97:1461-1469. doi:10.1152/jappphysiol.00316.2004.
13. Degerstrøm J, Østerud B. Increased inflammatory response of blood cells to repeated bout of endurance exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2006. doi:10.1249/01.mss.0000227315.93351.8d.
14. Draganidis D, Chatzinikolaou A, Jamurtas AZ, et al. The time-frame of acute resistance exercise effects on football skill performance: The impact of exercise intensity. *J Sports Sci.* 2013;31(7):714-722. doi:10.1080/02640414.2012.746725.
15. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC VJ. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)statement: guidelines for reporting observational studies. *J clin Epidemiol.* 2008;61(4):344-349. doi:10.1007/s00038-007-0239-9.
16. Fatouros IG, Destouni A, Margonis K, et al. Cell-Free Plasma DNA as a Novel Marker of aseptic Inflammation Severity Related to Exercise Overtraining. *Clin Chem.* 2006;52(9):1820-1824. doi:10.1373/clinchem.2006.070425.
17. Fedewa M V., Hathaway ED, Ward-Ritacco CL. Effect of exercise training on C reactive protein: A systematic review and meta-Analysis of randomised and non-randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* 2016;51(8):670-676. doi:10.1136/bjsports-2016-095999.
18. Fu B, Tian Z, Wei H. Subsets of human natural killer cells and their regulatory effects. *Immunology.* 2014;141(4):483-489. doi:10.1111/imm.12224.
19. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(9):607-610. doi:10.1038/nri3041.

20. de Gonzalo-Calvo D, Dávalos A, Montero A, et al. Circulating inflammatory miRNA signature in response to different doses of aerobic exercise. *J Appl Physiol.* 2015;119:124-134. doi:10.1152/jappphysiol.00077.2015.
21. Hennigar SR, McClung JP, Pasiakos SM. Nutritional interventions and the IL-6 response to exercise. *FASEB J.* 2017;31(9):3719-3728. doi:10.1096/fj.201700080R.
22. Lightfoot AP, Cooper RG. The role of myokines in muscle health and disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(6):661-666. doi:10.1097/BOR.0000000000000337.
23. Marklund P, Mattsson CM, Wahlin-Larsson B, et al. Extensive inflammatory cell infiltration in human skeletal muscle in response to an ultra-endurance exercise bout in experienced athletes. *J Appl Physiol.* 2013;114:66-72. doi:10.1152/jappphysiol.01538.2011.
24. Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, McNally R, Cheraghi-Sohi S. PICO, PICOS and SPIDER: A comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res.* 2014;14(1):1-10. doi:10.1186/s12913-014-0579-0.
25. Moghadam-Kia S, Oddis C V., Aggarwal R. Approach to asymptomatic creatine kinase elevation. *Cleve Clin J Med.* 2016;81(6188):37-42. doi:10.1016/j.physbeh.2015.10.027.
26. Moldoveanu AI, Shephard RJ, Shek PN. The Cytokine Response to Physical Activity and Training. *Sport Med.* 2001;31(2):115-144. doi:10.2165/00007256-200131020-00004.
27. Mucci P, Durand F, Lebel B, Bousquet J, Préfaut C, Efaut CP. Interleukins 1-beta, -8, and histamine increases in highly trained, exercising athletes. *Med Sci Sport Exerc.* 1999;32(6):1094-1100. doi:10.1097/00005768-200006000-00009.
28. NCBI. Pubmed. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
29. Nieman DC, Konrad M, Henson DA, Kennerly K, Shanely RA, Wallner-Liebmann SJ. Variance in the Acute Inflammatory Response to Prolonged Cycling Is Linked to Exercise Intensity. *J Interf Cytokine Res.* 2012;32(1):12-17. doi:10.1089/jir.2011.0038.
30. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2.

31. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol.* 1999;515 (Pt 1):287-291. doi:10.1111/j.1469-7793.1999.287ad.x.
32. Peake JM, Neubauer O, Walsh NP, Simpson RJ. Recovery of the immune system after exercise. *J Appl Physiol.* 2017;122:1077-1087. doi:10.1046/j.1365-201X.1998.0325e.x.
33. Pescatello Linda S., Arena Ross, Riebeb Deborah TPD. Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Vol 36. 9th ed. (Pescatello, Linda S.; Arena Ross; Riebe, Deborah; Thompson PD, ed.). Philadelphia; 2013. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.
34. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 2005;98(4):1154-1162. doi:10.1152/jappphysiol.00164.2004.
35. Santos CC, César J, Neto R, Bishop NC, Lira FS. Interleukin - 10 responses from acute exercise in healthy subjects: A systematic review. 2019;(September 2018):9956-9965. doi:10.1002/jcp.27920.
36. Schrödl Wieland, Büchler Rita, Wendler Sindy, Reinhold Petra, Muckova Petra, Reindl Johanna and RH. Acute phase proteins as promising biomarkers: Perspectives and limitations for human and veterinary medicine. *Proteomics - Clin Appl.* 2016;(5962):1-27. doi:10.1002/prca.201400093.This.
37. Schulz KF, Atlman DG MD. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for repoting parallel group randomise trials. *Ann Int Med.* 2010:152. doi:10.1136/bmj.c332.
38. Shaw DM, Merien F, Braakhuis A, Dulson D. T-cells and their cytokine production: The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of strenuous exercise. *Cytokine.* 2017;104(October):136-142. doi:10.1016/j.cyto.2017.10.001.
39. Silveira LS, Antunes B de MM, Minari ALA, dos Santos RVT, Neto JCR, Lira FS. Macrophage Polarization: Implications on Metabolic Diseases and the Role of Exercise. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2016;26(2):115-132. doi:10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2016015920.

40. Spiropoulos A, Goussetis E, Margeli A, et al. Effect of inflammation induced by prolonged exercise on circulating erythroid progenitors and markers of erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(2):199-203. doi:10.1515/CCLM.2010.034.
41. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB J*. 2003;17(8):884-886. doi:10.1096/fj.02-0670fje.
42. Stelzer I, Kröpfl JM, Fuchs R, et al. Ultra-endurance exercise induces stress and inflammation and affects circulating hematopoietic progenitor cell function. *Scand J Med Sci Sport*. 2015. doi:10.1111/sms.12347.
43. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, et al. Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(2):348-355. doi:10.1249/01.MSS.0000048861.57899.04.
44. Timmons BW, Cieslak T. Human natural killer cell subsets and acute exercise: A brief review. *Exerc Immunol Rev*. 2008;14(905):8-23.
45. Ulven SM, Foss SS, Skjolsvik AM, et al. An acute bout of exercise modulate the inflammatory response in peripheral blood mononuclear cells in healthy young men. *Arch Physiol Biochem*. 2015:1-9. doi:10.3109/13813455.2014.1003566.
46. Viana JL, Kosmadakis GC, Watson EL, et al. Evidence for Anti-Inflammatory Effects of Exercise in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(9):2121-2130. doi:10.1681/ASN.2013070702.
47. Wadley AJ, Chen Y-W, Lip GYH, Fisher JP, Aldred S. Low volume–high intensity interval exercise elicits antioxidant and anti-inflammatory effects in humans. *J Sports Sci*. 2015;34(1):1-9. doi:10.1080/02640414.2015.1035666.