



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

GUILHERME JOSÉ NOGUEIRA FONTINHA

Exercício físico e inflamação no idoso - qual a relação?

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO

DRA. MARTA FERREIRA DA COSTA

ABRIL 2019

Exercício físico e inflamação no idoso – qual a relação?

Artigo de Revisão

Guilherme José Nogueira Fontinha¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

(guilhermejosefontinha@hotmail.com)

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina

Área Científica: Medicina

Orientador: Professor Doutor Manuel Teixeira Marques Veríssimo, Professor Auxiliar com Agregação na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Co-orientador: Dra. Marta Teixeira da Costa, Médica Interna de Formação Específica em Medicina Interna

Coimbra, Abril de 2019

Índice

Resumo	3
Abstract	4
Índice de Abreviaturas	5
Introdução	7
Materiais e Métodos	9
Resultados	10
Efeitos do exercício físico na inflamação no idoso.....	10
Efeitos de diferentes tipos de exercício físico nos marcadores inflamatórios no idoso	17
Efeitos do exercício físico na inflamação no sistema nervoso central do idoso.....	20
Efeito do exercício físico na doença aguda do idoso.....	23
Relação da inflamação no exercício físico e da condição física no idoso.....	25
Discussão e Conclusão	26
Referências.....	28

Resumo

Introdução

A realidade demográfica actual tende para um envelhecimento da população, assim como para o aumento das doenças a este associadas. O processo de envelhecimento engloba alterações em variados sistemas, incluindo o imune. Através de vários mecanismos o idoso apresenta um estado pró-inflamatório, que propicia a diminuição da saúde deste grupo. É de grande importância conhecer tanto os meios de aparecimento como as formas de mitigar esta situação. O exercício físico poderá ter um papel protector na inflamação crónica do idoso, assim como em situações de doença aguda, sendo por isso útil compreender a relação entre este e a inflamação no idoso.

Materiais e Métodos

Realizou-se uma revisão sistemática de estudos publicados nos últimos 15 anos acerca da relação entre o exercício físico e a inflamação no idoso.

Resultados

O exercício físico diminui o estado pró-inflamatório crónico do idoso, assim como a inflamação em situações de doença aguda, sendo o tipo de exercício mais eficaz a fazê-lo o aeróbio e o composto por intervalos intermitentes. As variações dos marcadores inflamatórios parecem acompanhar as dos marcadores de *stress* oxidativo. Quando muito intenso ou exaustivo o exercício físico leva ao aumento dos marcadores inflamatórios. Parecem existir variados mediadores do efeito do exercício físico na inflamação do idoso. Idosos com níveis de marcadores inflamatórios mais elevados experienciam piores resultados de ganho de massa muscular após exercício físico.

Discussão

Deverão existir mais estudos no que toca às diferentes variáveis do exercício físico de modo a delinear os protocolos mais benéficos no que toca à mitigação da inflamação no idoso. Para aligeirar a perda de saúde física e mental da população idosa deverá continuar a existir uma promoção da realização do exercício físico junto destes, principalmente nos cuidados primários de saúde e em populações residentes em asilos, e dentro do possível, em doentes em internamento.

Palavras-chave:

Envelhecimento saudável; Exercício físico; Inflamação.

Abstract

Introduction

The current demographic reality tends towards an aging population as well as an increase in the aging associated diseases. The aging process encompasses changes in a variety of systems, including the immune system. Through several mechanisms the elderly present a pro-inflammatory status, which leads to a decrease in the health of this group. It is of great importance to know both the ways of appearance and the ways to mitigate this situation. Physical exercise may play a protective role in the chronic inflammation of the elderly, as well as in acute illness situations, being therefore useful to understand the relationship between physical activity and inflammation in the elderly.

Materials and Methods

A systematic review of studies published in the last 15 years about the relationship between physical exercise and non-hazardous inflammation was carried out.

Results

Physical exercise decreases the chronic pro-inflammatory status of the elderly, as well as inflammation in situations of acute illness, being the most effective type of exercise the aerobic and the one consisting of intermittent bouts of exercise. Variations in inflammatory markers seem to accompany those of markers of oxidative stress. When very intense or exhaustive, physical exercise leads to an increase in inflammatory markers. There seem to be several mediators of the effect of physical exercise on the inflammation of the elderly. Elderly people with higher inflammatory markers experience worse results of muscle gain after exercise.

Discussion

There should be more studies on different variables of physical exercise in order to delineate the most beneficial protocols for the mitigation of inflammation in the elderly. In order to alleviate the loss of physical and mental health of the elderly population, there should continue to be a promotion of physical exercise, especially in primary health care and in nursing homes, and, if possible, hospitalized patients.

Keywords:

Healthy aging; Physical activity; Inflammation.

Índice de Abreviaturas

- ApoE^{-/-} – Atherosclerosis-prone apolipoprotein E-deficient
- Bcl2 – B-cell lymphoma 2
- BDNF – Brain-derived neurotrophic factor
- CCL11 – C-C motif chemokine 11
- CK – Creatina cinase
- CXCL1 - chemokine (C-X-C motif) ligand 1
- COX-2 – Ciclo-oxigenase 2
- DCX - Doublecortin
- DHEA – Desidroepiandrosterona
- G-CSF – Granulocyte-colony stimulating factor
- GH – Hormona do crescimento
- GPx – Glutathione peroxidase
- Hsp60 – Heat shock protein 60
- Hsp70 – Heat shock protein 70
- IκBα - Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor alpha
- IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
- IL-1 – Interleucina 1
- IL-10 – Interleucina 10
- IL-12p40 – Interleucina 12 de peso molecular 40 quilodaltons, sub-unidade beta da interleucina 12
- IL-12p70 – Interleucina 12 de peso molecular 70 quilodaltons
- IL-1ra – Antagonista do receptor da interleucina 1
- IL-1β – Interleucina 1 beta
- IL-4 – Interleucina 4
- IL-6 – Interleucina 6
- IMC – Índice de massa corporal
- iNOS – Óxido nítrico sintase
- KC – Keratinocyte Chemoattractant
- Km – Quilómetro
- Km/h – Quilómetro por hora
- KO – Knockout
- MCP1 – Monocyte chemoattractant protein 1 – o mesmo que CCL2 – Chemokine (C-C motif) ligand 2
- MDA – Malondialdeído

MIF – Macrophage migration inhibitory factor
MPO – Mieloperoxidase
MPP-2 – Membrane Palmitoylated Protein 2
mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro
NE – Neuroelastase
NFkB – Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NOx – Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidase
PCG-1 α – Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
PCR – Proteína C reactiva
REST – RE1-Silencing Transcription factor
SAA – Amiloide A do soro
SOD – Superóxido dismutase
sTNF Ri – Receptor 1 do factor de necrose tumoral solúvel
sTNF Rii – Receptor 2 do factor de necrose tumoral solúvel
suPAR – Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor
TLR2 – Toll like receptor 2
TLR4 – Toll like receptor 4
TNF- α – Factor de necrose tumoral alfa

Introdução

A melhoria das condições de vida, da acessibilidade aos cuidados de saúde, e os avanços na Medicina, permitiram um aumento progressivo e muito relevante da esperança média de vida, desde o início do século passado. Este aumento da esperança média de vida aliado à diminuição da taxa de fertilidade global, resulta no aumento das faixas etárias mais idosas tanto em números absolutos, como em percentagem na população global. Em números absolutos, previa-se em 2010 que até 2050 os grupos de idade superior a 65, 85 e 100 anos crescessem 188%, 351% e 1004% respectivamente, enquanto que o grupo com idade entre 0-64 anos apenas crescesse 22%.(1)

O envelhecimento caracteriza-se pela alteração da função, fisiologia e anatomia dos vários órgãos e sistemas. No Sistema Imunológico ocorre o fenómeno de Imunossenescência, composto por alterações tanto da Imunidade Inata como da Imunidade Adaptativa, causado pela exposição crónica a antigénios, influenciada por factores genéticos e epigenéticos. Ao nível das barreiras contra agentes patogénicos, surgem defeitos na defesa imunológica da pele, havendo diminuição do número de glândulas sebáceas e fâneros, o mesmo ocorrendo nas mucosas respiratórias e gastrointestinais, com uma quantidade diminuída de imunoglobulinas locais. Ao mesmo tempo várias células da imunidade inata sofrem alteração do seu funcionamento. (2) Tanto os linfócitos T como os B apresentam mudanças quantitativas e qualitativas. (3) A disfunção dos linfócitos, e principalmente dos macrófagos, conduz a um estado pro-inflamatório no idoso. Este estado é designado como *Inflammaging* e tem como componente central o aumento da IL-6 e do TNF- α , entre outras citocinas pró-inflamatórias.(4) A *Inflammaging* faz parte do processo normal de envelhecimento, tendo já vários estudos demonstrado que, mesmo na ausência de doença e de infecção aguda, existe, de facto, um aumento destas citocinas.(5) Sendo este um processo normal, transversal a toda a população idosa e benéfico até certo ponto, está, todavia, implicado em várias doenças associadas ao envelhecimento, tendo mesmo um papel preponderante na sua génese. Não obstante, é possível admitir compatibilidade entre *Inflammaging* e longevidade, observando-se este estado pro-inflamatório em centenários. Isto significa que pode existir um *threshold* individual, determinado pela genética, por exemplo, que faz a distinção entre a inflamação benéfica no idoso e um estado pró-inflamatório excessivo e deletério.(4)

Os processos de Imunossenescência e *Inflammaging*, causados e influenciados por uma miríade de mecanismos, estão associados quer à fisiopatologia quer à génese de várias doenças associadas ao envelhecimento. Os níveis das citocinas pró-inflamatórias, especialmente de IL-6 e TNF- α , influenciam tanto o declínio cognitivo como eventos cardiovasculares. Estão implicados na fisiopatologia da Doença de Alzheimer e na

remodelação cardíaca, na insuficiência cardíaca, assim como no cancro. Do mesmo modo, verifica-se uma grande associação entre os níveis dos marcadores inflamatórios e a síndrome de fragilidade.(6)

É assim de vital importância conhecer e entender os factores modificadores da *Inflammaging*, de modo a diminuir, ou pelo menos, a atrasar a incidência das doenças referidas. O exercício físico apresenta-se como candidato a entidade modificadora da inflamação no idoso. Este trabalho de revisão tem como objectivo estudar a literatura produzida acerca do tema com a finalidade de melhor compreender a relação entre o exercício físico e a inflamação no idoso. O texto foi redigido de acordo com o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa de 1945.

Materiais e Métodos

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica na plataforma Pubmed, utilizando os MeSH Terms “Aging”, “Inflammation” e “Activity, physical”. Os artigos escolhidos foram publicados nos anteriores 15 anos. Destes 95 artigos encontrados, foram incluídos 33 artigos. Foram ainda incluídos 2 artigos encontrados com a pesquisa na mesma plataforma utilizando os termos “Sepsis”, “Inflammation”, “Activity, physical” e “Elderly” e 1 outro com a pesquisa “High-intensity interval training”, “Inflammation” e “Aging”. Os artigos excluídos foram aqueles que não apresentavam estudos com idosos, que não apresentavam como objectivos primários ou secundários o estudo da relação do exercício físico e a inflamação, que não eram artigos de investigação e, finalmente, que não se encontravam nas línguas inglesa, francesa, espanhola (suas variantes) ou portuguesa.

Resultados

Efeitos do exercício físico na inflamação no idoso

Com o envelhecimento instala-se um estado pró-inflamatório, resultado de várias alterações no sistema imune. Estas alterações são consequências de diferentes mecanismos que englobam *stress* oxidativo, involução tímica, produção modificada de hormonas, aumento da massa gorda, infecções crónicas, mudança da microbiota intestinal, entre outras.(3)(7)(8) O estado pró-inflamatório no idoso, designado por *Inflammaging*, caracteriza-se principalmente pelo aumento da IL-6 e do TNF- α , causado pela disfunção de linfócitos T e macrófagos. A senescência do sistema imune também inclui alteração das funções das células dendríticas, neutrófilos, linfócitos B, da citotoxicidade das células NK e da composição das populações linfocitárias, assim como a alteração das barreiras do corpo.(3)(2) Sendo assim, a IL-6 e o TNF- α apresentam-se como marcadores major do estado crónico pró-inflamatório no idoso, mas outras citocinas, distúrbios em populações celulares imunológicas e modificações na activação de genes devem ser consideradas quando caracterizando o estado inflamatório. Tendo o exercício físico um papel promissor na mitigação da inflamação no idoso fizeram-se diversos estudos em que se estudou a relação dos valores dos marcadores inflamatórios com a prática de exercício físico, procurando-se também conhecer os mediadores desta relação.

Num estudo por Zhang *et al.*, que teve como objectivo elucidar a ligação entre a metilação do DNA e o exercício físico, mostrou-se que o NF κ B2 pode ser um mediador do efeito do exercício físico na inflamação. O exercício físico realizado consistiu em várias sessões diárias da combinação de uma caminhada de 3 minutos de baixa intensidade seguida de outra com a mesma duração, mas de alta intensidade. Este exercício deveria ser feito o máximo número de dias possível durante 6 meses. O número de dias de treino realizado pelos participantes, idosos, permitiu dividi-los em dois grupos – um controlo com menos de 40 dias de treino em 6 meses e outro com mais de 40. Por *genome-wide methylation assay* identificaram-se mais de 40 genes híper – ou hipometilados no grupo treinado, o que não se observou no grupo controlo. Destes, mostrou-se que em 7 existia uma correlação entre o gasto energético e o *status* de metilação. Entre estes, o NF κ B2, envolvido na composição da proteína formada por várias sub-unidades NF κ B, -- amplamente implicada na regulação da transcrição de genes envolvidos na inflamação, apresentou um rácio de metilação em múltiplos locais da região promotora pré/pós-protocolo aumentado, ou seja, houve hipermetilação após os 6 meses, estatisticamente significativa.(9)

Por outro lado, Rodriguez-Miguel *et al.*, estudaram o efeito do treino de força em idosos e o papel dos TLR-2 e TLR-4. Os idosos foram divididos num grupo controlo sem treino e

noutro grupo com um protocolo de treino que consistiu em 10 minutos de exercício aeróbio seguido de treino de força, duas vezes por semana com 48 horas de descanso entre sessões de treino, no mínimo, num total de 16 sessões e no espaço de 8 semanas. Medições foram feitas antes e depois das 8 semanas, nos dois grupos. O estudo mostrou que houve um aumento significativo de IL-10, mRNA IL-10, rácio IL-10/TNF- α e Hsp70 após o treino em relação ao seu valor basal e ao grupo controlo. Houve também uma diminuição significativa de PCR, IL-6, TLR2, TLR4 e Hsp60, após o treino em relação ao seu valor basal e ao grupo controlo. Detectou-se uma diminuição sem significância estatística de TNF- α mRNA. O valor de TNF- α não sofreu variação em nenhum dos grupos ou momentos.(10)

Outro estudo, por Koenig *et al.*, cujo objectivo primário era o de estudar o efeito da suplementação de avenantramida nos marcadores inflamatórios em mulheres pós-menopáusicas após o exercício físico, foram apenas considerados para este trabalho os valores pré-suplementação. O exercício realizado foi a caminhada em descida com -9% de inclinação em passadeira, a 4km/h, em quatro momentos de 15 minutos cada, intervalados com descansos de 5 minutos. As medições foram realizadas antes do exercício e 24 e 48 horas após a sua finalização. Mostrou-se um aumento significativo da actividade da CK plasmática e da *Neutrophil respiratory burst activity* 24 horas após o exercício em relação ao valor basal. O valor da PCR teve um aumento significativo às 48 horas em relação ao basal. A IL-1 β apresentou um valor maior às 24 horas, sendo às 48 horas também superior do que o basal. A actividade de ligação em células mononucleares da NF κ apresentou-se aumentada às 48 horas, assim como às 24 horas (porém em menor escala), em comparação com o valor basal.(11)

Mikkelsen *et al.* comparou os níveis dos marcadores inflamatórios em idosos do sexo masculino sedentários e em atletas veteranos. O grupo sedentário não praticara exercício físico pelo menos nos 5 anos anteriores. O grupo de atletas tinha praticado treino aeróbio, nomeadamente corrida 49km/semana em média, nos anteriores 28 anos, em média. Houve ainda um grupo controlo de idade cerca de 40 anos mais novo, também dividido num grupo sedentário e num grupo com atletas nos anteriores 6 anos. Todos os participantes tinham um IMC<28 e eram normotensos, não tendo também diabetes, intolerância à glicose, doença cardiovascular, ou um trabalho fisicamente exigente. Os valores de PCR e IL-6 apresentaram-se significativamente aumentados no grupo sedentário idoso comparativamente ao grupo sedentário jovem, como previsto. Entre o grupo de atletas veteranos e o grupo de idosos sedentários mostrou-se uma diminuição com significância nos valores de PCR, IL-6, sTNF Ri e leucócitos. Houve também um aumento com significância do valor de TNF- α . Quanto ao valor de suPAR houve um aumento não significativo no grupo de atletas veteranos e o valor de sTNF Rii não teve qualquer diferença

entre grupos. No respeitante ao grupo de jovens, as variações entre atletas e sedentários mimetizaram as dos grupos idosos. Os valores de PCR, IL-6 e sTNF Ri no grupo de atletas veteranos foram semelhantes aos valores dos mesmos marcadores no grupo de jovens sedentários.(12)

Num estudo que pretendeu avaliar os efeitos da terapia de reposição de testosterona em homens com mais de 60 anos de idade e baixos níveis de testosterona nas citocinas inflamatórias, Glinberg *et al.* usaram um grupo de comparação que cumpriu um protocolo de treino de força durante 6 meses. Verificou-se que o grupo com treino, que mais tarde foi dividido em dois – um ao qual foi dado placebo, e outro, ao qual foi dada a terapia de reposição de testosterona – apresentou os menores valores dos marcadores inflamatórios medidos. A terapia de reposição de testosterona pareceu estar associada a um aumento da actividade inflamatória. O grupo com treino e acesso a placebo apresentou uma diminuição significativa de MIF e MCP1. O treino de força, no grupo com treino e reposição de testosterona, pareceu mitigar, em parte, o efeito desta última, na actividade inflamatória.(13)

Um estudo por Markofski *et al.*, analisou o efeito do exercício físico na adiponectina, leptina e grelina. Para além destas hormonas, foram avaliados o valor de sTNF Rii e o fenótipo macrocítico. Para o estudo, foram criados dois grupos de idosos, um que cumpriu um protocolo de treino de 12 semanas, combinando treino aeróbio e de força, e um que continuou com a sua actividade física normal. O estudo mostrou que não houve diferença dos valores de sTNF Rii entre os grupos, antes e depois das 12 semanas. Os valores de grelina e adiponectina, que não apresentaram diferenças entre os grupos antes do treino, sofreram um aumento com significância no grupo que seguiu o protocolo, em relação ao seu valor basal. O valor da leptina, cujo valor basal era significativamente superior no grupo que iria cumprir o protocolo, diminuiu após as 12 semanas, porém sem significância estatística. Houve ainda uma correlação com significância entre o aumento percentual da grelina e a diminuição percentual de monócitos CD14+CD16+ circulantes, no grupo treinado. Uma correlação estatisticamente não significativa entre a diminuição percentual da leptina e a diminuição percentual destes monócitos também foi estabelecida, no mesmo grupo. (14)

Num estudo, por Botta *et al.*, utilizaram-se ratos db/db – modelo animal para desenvolvimento da diabetes – e ratos Wild-type com 8 meses de idade. Os ratos db/db estavam hiperglicémicos há pelo menos 22 semanas. Cada tipo de rato formou um grupo controlo sedentário e um grupo activo que utilizou uma roda motorizada 1 hora por dia durante 5 dias por semana por 2 semanas. O tecido utilizado foi o cardíaco. O estudo mostrou que os valores de PGC-1 α / β -actina e do mRNA PGC-1 α do grupo db/db activo foram significativamente superiores, em comparação ao grupo sedentário correspondente e ao grupo activo do tipo Wild-type. O grupo db/db sedentário apresentou valores de G-CSF,

IL-6, TNF- α , CCL2, CXCL2 e CXCL10 significativamente superior aos grupos Wild-type. No entanto, o grupo db/db activo apresentou valores de IL-1 α , G-CSF, IL-6, TNF- α , CCL2, CXCL2 e CXCL10 significativamente inferiores aos do grupo sedentário respectivo.(15)

Um outro estudo, por Olesen *et al.*, investigou o papel do PGC-1 α no efeito do exercício físico na inflamação no idoso. Utilizaram-se ratos Wild-type e ratos KO para PGC-1. De cada tipo de rato existiram cinco grupos – quatro grupos de indivíduos com 15 meses de idade - um sem acesso a roda para rato e com alimentação normal; um com acesso livre a roda para rato a partir dos 3 meses de idade e com alimentação normal; um com alimentação suplementada com resveratrol a partir dos 3 meses de idade, mas sem acesso a roda para rato; um com acesso a roda para rato e suplementação com resveratrol a partir dos 3 meses de idade; finalmente, um grupo controlo de idade com 3 meses de idade, sem exercício ou suplementação. O estudo mostrou que houve um aumento significativo de TNF- α e de IL-6 plasmáticos do grupo sem exercício físico e sem suplementação, nos dois tipos de rato, em relação ao grupo controlo de 3 meses de idade respectivo. Nos dois grupos de 15 meses sem treino dos ratos KO para PGC-1 α houve uma diferença significativa no valor de TNF- α plasmático, quando comparado com os ratos Wild-type. Os restantes grupos – todos com exercício físico – não apresentaram diferenças deste valor entre tipos de animal e entre grupos. Nos níveis de IL-6 plasmática, houve diferença significativa entre o grupo de 15 meses sem acesso a roda para rato e sem suplementação e os restantes grupos da mesma idade, somente nos ratos KO para PGC-1 α .

O principal achado deste trabalho foi o de que no quadricípite femoral a quantidade de TNF- α se apresentou aumentada no grupo sedentário e sem suplementação de 15 meses, quando comparado ao de 3 meses (esperado), porém enquanto que nos restantes grupos – pelo menos suplementados ou a praticar exercício físico - do tipo Wild-type, houve diferença significativa com o grupo controlo de 15 meses, nos ratos KO para PGC-1 α , os valores mantiveram-se invariáveis em todos os grupos de 15 meses, com ou sem exercício físico ou suplementação, diferindo significativamente dos pares do tipo Wild-type. Por último, no fígado e no tecido visceral adiposo não existiram variações significativas de TNF- α entre grupos ou tipos.(16)

Outro estudo, por Santos *et al.*, com idosos sedentários comparou os valores de PCR, IL-6, IL-10 e TNF- α antes e após um protocolo de treino de 24 semanas, assim como as alterações no sono dos participantes. O treino de cariz aeróbio correspondeu a corrida e foi de 60 minutos/dia, divididos em várias sessões. No final das 24 semanas, mostrou-se uma diminuição com significância dos valores de IL-6 (-37.42%), TNF- α (-43.42%), TNF- α /IL-10 (-54.52%) e um aumento com significância do valor de IL-10 (+27.85%). O valor de PCR sofreu um aumento, enquanto que o valor de IL-1 sofreu uma diminuição, ambas variações

estatisticamente não significativas. Houve ainda uma melhoria na qualidade do sono dos participantes.(17)

Packer & Hoffman-Goetz examinaram os efeitos do exercício físico em ratos C57BL/6 de 15-16 meses de idade nos marcadores inflamatórios expressos no intestino. Os animais foram divididos em dois grupos, um de controlo sedentário e outro com acesso sem restrições a roda para ratos, durante 4 meses.

O exercício físico, que foi confirmado pela actividade enzimática muscular pareceu provocar uma diminuição da inflamação nos ratos. A expressão de TNF- α e Caspase-7 nos linfócitos intestinais diminuiu significativamente nos ratos com acesso a roda para ratos, quando comparada com a dos ratos sedentários. A expressão de IL-1 β , IL-6 e Caspase-3 também diminuiu, mas sem significância. A expressão de Bcl2 aumentou sem significância estatística nos animais não sedentários.(18)

Num outro estudo, por De Gonzalo-Calvo *et al.*, comparou-se idosos do sexo masculino sedentários com outros com prática regular de exercício físico, desde a idade adulta (média de 49 anos de treino). O treino feito tinha combinado exercício aeróbio com treino de força e durara pelo menos 60 minutos, tendo sido feito três vezes por semana. O grupo de idosos que praticava exercício regular, apresentou valores de leucócitos, neutrófilos, sTNF Ri, IL-1ra, IL-6, e IL-10 diminuídos com significância quando comparados ao grupo sedentário. O valor de MCP1 apresentou-se aumentado com significância no primeiro grupo. Os linfócitos e o TNF- α diminuíram e a IL-1 β aumentou com o exercício físico, mostrando-se estas variações, no entanto, sem significância estatística. Os valores de monócitos, sIL-6R e sgp130, não evidenciaram diferenças entre os grupos. O estudo mostrou ainda um aumento de DHEA, GH e IGF-1.(19)

Ogawa, Sanada, Machida, Okutsu & Suzuki aplicaram um protocolo de treino a um grupo de mulheres idosas e compararam os seus marcadores inflamatórios antes e depois deste. Todas as participantes viviam numa casa de repouso para idosos. O protocolo de treino consistiu em sessões de 40 minutos de exercícios de força, pelo menos uma vez por semana, durante 12 semanas. Os marcadores avaliados foram a PCR, SAA, HSP70, TNF- α , IL-1, IL-6, MCP1, leucócitos e ainda insulina, IGF-1 e VEGF, tendo sido doseados antes e depois do protocolo de treino ser realizado. O estudo mostrou que houve uma diminuição com significância da PCR, SAA, HSP70, leucócitos, IGF-1 e insulina após as 12 semanas. Os restantes parâmetros não sofreram variação estatisticamente significativa. A variação de PCR e TNF- α apresentou uma associação com significância à espessura muscular escapular dos participantes.(20)

Outro estudo, efectuado por Cornish & Chilibeck, que teve como objectivo primário comparar, em idosos, o efeito da suplementação com ácido alfa-linoleico, associada ao exercício físico no TNF- α e IL-6, ao efeito do exercício físico associado à toma de placebo, falhou quanto ao alcance de significância estatística dos valores basais e após treino de força de 12 semanas, entre os grupos com toma de placebo. Nos grupos com a toma de ácido alfa-linoleico associada ao exercício físico, só o valor de IL-6 sofreu uma diminuição com significância e apenas em participantes do sexo masculino.(21)

Recorrendo a ratas Sprague-Dawley com 18 meses, Huang, Tsai & Lin mostraram num estudo com objectivo primário de estudar os efeitos pós exercício físico da L-arginina, que após exercício forçado até à exaustão houve um *shift* claro dos marcadores em vários tecidos para o *stress* oxidativo e a inflamação.(22)

Jiménez-Jiménez *et al.*, voltaram, num estudo, a implicar, em idosos, a alteração da activação da NF κ B na diminuição da inflamação após um protocolo de treino de 8 semanas. Os participantes, todos idosos do sexo masculino, realizaram duas sessões de treino intensivo, que consistiu em 10 repetições por 10 séries de 60% do peso de uma repetição máxima de um exercício de força, separadas por 10 semanas. Antes das sessões, imediatamente depois e 3 horas mais tarde, foi recolhido sangue dos participantes. Durante as 8 semanas do meio das 10 semanas de intervalo, os idosos realizaram outro protocolo de treino, este com apenas 4 séries e 40-50% do peso de uma repetição máxima, realizado duas vezes por semana. O estudo mostrou uma diminuição significativa de NF κ B, IL-6, iNOS, COX-2, pI κ B- α , imediatamente após a sessão de treino, e 3 horas mais tarde, na segunda sessão, em relação aos valores da primeira. Houve também uma diminuição significativa de pIKK- α , 3 horas depois da sessão de treino, na segunda sessão em relação à primeira, e ainda, um aumento significativo de I κ B- α , imediatamente após a sessão de treino, e 3 horas mais tarde na segunda sessão em relação à primeira.(23)

Colbert *et al.* mediram os níveis de marcadores inflamatórios em 2964 participantes, com idades entre 70 e 79 anos. Através de uma entrevista e de um questionário, a actividade física dos participantes, nos 12 meses anteriores, foi avaliada, de acordo com a sua frequência e intensidade. O estudo mostrou que existe uma associação negativa estatisticamente significativa entre a quantidade de exercício físico e os valores de IL-6, TNF- α e PCR, sendo que após ajustamento à massa gorda, verificou-se uma atenuação da associação entre os níveis de TNF- α e PCR e o nível de exercício.(24)

Um estudo levado a cabo por Pedrinolla *et al.* mostrou que em dois grupos de idosos com actividade física semelhante, mas IMC diferente houve diferença no *status* pró-inflamatório. Os participantes foram divididos em dois grupos – um com IMC normal, e outro com IMC correspondente ao excesso de peso e obesidade. O protocolo de treino cumprido consistiu

em duas sessões semanais mínimas de uma mistura de exercício aeróbio e treino de força, que teria começado nos 5 anos anteriores ao estudo. Deste modo, este estudo mostrou que não houve diferenças entre os grupos, no que toca aos valores de IL-10, IL-1ra, IL-1 β , e IL-8, tendo, no entanto, o grupo com IMC excessivo apresentado valores significativamente superiores de PCR, IL-6, TNF- α e MCP1 em relação ao grupo com IMC normal.(25)

Efeitos de diferentes tipos de exercício físico nos marcadores inflamatórios no idoso

Apesar do exercício físico, em geral, ser revelador dum efeito protector, em termos do *status* pró-inflamatório que caracteriza o envelhecimento, alguns são os estudos que procuram saber qual o melhor tipo de exercício físico que deve ser aplicado ao idoso, para o obter. É, no entanto, importante comparar protocolos de treino, na medida em que a resposta de diferentes grupos etários ao exercício físico é diferente.

Moon *et al.*, comparando os valores médios de TNF- α e IL-6 no soro, fígado e músculo, antes e depois, de treino regular de corrida em passadeira durante 12 semanas em ratazanas Fischer com 3 e 20 meses de idade, obtiveram resultados diferentes nos dois grupos. Nos valores obtidos dos grupos controlo sedentários, confirmou-se a diferença dos valores basais destas citocinas pró-inflamatórias, superiores nos animais idosos, característica do envelhecimento. Após as 12 semanas, verificou-se que nos animais de 3 meses, os marcadores inflamatórios sofreram uma diminuição com significância em relação a um grupo sedentário das mesmas espécie e idade. Contra a maior parte dos resultados de estudos anteriormente realizados e aqui referidos, nas ratazanas idosas não houve qualquer variação significativa nos valores de TNF- α e IL-6, tanto no soro, como nos tecidos. Salienta-se, neste caso, a diferente resposta ao mesmo exercício físico e nas mesmas condições de alojamento e tratamento em idades diferentes.(26)

Esta resposta divergente dada ao exercício físico também se verificou num estudo de Hamada, Vannier, Sachek, Witsell & Roubenoff, num protocolo de treino de elevada intensidade com 45 minutos de corrida em descida, com 16% de inclinação e a 75% de VO₂ máximo em humanos. Ao analisar biópsias do músculo vasto lateral de jovens e de idosos 24 e 72 horas após a sessão de treino, demonstrou-se que houve uma diferença significativa dos níveis de mRNA da integrina pan-leucocitária CD18 entre os dois grupos, e que esta redução no idoso se associou estreitamente a uma redução do TNF- α e TGF- β 1. Houve ainda um aumento de IL-1 β e uma diminuição de IL-6 no músculo superior relativamente aos dos jovens.(27)

Consequentemente, é essencial encontrar o protocolo de treino específico mais benéfico para grupos de idades diferentes.

El-Kader & Al-Shreef compararam os efeitos do exercício físico que promove prioritariamente o uso do sistema aeróbio, referido aqui como treino de resistência, e o que faz o uso do sistema anaeróbio prioritário, referido como treino de força. O treino de resistência baseou-se na corrida em passadeira, três sessões por semana, durante 6 meses. Por outro lado, o treino de força foi feito com recurso a nove exercícios em máquinas de ginásio, obedecendo à mesma duração. Ambos os treinos sofreram incremento de

intensidade/peso de carga, respectivamente, ao longo do estudo. No final dos 6 meses, notou-se a existência de uma diferença com significância entre os dois grupos, destacando-se que os efeitos do treino de resistência foram superiores na mitigação dos valores de marcadores inflamatórios, assim como na contagem de linfócitos CD3+. Houve uma diminuição com significância dos valores médios de TNF- α , IL-6 e na contagem de linfócitos CD3+, juntamente com um aumento com significância dos valores médios de IL-10 no grupo que praticou o treino de resistência. Estes valores evidenciaram uma tendência inversa e sem significância no grupo com o treino de força.(28)

Outro estudo, por Li *et al.* utilizando ratas Sprague Dawley fêmea, comparou o exercício na forma de treino intervalado de alta intensidade (HIIT) e o feito em protocolos de treino contínuo de intensidade moderada (MICT) quanto ao seu efeito, entre outros, nos marcadores inflamatórios. Foram criados 5 grupos de acordo com o treino (com duração de 8 meses) e a idade (no início do treino) – 18 meses realizando HIIT; 18 meses realizando MICT; 26, 18 e 8 meses sedentários. Mostrou-se um aumento do nível circulante da PCR nas ratas sedentárias de 26 meses em comparação com os outros grupos sedentários. Com 26 meses de idade (fim do protocolo de treino), o grupo que realizou HIIT apresentou níveis inferiores e superiores de PCR e IL-10, respectivamente, em comparação com os grupos da mesma idade, mostrando que o protocolo HIIT foi capaz de atenuar a inflamação nos animais idosos. O protocolo HIIT teve maior eficácia na redução da PCR e do rácio IL-6/IL-10 do que o MICT.(29)

Para além do tipo de exercício físico, outra variável que pode ser estudada é a intensidade do treino. Kim & Yi, utilizando ratas Sprague Dawley com 3 e 22 meses de idade, inferiram a diferença de treinos com uma determinada quantidade de exercício feita numa só sessão e de treinos com a mesma quantidade final, mas dividida em várias sessões. Para isso, durante 6 semanas mantiveram vários grupos de animais em que se incluíam animais sedentários das diferentes idades, e animais, novos e idosos, com dois diferentes protocolos de treino. Um deles em que a corrida em passadeira a uma determinada velocidade era realizada numa única sessão de 30 minutos, e outro em que este exercício era feito em três sessões de 10 minutos cada. Nas ratas jovens, os valores de IL-1 β , IL-6 e TNF- α no soro não sofreram qualquer variação, comparando o grupo jovem sedentário com os grupos jovens com treino, evidenciando mais uma vez a diferente resposta do jovem e do idoso ao exercício físico, e sublinhando a importância de desenhar um protocolo de treino específico para o idoso. Relativamente às ratas idosas, os valores de IL-1 β e TNF- α no soro sofreram uma diminuição com significância após os treinos, em ambos os tipos, tendo sido, no entanto mais marcada no treino com exercício intermitente. Neste tipo de treino, houve ainda uma diminuição com significância da IL-6 e MDA e um aumento com significância da IL-4 e SOD, quando comparado ao grupo sedentário da mesma idade. A expressão das

proteínas iNOS e COX-2 musculares apresentaram uma tendência de diminuição nos dois tipos de treino, tendo esta sido significativa no músculo solear e mais marcada no treino de exercício intermitente. A expressão da MPP-2 apresentou variações inversas. De notar que estas alterações não foram observadas no músculo longo extensor dos dedos, músculo com proeminência de fibras musculares do tipo II (ao contrário do músculo solear).(30)

Efeitos do exercício físico na inflamação no sistema nervoso central do idoso

Estudos recentes dão cada vez mais força à teoria de que a neuroinflamação estará implicada no declínio cognitivo e mesmo na Doença de Alzheimer.(31)(32) Desta forma, para além de amplamente estudado o efeito do exercício físico ao nível dos marcadores inflamatórios séricos e tecido muscular também no sistema nervoso central vários estudos incidiram. A maior parte dos estudos recorreu a roedores e o hipocampo foi o alvo mais comumente necropsiado nestes. Assim como a nível sistémico, o exercício físico pareceu ter um efeito atenuador da neuroinflamação.

Chirico *et al.* dividiram ratos ApoE^{-/-}, modelo animal para doença cardiovascular, e c57bl/6 com 40 semanas de idade em quatro grupos, obtendo dois grupos sedentários dos dois tipos de rato e dois grupos com acesso a uma roda para ratos durante 12 semanas. Para além de aumentar a sobrevida ao longo do estudo, mais marcadamente nos ratos ApoE^{-/-} treinados em relação aos correspondentes sedentários - houve diminuição do vazamento da barreira hematoencefálica e acumulação de macrófagos no cérebro (observados por ressonância magnética com uso de gadolínio e óxido de ferro, respectivamente). Os marcadores inflamatórios (TNF- α e IL-1 β) na aorta, fígado, plasma e cérebro também diminuíram, principalmente nos ratos ApoE^{-/-} treinados. Os marcadores da oxidação (NOx, GPX, SOD) também evoluíram para uma diminuição do *stress* oxidativo. No que diz respeito aos marcadores de *stress* oxidativo e aos de inflamação no cérebro, estes apresentaram uma correlação significativa nos ratos ApoE^{-/-}. Não se verificou nenhuma correlação significativa entre os marcadores de *stress* oxidativo nem de inflamação no cérebro e no plasma.(33)

Noutro estudo com utilização de ratos C54BL/6, Dallagnol *et al.* compararam grupos de ratos com 12-14 semanas e 19-21 meses de idade sedentários e com acesso a roda para rato, durante 8 semanas, e analisaram a expressão de mRNA de BDNF, REST, IL-1 β e IL-10 no hipocampo dos animais. A expressão de mRNA de BDNF, um gene relacionado com a neurogénese e em que se viu uma diferença significativa entre os grupos jovens e idosos, sofreu um aumento com significância nos animais idosos treinados, em relação aos seus pares de idade igual, sedentários. Também na expressão de mRNA de REST se mostrou uma diferença significativa entre animais no que concerne às idades, demonstrando-se essa expressão muito aumentada nos animais idosos. Este gene, cujo knockout em ratos pode ser útil na representação do modelo animal da Doença de Parkinson, modelo este em que se mostrou uma expressão de IL-1 β aumentada, sofreu um aumento significativo nos animais idosos treinados em comparação com os sedentários da mesma idade. No mesmo

estudo, mostrou-se ainda que houve uma diminuição significativa da expressão do mRNA das IL-1 β e IL-10 no hipocampo dos animais treinados, após as 8 semanas.(34)

Por outro lado, E., Burns & Swerdlow num estudo que usou ratos C57BL/6 de 21 meses de idade, sedentários, e outros que utilizaram passadeira de forma forçada para ultrapassar o seu *threshold* de lactato, não demonstraram qualquer diferença na expressão de mRNA de TNF- α no hipocampo dos dois grupos, no final. Os valores de CCL11, uma proteína implicada nas respostas alérgicas, no plasma aumentou ao longo das 8 semanas nos dois grupos, com um aumento superior nos animais forçados a praticar exercício. A expressão de mRNA desta proteína no hipocampo foi semelhante nos dois grupos.

Houve uma associação negativa moderada entre a expressão de mRNA de DCX, proteína envolvida na neurogênese, no hipocampo e os valores de CL11 no plasma.(35)

Kang *et al.*, num estudo com ratos C57BL/6 x 9 DBA/2 e ratos transgênicos com expressão de PS2 humana mutada – funcionando como modelo animal para o desenvolvimento da AD – de 24 meses de idade observaram os efeitos do exercício físico na cognição, inflamação e morte neuronal. O estudo, que dividiu os animais em 3 grupos – não transgênico sedentário, transgênico sedentário e transgênico activo, com utilização de passadeira, 5 dias por semana – mostrou que houve uma diferença significativa nos valores de IL-1 α e TNF- α no hipocampo entre os grupos sedentários, detectando-se também uma diminuição significativa destes valores no grupo transgênico activo, quando comparado ao grupo transgênico sedentário. Os valores das proteínas envolvidas na apoptose, CHOP, caspase-3 e caspase-12, obtiveram as mesmas diferenças significativas do que os marcadores inflamatórios referidos.(36)

Da Silva *et al.*, compararam os valores de várias citocinas no hipocampo de ratazanas Wistar, que se dividiram num grupo sedentário e num grupo que praticou exercício físico em passadeira durante 10 dias consecutivos. Os valores de IL-1 β , IL-6 e TNF- α não foram estatisticamente diferentes entre os grupos, possivelmente pelo número reduzido da amostra. Verificou-se, no entanto, um aumento com significância dos valores de IL-10 no hipocampo das ratazanas não sedentárias, quando comparadas aos seus pares. Mostrou-se ainda a diminuição com significância dos rácios IL-1 β /IL-10, IL-6/IL-10 e TNF- α /IL-10 no primeiro grupo.(37)

Outro tipo de estudo foi realizado por Papenberg *et al.* com recurso ao doseamento de várias citocinas no sangue e à realização de ressonância magnética crânio-encefálica, assim como aos níveis auto-relatados de actividade física em humanos, com idades entre os 60 e os 87 anos. Este estudo excluiu pessoas com doenças neurológicas, psiquiátricas e síndrome coronário agudo e foi realizado no espaço de 6 anos. Os marcadores avaliados

foram IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, G-CSF, e TNF- α , num único momento, no início do estudo. Da mesma forma, os doentes relataram a sua actividade física e foram agrupados de acordo com a frequência e qualidade desta. Após 6 anos, foram feitas ressonâncias magnéticas crânio-encefálicas, assim como uma entrevista em que executaram testes de avaliação cognitiva, de modo a agrupar as pessoas de acordo com o seu desempenho. Níveis superiores de actividade física foram associados a maiores volumes de substância cinzenta na ressonância magnética. Não houve, no geral, relação entre os marcadores no sangue e a integridade da substância cinzenta. No entanto, a actividade física interagiu com os valores de IL-12p40 e G-CSF ao afectar a substância cinzenta do hipocampo e do córtex pré-frontal lateral. Indivíduos inactivos com elevados níveis de IL-12p40 e diminuição de substância cinzenta demonstraram um declínio cognitivo estatisticamente significativo superior, quando comparados com indivíduos inactivos com níveis baixos de marcadores inflamatórios. Saliente-se que os efeitos negativos da IL-12p40 no volume de substância cinzenta foram mitigados nos indivíduos com actividade física adequada.(38)

Efeito do exercício físico na doença aguda do idoso

A inflamação aguda está compreendida no processo de resposta a estímulos danosos sendo importante para diminuir o efeito destes estímulos e repor a integridade tecidual. No entanto, a inflamação aguda excessiva que pode aparecer, por exemplo, na síndrome de resposta inflamatória sistémica em contexto de trauma, tem efeitos deletérios ao nível de vários tecidos. O exercício físico mostrou poder ter um efeito protector também nestas situações de doença aguda.

Recorrendo a ratos BALB/c macho de 24 semanas, Durigon *et al.*, estudaram o efeito do exercício físico na resposta inflamatória a pneumonia por *Pseudomonas aeruginosa*. Os ratos foram divididos em quatro grupos – controlo, exercício, infectados com *Pseudomonas aeruginosa* e infectados praticando exercício. O exercício praticado foi de cariz aeróbico, feito em passadeira 3 vezes por semana, e durou 5 semanas. Após sacrifício dos ratos verificou-se que o exercício inibiu significativamente a acumulação total de células, de neutrófilos e de linfócitos no lavado bronco-alveolar. Houve ainda uma diminuição com significância de IL-1 β , IL-6, CXCL1 e TNF- α e um aumento de IL-10, em comparação com o grupo só infectado. A infecção por *Pseudomonas aeruginosa* aumentou a acumulação de neutrófilos no parênquima pulmonar, algo também mitigado pelo exercício. A expressão nos leucócitos do parênquima e no epitélio da via aérea de IL-10 aumentou e a de NF κ B diminuiu nos grupos sujeitos ao exercício. Para compreender o papel da IL-10 neste caso, células do epitélio da via aérea BEAS-2B humanas foram incubadas com *Pseudomonas aeruginosa* depois de incubadas com IL-10, o que resultou na diminuição da expressão de TNF- α .(39)

Tymf *et al.* mostraram que em ratos machos Wild-type C57BL/6, com 22 meses de idade, um protocolo de treino com roda para rato começado aos 20 meses de idade se revelou protector da resposta inflamatória à sépsis induzida com injeção fecal para a cavidade peritoneal. Sabendo-se previamente que a sépsis resultou num aumento da MPO, NE, IL-6 e KC pulmonares, MPO hepática e entupimento capilar, estes valores foram mitigados num grupo de animais treinados. O protocolo de treino realizado de forma a simular o exercício físico de início tardio em muitos idosos, voluntário, bem como com dias de descanso entre cada corrida, resultou numa diminuição com significância de MPO no fígado e no pulmão, NE no pulmão, IL-6 e KC no lavado brônquio-alveolar e num aumento da sobrevida em relação a um grupo de animais da mesma espécie, com a mesma idade e doença, e sedentário. Verificou-se ainda um aumento significativo da proteína eNOS nos tecidos dos grupos com treino, tanto saudáveis como com sépsis, e que pode ter sido a causa da diminuição significativa do entupimento capilar nos ratos sépticos com treino.(40)

Um estudo, por Kayambu, G., Boots, R., & Paratz, J, mostrou que a reabilitação física precoce diferenciada em doentes com diagnóstico de sépsis influenciou os seus marcadores inflamatórios. A reabilitação física diferenciada consistiu na realização da reabilitação física protocolada na unidade de cuidados intensivos, mas em maior intensidade e frequência. Foi adicionada ainda estimulação eléctrica dos músculos vasto medial, vasto lateral, tibial anterior e braquirradial. Isto foi feito 2 vezes por dia, diariamente até à alta do doente e começou nas primeiras 48 horas após o diagnóstico de sépsis. Houve uma diminuição dos valores de IL-6, desde o início do internamento até à alta sendo esta superior no grupo com o protocolo modificado. O aumento da IL-10 verificado nos dois grupos foi significativamente superior no grupo em estudo. A diminuição dos valores de TNF- α nos dois grupos foi superior no grupo controlo.(41)

Outro estudo efectuado por Keylock *et al.*, utilizando ratos fêmea BALB/cByJ, procurou inferir os efeitos do exercício físico no tempo de cura de feridas cutâneas e na inflamação das mesmas. Neste estudo infligiram-se feridas cutâneas em todos os ratos em dois momentos, separados por 4 meses, tendo sido registada, no primeiro momento, a evolução do tamanho das feridas e analisadas as quantidades de marcadores inflamatórios no segundo. Um protocolo de treino em passadeira, de 30 minutos por dia, durante 8 semanas e aquando do primeiro momento de lesão, mostrou-se eficaz na diminuição do tamanho das feridas em relação a ratos da mesma idade e não treinados. Após análise do tecido das feridas, verificou-se uma diminuição significativa de TNF- α , KC e de MCP1 nas feridas dos ratos que realizaram o protocolo de treino, dando a parecer, portanto, que o exercício físico favorece a cicatrização através da diminuição da inflamação.(42)

Relação da inflamação no exercício físico e da condição física no idoso

Num estudo realizado por Norheim, Cullum, Andersen, Kjaer & Karlsen, estudou-se a relação dos níveis de PCR com os resultados de um protocolo de treino de força. Neste estudo em que entraram idosos internados na enfermaria geriátrica do Hospital Bispebjerg Hospital, na Dinamarca, mediram-se a massa magra na perna, coxa e *midthigh*, o valor da PCR e o poder de extensão da perna, antes e depois do protocolo de treino. Este durou 10 dias consecutivos e incluiu várias repetições de um exercício de força unilateral aplicado ao membro inferior, particularmente ao grupo dos músculos extensores da perna, tendo sofrido um incremento de peso da carga, sempre que determinado objectivo era atingido. No final do protocolo de treino, não houve alteração significativa da PCR, mas verificou-se um aumento significativo da massa magra na *midthigh*. Dividiram-se os doentes em dois grupos de 8, segundo os seus valores de PCR, em PCR alta e PCR baixa. Os dois grupos não diferiram no que toca a aderência e quantidade de repetições realizadas. Verificou-se, no entanto, uma diferença significativa nas alterações de massa magra na *midthigh* entre os dois grupos. Do mesmo modo, diferiram significativamente no número de aumento do peso, sendo o grupo com menor valor de PCR o que apresentou o maior incremento de peso e massa magra. Os doentes com níveis maiores de PCR durante o internamento foram, portanto, menos capazes de ganhar massa magra muscular.(43)

Num estudo com idosos, Lebon, Barsalani, Payette, Brochu & Dionne – investigaram o valor basal da PCR como predictor da capacidade física a 3 anos. Embora o valor basal da PCR se tenha correlacionado com a capacidade física no início do estudo, não houve uma relação entre esta e -- as alterações da capacidade física, tendo a gordura abdominal tido um papel mais preponderante nesta evolução.(44)

Noutro estudo desenvolvido por Brinkley *et al.* avaliaram-se os valores da PCR, IL-6 e TNF- α e o desempenho físico, em adultos com mais de 55 anos de idade e múltiplas comorbilidades. Não se detectou relação entre o valor de TNF- α e qualquer uma das funções físicas estudadas. Por outro lado, os níveis de PCR e IL-6 associaram-se significativamente com a condição física. Níveis superiores de PCR associaram-se a um aumento do tempo de caminhada de 4 metros e ao atingimento da posição ortostática a partir da posição de sentado. O mesmo aconteceu com níveis superiores de IL-6, assim como uma associação com a diminuição da força do aperto de mão.(45)

Discussão e Conclusão

A prática de exercício físico mostrou, quase unanimemente, ter um efeito anti-inflamatório no idoso. Este efeito verificou-se tanto a nível sistémico como nervoso central. É possível que nos estudos em que isso não aconteceu, os resultados possam ter sido amputados pelo baixo número da amostra. Outro factor que pode ter contribuído para resultados diferentes é o estudo de diferentes marcadores do estado inflamatório, ao invés de uma gama fixa destes. Visto haver inúmeras relações entre proteínas implicadas no funcionamento do sistema imune é difícil prever quais os mais e quais os menos adequados. A existência de estudos de diferentes espécies também poderia ser uma causa da obtenção de resultados contraditórios, embora não tenha sido verificada uma diferença inter-espécie importante.

Deve-se notar que diferentes tipos e intensidades de exercício físico modificam de diferente forma os marcadores inflamatórios. O exercício aeróbio pareceu ter um efeito superior do que o treino de força e o exercício aeróbio feito em intervalos intermitentes de alta intensidade foi mais eficaz do que o exercício feito num único intervalo. Por esta razão, mais estudos devem ser elaborados de modo a construir protocolos de treino o mais adequados para os idosos. Deve-se também fortificar as recomendações da prática do exercício físico junto a toda a população e não parar de o fazer junto dos mais velhos. Tanto o exercício físico regular e iniciado em idades mais jovens, como em idades mais avançadas mostraram ter um efeito positivo na diminuição da inflamação. Pareceu ainda haver um efeito protector deste em termos de redução de inflamação nociva e exagerada em situações agudas, como na sépsis, podendo mesmo ajudar na diminuição da mortalidade de algumas destas doenças.

As alterações dos marcadores inflamatórios com o exercício físico pareceram ocorrer concomitantemente e na mesma direcção, no espectro da inflamação, que as alterações dos marcadores de *stress* oxidativo, o que parece apoiar o papel do *stress* oxidativo no *Inflammaging*.

Apesar da maior parte do exercício físico apresentar algum efeito anti-inflamatório, o exercício intensivo e quasi-máximo, ou mesmo, até à exaustão, pareceu levar a um aumento dos marcadores inflamatórios durante um curto período (até de dias), assim como dos marcadores de *stress* oxidativo

Neste trabalho, várias entidades se apresentaram como possíveis mediadores do efeito do exercício físico na inflamação, destacando-se o gene NFkB, codificador de uma das proteínas mestre da inflamação, tal como algumas adipocinas. O mais provável é que as relações entre diversas entidades, e não apenas uma, constituirão as peças intermediárias do efeito do exercício físico.

Por fim, o *status* pró-inflamatório pareceu afectar os *outcomes* do exercício físico e associar-se a uma pior condição física.

Referências

1. Suzman R, Beard J. Global Health and Aging. NIH Publ no 117737. 2011;1(4):273–7. Available from: [http://links.jstor.org/sici?sici=0095-9006\(196024\)1:4%3C273:HAA%3E2.0.CO;2-C](http://links.jstor.org/sici?sici=0095-9006(196024)1:4%3C273:HAA%3E2.0.CO;2-C)
2. Ventura MT, Casciaro M, Gangemi S, Buquicchio R. Immunosenescence in aging: Between immune cells depletion and cytokines up-regulation. Clin Mol Allergy. 2017; 15:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12948-017-0077-0>
3. Fougère B, Boulanger E, Nourhashémi F, Guyonnet S, Cesari M. Chronic Inflammation: Accelerator of Biological Aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2017;72(9):1218–25.
4. FRANCESCHI C, BONAFÈ M, VALENSIN S, OLIVIERI F, DE LUCA M, OTTAVIANI E, *et al.* Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence. Ann N Y Acad Sci. 2006;908(1):244–54. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>
5. Singh T, Newman AB. Inflammatory markers in population studies of aging. Ageing Res Rev. 2011;10(3):319–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2010.11.002>
6. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, *et al.* Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. J Am Med Dir Assoc. 2013;14(12):877–82.
7. Ostan R, Bucci L, Capri M, Salvioli S, Scurti M, Pini E, *et al.* Immunosenescence and immunogenetics of human longevity. Neuroimmunomodulation. 2008;15(4–6):224–40.
8. Shimizu H, Otsu R, Sanada F, Muratsu J, Taniyama Y, Morishita R, *et al.* Source of Chronic Inflammation in Aging. Front Cardiovasc Med. 2018;5(February):1–5.
9. Zhang Y, Masuki S, Higuchi K, Ito K, Hida S, Nose H, *et al.* NFκB2 Gene as a Novel Candidate that Epigenetically Responds to Interval Walking Training. Int J Sports Med. 2015;36(09):769–75.
10. Fernandez-Gonzalo R, Almar M, Mejías Y, Cuevas MJ, de Paz JA, Rivas A, *et al.* Role of Toll-like receptor 2 and 4 signaling pathways on the inflammatory response to resistance training in elderly subjects. Age (Omaha). 2014;36(6).
11. Koenig R, Dickman JR, Kang C, Zhang T, Chu YF, Ji LL. Avenanthramide supplementation attenuates exercise-induced inflammation in postmenopausal

- women. *Nutr J.* 2014;13(1):1–11.
12. Mikkelsen UR, Couppé C, Karlsen A, Grosset JF, Schjerling P, Mackey AL, *et al.* Life-long endurance exercise in humans: Circulating levels of inflammatory markers and leg muscle size. *Mech Ageing Dev.* 2013;134(11–12):531–40.
 13. Bruun JM, Andersen M, Christensen LL, Richelsen B, Brixen K, Kvorning T, *et al.* Strength Training and Testosterone Treatment Have Opposing Effects on Migration Inhibitor Factor Levels in Ageing Men. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:1–7.
 14. Markofski MM, Carrillo AE, Timmerman KL, Jennings K, Coen PM, Pence BD, *et al.* Exercise training modifies ghrelin and adiponectin concentrations and is related to inflammation in older adults. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(6):675–81.
 15. Laher I, Halder S, Botta A, Devlin A, Beam J, Brown K, *et al.* Short Term Exercise Induces PGC-1 α , Ameliorates Inflammation and Increases Mitochondrial Membrane Proteins but Fails to Increase Respiratory Enzymes in Aging Diabetic Hearts. *PLoS One.* 2013;8(8):e70248.
 16. Olesen J, Ringholm S, Nielsen MM, Brandt CT, Pedersen JT, Halling JF, *et al.* Role of PGC-1 α in exercise training- and resveratrol-induced prevention of age-associated inflammation. *Exp Gerontol.* 2013;48(11):1274–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2013.07.015>
 17. Santos RVT, Viana VAR, Boscolo RA, Marques VG, Santana MG, Lira FS, *et al.* Moderate exercise training modulates cytokine profile and sleep in elderly people. *Cytokine.* 2012;60(3):731–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2012.07.028>
 18. Packer N, Hoffman-Goetz L. Exercise training reduces inflammatory mediators in the intestinal tract of healthy older adult mice. *Can J Aging.* 2012;31(2):161–71.
 19. Rodríguez-González S, Rodríguez-Colunga MJ, Solano JJ, Coto-Montes A, Fernández-García B, de Gonzalo-Calvo D, *et al.* Long-term training induces a healthy inflammatory and endocrine emergent biomarker profile in elderly men. *Age (Omaha).* 2011;34(3):761–71.
 20. Ogawa K, Sanada K, MacHida S, Okutsu M, Suzuki K. Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women. *Mediators Inflamm.* 2010;2010.
 21. Cornish SM, Chilibeck PD. Alpha-linolenic acid supplementation and resistance

- training in older adults. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2009;34(1):49–59.
22. Huang CC, Tsai SC, Lin WT. Potential ergogenic effects of L-arginine against oxidative and inflammatory *stress* induced by acute exercise in aging rats. *Exp Gerontol.* 2008;43(6):571–7.
 23. Lima E, Almar M, Jiménez-Jiménez R, González-Gallego J, Cuevas MJ, De Paz JA, *et al.* Eccentric training impairs NF-κB activation and over-expression of inflammation-related genes induced by acute eccentric exercise in the elderly. *Mech Ageing Dev.* 2008;129(6):313–21.
 24. Colbert LH, Visser M, Simonsick EM, Tracy RP, Newman AB, Kritchevsky SB, *et al.* Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: Findings from the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(7):1098–104.
 25. Pedrinolla A, Venturelli M, Kirmizi E, Moschetta F, Zardini M, Rudi D, *et al.* Role of Exercise in Vascular Function and Inflammatory Profile in Age-Related Obesity. *J Immunol Res.* 2018;2018:7134235.
 26. Lee YJ, Park YJ, Jang HC, Choi SH, Park KS, Lim S, *et al.* The effects of chronic exercise on the inflammatory cytokines interleukin-6 and tumor necrosis factor-α are different with age. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2012;37(4):631–6.
 27. Hamada K, Witsell AL, Satchek JM, Vannier E, Roubenoff R. Senescence of human skeletal muscle impairs the local inflammatory cytokine response to acute eccentric exercise. *FASEB J.* 2004;19(2):264–6.
 28. Abd El-Kader SM, Al-Shreef FM. Inflammatory cytokines and immune system modulation by aerobic versus resisted exercise training for elderly. *Afr Health Sci.* 2018;18(1):120–31.
 29. Li FH, Sun L, Zhu M, Li T, Gao HE, Wu DS, *et al.* Beneficial alterations in body composition, physical performance, oxidative *stress*, inflammatory markers, and adipocytokines induced by long-term high-intensity interval training in an aged rat model. *Exp Gerontol.* 2018;113(September):150–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.10.006>
 30. Kim JS, Yi HK. Intermittent bout exercise training down-regulates age-associated inflammation in skeletal muscles. *Exp Gerontol.* 2015;72:261–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2015.11.001>
 31. Holmes C. Inflammation in Alzheimer's disease. *Dementia, Fifth Ed.* 2017;14(April):508–18.

32. Brambilla R. Neuroinflammation, the thread connecting neurological disease. *Acta Neuropathol.* 2019;(2):2–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00401-019-02009-9>
33. Chirico EN, Di Cataldo V, Chauveau F, Geloën A, Patsouris D, Thézé B, *et al.* Magnetic resonance imaging biomarkers of exercise-induced improvement of oxidative stress and inflammation in the brain of old high-fat-fed ApoE $-/-$ mice. *J Physiol.* 2016 Dec 1;594(23):6969–85. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1113/JP271903>
34. Dallagnol KMC, Remor AP, da Silva RA, Prediger RD, Latini A, Aguiar AS. Running for REST: Physical activity attenuates neuroinflammation in the hippocampus of aged mice. *Brain Behav Immun.* 2017;61:31–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2016.07.159>
35. E L, Burns JM, Swerdlow RH. Effect of high-intensity exercise on aged mouse brain mitochondria, neurogenesis, and inflammation. *Neurobiol Aging.* 2014;35(11):2574–83 Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.033>
36. Kang EB, Kwon IS, Koo JH, Kim EJ, Kim CH, Lee J, *et al.* Treadmill exercise represses neuronal cell death and inflammation during A β -induced ER stress by regulating unfolded protein response in aged presenilin 2 mutant mice. *Apoptosis.* 2013;18(11):1332–47.
37. Gomes S, Santos P, Simões R, Mortara RA, Scorza FA, Cavalheiro EA, *et al.* Exercise-induced hippocampal anti-inflammatory response in aged rats. *J Neuroinflammation.* 2013;10(61):2–7.
38. Papenberg G, Ferencz B, Mangialasche F, Mecocci P, Cecchetti R, Kalpouzos G, *et al.* Physical activity and inflammation: effects on gray-matter volume and cognitive decline in aging. *Hum Brain Mapp.* 2016;37(10):3462–73.
39. Stravinskias Durigon T, MacKenzie B, Carneiro Oliveira-Junior M, Santos-Dias A, De Angelis K, Malfitano C, *et al.* Aerobic Exercise Protects from *Pseudomonas aeruginosa*-Induced Pneumonia in Elderly Mice. *J Innate Immun.* 2018;10(4):279–90. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/488953>
40. Tymk K, Swarbreck S, Pape C, Secor D, Koropatnick J, Feng Q, *et al.* Voluntary running exercise protects against sepsis-induced early inflammatory and pro-coagulant responses in aged mice. *Crit Care.* 2017;21(1):1–12.

41. Kayambu G, Boots R, Paratz J. Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2015 May 8;41(5):865–74. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-015-3763-8>
42. Woods JA, Vieira VJ, DiPietro LA, Keylock KT, Schrementi M, Wallig MA. Exercise accelerates cutaneous wound healing and decreases wound inflammation in aged mice. *Am J Physiol Integr Comp Physiol.* 2007;294(1):R179–84.
43. Norheim KL, Cullum CK, Andersen JL, Kjaer M, Karlsen A. Inflammation relates to resistance training-induced hypertrophy in elderly patients. *Med Sci Sports Exerc.* 2017;49(6):1079–85.
44. Lebon J, Barsalani R, Payette H, Brochu M, Dionne IJ. Inflammation and Fat Mass as Determinants of Changes in Physical Capacity and Mobility in Older Adults Displaying A Large Variability in Body Composition: The NuAge Study. *Exp Aging Res.* 2016;42(5):403–17.
45. Brinkley TE, Leng X, Miller ME, Kitzman DW, Pahor M, Berry MJ, *et al.* Chronic inflammation is associated with low physical function in older adults across multiple comorbidities. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(4):455–61.