

EFEITOS DO EXERCÍCIO NAS CITOCINAS INFLAMATÓRIAS EM PRATICANTES DE ATIVIDADE FÍSICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Título abreviado: Citocinas inflamatórias e treino físico: revisão sistemática

Ana Cristina Neves de Barros Amorim Morbeck^{1*}; Lucas Henrique Ferreira Sampaio¹, Adriano Jabur Bittar¹, Tânia Cristina Dias da Silva Hamu¹, Cibelle Kayenne Martins Roberto Formiga¹

Resumo: Durante o exercício físico o sistema músculoesquelético tem um papel fundamental na orquestração metabólica de outros órgãos. O equilíbrio entre as ações pró e anti-inflamatórias das diversas citocinas auxilia para a recuperação completa do tecido pós exercício. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar os efeitos do exercício físico sobre as citocinas inflamatórias em indivíduos submetidos ao treino físico. Cinco bases de dados foram pesquisadas para o levantamento dos artigos: PubMed, EMBASE, LILACS, MEDLINE e Web of Science. Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados controlados que apresentaram a relação entre marcadores inflamatórios (citocinas) e o treino de exercício físico. As amostras variaram de 9 a 44 atletas ou praticantes de alguma modalidade de atividade física saudáveis submetidos a protocolos de treino físico. Fizeram parte deste estudo 13 artigos, realizados em vários países, envolvendo diversas modalidades esportivas. Apesar do número reduzido das amostras em todos os estudos analisados, foi possível destacar que o exercício físico promove aumento imediato nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias com destaque para a IL-6 e TNF- α . Entretanto alguns mediadores anti-inflamatórios diminuem após a recuperação. Além disso a intensidade, parece ser a principal variável do exercício físico que pode alterar o estado inflamatório.

Palavras-chave: Treino Físico, Inflamação, Músculoesquelético.

Afiliação

¹ Universidade Estadual de Goiás (UEG), Anápolis, Goiás.

EFFECTS OF EXERCISE ON INFLAMMATORY CYTOKINES IN PHYSICALLY ACTIVE INDIVIDUALS: A SYSTEMATIC REVIEW

Abstract: During physical exercise, the musculoskeletal system plays a fundamental role in the metabolic orchestration of other organs. The balance between the pro and anti-inflammatory actions of the various cytokines helps for complete recovery of tissue after exercise. A systematic review of the literature was carried out in order to assess the effects of physical exercise on inflammatory cytokines in physical activity practitioners. Five databases were searched to survey the articles: PubMed, EMBASE, LILACS, MEDLINE and Web of Science. Only controlled randomized controlled trials that showed the relationship between inflammatory markers (cytokines) and exercise training were included. The samples ranged from 9 to 44 athletes or practitioners of any type of healthy physical activity submitted to physical training protocols. Thirteen articles were carried out in this study, carried out in several countries, involving different sports. Despite the reduced number of samples in all studies analyzed, it was possible to highlight that physical exercise promotes an immediate increase in serum levels of pro-inflammatory cytokines, with emphasis on IL-6 and TNF- α , however some anti-inflammatory mediators decrease after recovery, mainly IL-10. In addition, the intensity of physical exercise can alter the inflammatory state.

Keywords: Physical Training, Inflammation, Musculoskeletal

Introdução

A prática da atividade física gera benefícios para as pessoas em todas as faixas etárias. Fisiologicamente, o exercício estimula a circulação sanguínea, melhora o condicionamento cardiorrespiratório, aumenta a força e a resistência muscular e produz efeitos condicionados à frequência, intensidade e tipo de modalidade praticada pelos indivíduos¹. Do ponto de vista celular, o exercício físico promove microtraumas no tecido ósseo, conjuntivo e musculoesquelético. Estes são considerados como danos reparáveis de caráter temporário que resultam em processo inflamatório. A inflamação é uma resposta complexa de defesa do organismo, que ocorre após dano celular causado por agentes biológicos, físicos, químicos e/ou reações imunológicas². Esse processo parece estar ligado à patogênese de várias condições e integra diversas células, originando uma série de reações em cascata para o sítio de inflamação. A amplitude do evento inflamatório é determinada por fatores pró e anti-inflamatórios³.

Um grupo de polipeptídeos extracelulares, hidrossolúveis, que varia entre 8 e 30 kDa, denominado citocinas, são mediadores fundamentais para conduzir a resposta inflamatória nos locais de infecção e lesão, otimizando o reparo tecidual⁴. Quando produzidas no músculo esquelético são denominadas miosinas e sintetizadas, por diversos tipos de células no local da lesão, mas principalmente, pelas células do sistema imunológico⁵.

Além disso, as citocinas apresentam funções pró-inflamatória como a interleucina 1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ) e função anti-inflamatória como a interleucina 10, (IL-10), interleucina 4 (IL-4) e o fator de transformação do crescimento beta (TGF β). As citocinas podem ainda apresentar função moduladora da inflamação, como a interleucina 6 (IL-6), que atua regulando a inflamação e a ativação de vias energéticas, funcionando como pilar deste processo de regulação inflamatória⁶.

Considerando o papel induzido por citocinas durante o exercício físico, o sistema

músculoesquelético tem um papel central na orquestração metabólica de outros órgãos⁷, pois o exercício também libera várias citocinas que podem auxiliar na manutenção da imunidade, principalmente as derivadas de músculos, como IL-6, IL-7 e IL-15. Foi demonstrado que a citocina IL-6 direciona o tráfego de células imunes para áreas de infecção, enquanto a IL-7 pode promover a produção de novas células T e a IL-15 ajuda a manter as células T periféricas e NK (natural killer), que funcionam em conjunto para aumentar nossa resistência a infecções⁸. Portanto, o equilíbrio entre as ações pró e anti-inflamatórias das diversas citocinas auxilia para a recuperação completa do tecido danificado^{8,9}.

Rocha *et al.*¹⁰ afirmam que, embora o exercício físico seja uma estratégia não farmacológica eficiente para prevenir e tratar várias doenças, um treinamento ideal exige períodos de recuperação. Um notável aumento de citocinas pró-inflamatórias em praticantes de exercício físico pode contribuir para a fadiga muscular, especialmente nos atletas que apresentam a síndrome de *overtraining*.

O papel abrangente e fundamental das citocinas no sistema imunológico e suas peculiaridades frente ao exercício, pode ser investigado exaustivamente^{8,11}. O TNF abrange diversas ações fisiológicas, incluindo funções inflamatórias, a sobrevivência e a morte de diferentes células¹¹. Da mesma forma, a família dos interferons representa um grupo amplamente expresso de citocinas¹². Entretanto, existem novas famílias de citocinas que carecem de estudos direcionados à biologia do exercício^{7,13,14}.

O objetivo desta pesquisa foi avaliar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, os efeitos do exercício sobre as citocinas inflamatórias em indivíduos submetidos ao treinamento físico.

Materiais e Métodos

Este estudo é uma revisão sistemática de literatura e foi registrado na base PROSPERO (ID 154144). Cinco bases de dados foram pesquisadas para o levantamento dos artigos: PubMed, EMBASE, LILACS, MEDLINE e Web of Science. A estratégia PICOS (Patient or Problem, Intervention, Control or Comparison, Outcomes, Study) foi utilizada para a elaboração da pergunta norteadora da busca: Qual o efeito do exercício

físico na concentração sérica de citocinas pró-inflamatórias em praticantes de atividade física saudáveis?

Para a busca foram utilizados descritores (DeCS e MeSH *terms*) — palavras-chave para recuperação dos assuntos na literatura. A estratégia de busca, ilustrada no Quadro 1, envolveu o cruzamento e adaptação das principais palavras-chave: “*Sports*” OR “*Athletics*” AND “*Exercises*” OR “*Physical Activity*” AND “*Dancing*” AND “*Cytokines*” relacionadas aos temas investigados nas diferentes bases de dados (Quadro 1). Dois revisores avaliaram os títulos e resumos de forma independente e caso houvesse alguma discordância entre eles quanto à seleção dos artigos, esta seria resolvida por um terceiro revisor.

(“Sports” [tiab] OR “Sport” [tiab] OR “Athletics” [tiab] OR “Athletic” [tiab] AND “Exercises” [tiab] OR “Physical Activity” [tiab] OR “Activities, Physical” [tiab] OR “Activity, Physical” [tiab] OR “Physical Activities” [tiab] OR “Exercise, Physical” [tiab] OR “Exercises, Physical” [tiab] OR “Physical Exercise” [tiab] OR “Physical Exercises” [tiab] OR “Acute Exercise” [tiab] OR “Acute Exercises” [tiab] OR “Exercise, Acute” [tiab] OR “Exercises, Acute” [tiab] OR “Exercise, Isometric” [tiab] OR “Exercises, Isometric” [tiab] OR “Isometric Exercises” [tiab] OR “Isometric Exercise” [tiab] OR “Exercise, Aerobic” [tiab] OR “Aerobic Exercise” [tiab] OR “Exercises, Aerobic” [tiab] OR “Exercise Training” [tiab] OR “Exercise Trainings” [tiab] OR “Training, Exercise” [tiab] OR “Trainings, Exercise” [tiab] AND “Athletes” [tiab] OR “Athlete” [tiab] AND “Dancing” [tiab] OR “Dance” [tiab] OR “Ballet” [tiab] OR “Square Dance” [tiab] OR “Dance, Square” [tiab] OR “Hip-Hop Dance” [tiab] OR “Dance, Hip-Hop” [tiab] OR “Hip Hop Dance” [tiab] OR “Jazz Dance” [tiab] OR “Dance, Jazz” [tiab] OR “Tap Dance” [tiab] OR “Dance, Tap” [tiab] OR “Modern Dance” [tiab] OR “Dance, Modern” [tiab] OR “Salsa Dancing” [tiab] OR “Dancing, Salsa” [tiab] OR “Line Dancing” [tiab] OR “Dancing, Line” [tiab] AND cytokines [title/abstract] OR cytokines [Mesh Terms])

QUADRO 1. Estratégia de Busca

Legenda: [tiab]: Title/Abstract. O quadro demonstra a estratégia de busca de acordo com os termos usados – MeSH (*Medical Subject Headings terms*).

Após a primeira seleção, os artigos foram lidos na íntegra e aqueles que não estivessem dentro dos critérios estabelecidos foram excluídos do estudo. O registro dos dados foi realizado no Excel®, para os testes de relevância 1 e 2, com leitura prévia e remoção de duplicatas realizadas no programa Zotero®. Para avaliação de risco de viés foi utilizada a ferramenta de risco de viés da Cochrane versão 5.1.0 (Cochrane Handbook).

Quanto aos critérios de inclusão foram considerados somente estudos disponibilizados em português, inglês e espanhol, do tipo randomizado controlado com

foco específico nos efeitos do treino físico sobre a concentração sérica de citocinas inflamatórias, cuja abordagem contemplasse avaliação e comparação antes e depois da intervenção, visando garantir o fato de as mudanças verificáveis no grupo experimental estarem associadas à intervenção e não a qualquer outra condição/variável não contemplada na investigação. Não houve limitação quanto à data de publicação.

Os artigos de revisão da literatura, as dissertações, os capítulos de livros, os estudos de caso e os editoriais foram excluídos, bem como aqueles que não apresentaram no título, no resumo ou no texto o assunto abordado nesta revisão. Excluímos também os estudos com outros delineamentos que não o do tipo randomizado, bem como aqueles que não abordaram especificamente a temática em questão.

Os dados desses estudos foram analisados detalhadamente por meio de um fichamento criado para esta revisão. Nele, foram examinados os seguintes itens: autor, ano, título, população/amostra, método de avaliação das citocinas, objetivo do estudo, intervenção e principais resultados.

Resultados

Na Figura 1 é apresentado o processo de seleção dos artigos em suas diferentes etapas. Inicialmente foram identificados 906 artigos, dos quais apenas 13 estudos, todos em inglês, foram incluídos na revisão sistemática.

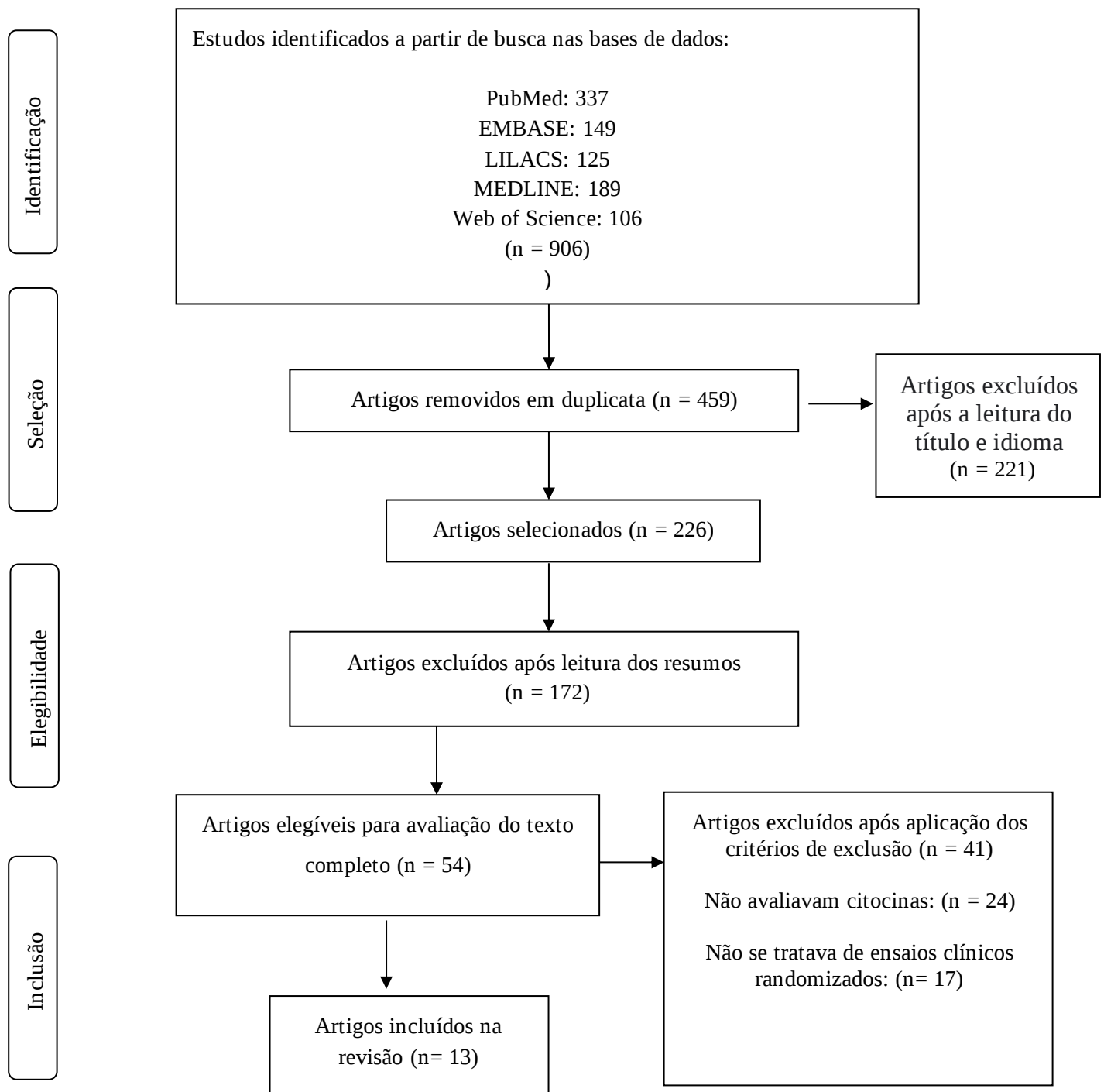


FIGURA 1. Fluxograma representativo do processo de seleção dos estudos.

Todos os artigos incluídos no estudo eram ensaios clínicos randomizados controlados. Quanto aos aspectos gerais, a publicação mais antiga foi de 2016. Nove estudos analisaram as citocinas por meio de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). Apenas três estudos não usaram ELISA como metodologia de medição das citocinas. Um destes três ensaios avaliou as citocinas através do teste baseado no fluxo de partículas, com ensaio Milliplex pelo método Luminex. Os outros estudos, que não avaliaram as citocinas por meio de ELISA, usaram a tecnologia Biochip Array da Randox e citometria de fluxo através do ensaio Cytometric Bead Array (CBA). Todos os artigos incluídos apresentaram a relação entre marcadores inflamatórios (citocinas) e o treino de exercício físico. As amostras variaram de 9 a 44 atletas ou praticantes saudáveis de alguma modalidade de atividade física.

Em relação ao país de origem dos estudos, a Polônia foi o destaque com três estudos analisados. O Brasil, os Estados Unidos e a Espanha tiveram dois estudos incluídos. Enquanto a Finlândia, o Canadá, a Alemanha e o Irã apenas um estudo avaliado nesta revisão.

As principais citocinas analisadas foram: IL-6 (n=11), TNF- α (n=10), IL-10 (n=9). Todavia outras foram verificadas em menor escala: IL-8 (n=4), IL-12p70 (n=3), IL-2 (N=3), IL-4 (n=4), IL1 β (n=3), IFN- γ (n=2), IL-1 (n=1), IL1 α (n=1), IL-12 (n=1), MCP -1 (n=1), TGF- β 1 (n=1), TGF- β 2 (n=1).

Quanto às modalidades de atividade física, três estudos analisaram remadores, dois analisaram corredores e outros dois triatletas. Os demais estudos avaliaram atletas de polo aquático, ciclistas, beisebol, jogadores de futebol e praticantes de várias modalidades de atividade física associadas. A síntese dos principais resultados, bem como as características dos artigos, encontra-se descritos na Tabela 1.

TABELA 1. Caracterização geral dos estudos incluídos na revisão

Autor/Ano	País de Origem	Amostra	Método de Avaliação / Citocinas	Objetivos	Intervenção	Resultados
Middelbeek et al., 2021 ¹⁵	Finlândia	22 voluntários do sexo masculino	Ensaio Multiplex / NGF, IL-6, IL-8, MCP-1, TNF- α	Determinar os efeitos de dois programas de treinamento de exercícios em diferentes intensidades, nas concentrações de citocinas cinco citocinas avaliadas.	Os participantes foram randomizados em dois grupos sendo: treinamento de intensidade moderada (MIT) ou intensidade de sprint - grupos de tratamento de treinamento (SIT). O SIT consistia em 6 sessões ao longo de 2 semanas de 6 $\times$ 30 s em todos os sprints de cicloergômetro com 4 minutos de recuperação entre os sprints. O MIT consistia em 6 sessões ao longo de 2 semanas de exercício em ciclo ergômetro a 60%, VO2pico, aumentando gradualmente em duração de 40 a 60 min. O sangue foi coletado antes da intervenção e 48 horas após a última sessão de treinamento.	Em duas semanas de treinamento físico em duas intensidades de treinamento diferentes resultaram em benefícios para todo o corpo promovendo adaptações, que foram acompanhadas por uma diminuição na IL-6 e NGF em ambas as intensidades. A intensidade de o treinamento de curto prazo é um fator determinante no regulamento das respostas em MCP-1, pois sua concentração aumenta apenas com o treinamento de intensidade moderada.

Kouveliot <i>et al.</i> , 2019 ¹⁶	Canadá	38 participantes, sendo: mulheres (n = 19, 22,6 ± 2,7 anos) e homens (n = 19, 22,3 ± 2,4 anos)	ELISA IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α	Examinar as alterações induzidas pelo exercício em citocinas inflamatórias em jovens adultos do sexo feminino e masculino após uma sessão de exercício de alta intensidade .	Os participantes realizaram duas tentativas de exercícios de alta intensidade em ordem aleatória (desenho cruzado): corrida em esteira e ciclismo em um cicloergômetro. As tentativas consistiram em oito repetições de 1 minuto de corrida ou ciclismo a $\geq 90\%$ da frequência cardíaca máxima, separadas por intervalos de recuperação passiva de 1 minuto. O sangue foi coletado antes do exercício e 5 min, 1 h, 24 h e 48 h após o exercício.	As citocinas inflamatórias aumentaram significativamente ao longo do tempo em ambos os sexos, com algumas diferenças entre os ensaios. Especificamente, a IL-1 β aumentou significativamente 5 min após ambos os ensaios (23%, p <0,05). A IL-6 aumentou 1 h após ambos os ensaios (39%, p <0,05). A IL-10 foi elevada 5 min após a corrida (20%, p <0,05) e 1 h após a corrida e o ciclismo (41% e 64%, respectivamente, p <0,05). O TNF- α aumentou 5 min após a corrida (10%, P <0,05).
--	--------	--	---	--	--	---

Juszkiewicz, <i>et al.</i> , 2019 ¹⁷	Polônia	20 atletas do sexo masculino	ELISA IL-2, IL-4, IL-10, INF- γ	Analisar a resposta de marcadores imunológicos em remadores frente ao exercício físico e verificar se essa resposta poderia ser modulada pela suplementação com L-teanina.	Os participantes receberam 150 mg de extrato de L-teanina por 6 semanas, ou placebo no mesmo período. Todos realizaram um teste de performance de 2000 m em um remo ergômetro, no início (1º exame) e no final do período de suplementação (2º exame). Amostras de sangue foram obtidas antes de cada teste ergométrico, 1 minuto após a conclusão do teste e após 24 horas de recuperação.	Durante o 1º exame, foi observado um aumento significativo no nível de IL-2 após o exercício nos dois grupos de estudo. Os níveis pós-recuperação de IL-10 nos dois grupos de estudo foram significativamente mais baixos em repouso e imediatamente após o teste ergométrico. Embora a suplementação com L-teanina não tenha exercido um efeito significativo no nível de IL-10, durante o 2º exame, a concentração pós-recuperação dessa citocina no grupo suplementado foi significativamente menor do que em repouso e imediatamente após o exercício. Houve aumento pós-exercício do INF- γ , que também persistiu após uma recuperação de 24 horas, em ambos os grupos durante o 2º exame. A suplementação com L-teanina não exerceu efeito significativo nos níveis de INF- γ .
Urbaniak, <i>et al.</i> , 2018 ¹⁸	Polônia	19 atletas do sexo masculino	ELISA IL-6	Analisar o efeito da suplementação com suco de romã, nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, hepcidina e marcadores do metabolismo do ferro em remadores de elite	No primeiro dia, e no final do treinamento, os atletas realizaram um teste de desempenho de remo de 2000 m. Todos os sujeitos do estudo foram	Antes do período de suplementação, os atletas de ambos os grupos mostraram um aumento significativo nos níveis de IL-6 após o exercício, que persistiram após a recuperação. Esse efeito não foi mais

					solicitados a realizar ambos os testes no seu ritmo máximo. Cada teste foi precedido por uma sessão de aquecimento de cinco minutos. Amostras de sangue foram coletadas para a análise antes de cada teste de 2000 m, um minuto após o teste e após um período de recuperação de 24 h.	observado no final do período de acompanhamento.
Townsend, <i>et al.</i> , 2018 ¹⁹	Estados Unidos	25 atletas do sexo masculino	ELISA TNF- α IL-10	Examinar os efeitos de 12 semanas de suplementação probiótica diária no perfil imunológico e hormonal em atletas universitários durante um período de aumento do estresse acadêmico e físico e avaliar o efeito suplementação diária de probióticos nas adaptações físicas e de desempenho em jogadores de beisebol universitários da 1ª Divisão, após 12 semanas de treinamento fora da temporada.	Os participantes foram ao Laboratório de Desempenho Humano em duas ocasiões no início e no final da intervenção de treinamento de 12 semanas após um jejum de 10 horas durante a noite. Os atletas foram instruídos a se reportarem ao laboratório, hidratados enquanto se abstinham de cafeína, álcool e exercícios vigorosos por pelo menos 24 horas antes das duas sessões de teste de laboratório. Os participantes foram avaliados quanto à composição corporal, espessura muscular. Além disso, foi avaliada a força muscular e	As concentrações de TNF-α foram significativamente menores no grupo suplementado em comparação ao placebo. Não houve outras diferenças significativas entre os grupos em nenhum dos outros marcadores bioquímicos examinados. A suplementação com probióticos parece promover menor concentração de TNF-α em homens treinados.

					condicionamento em duas ocasiões pré e pós-treinamento, através do teste de 1RM para agachamento e levantamento terra, além de testar a pró-agilidade com corrida de 10 jardas e salto em distância em pé.	
Sybille Buchwald-Werner <i>et al.</i> , 2018 ²⁰	Alemanha	44 adultos saudáveis, sendo 25 mulheres e 19 homens	Imunoensaio Quantikine® HS Human - ELISA IL-6	Investigar os efeitos de um extrato de verbena de limão patentado (Recoverben®) na força muscular, inflamação e na recuperação após exercício exaustivo em comparação com um produto placebo.	Foi realizado como um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego com desenho paralelo. Quarenta e quatro homens e mulheres saudáveis, com idade entre 22 e 50 anos e ativos nos esportes, foram randomizados para receber 400 mg de extrato de verbena de limão uma vez ao dia ou placebo. A intervenção de 15 dias foi dividida em 10 dias de suplementação antes do dia de exercício exaustivo (protocolo de salto intensivo), um dia durante o teste e quatro dias após. A força muscular (MVC), o dano muscular (CK), o estresse oxidativo (GPx), a inflamação (IL6) e a intensidade da dor	Somente aumentos distintos de IL-6 puderam ser observados após o exercício, sem diferenças significativas, mas com alta variabilidade interindividual. As diferenças entre os grupos não foram significativas ($p = 0,5824$).

					muscular, foram avaliados pré e pós-exercício.	
Galan <i>et al.</i> , 2017 ²¹	Brasil	9 atletas do sexo masculino.	LUMINEX xMAP IL-6 e TNF- α	Verificar os efeitos de oito semanas de suplementação com taurina e leite achocolatado, nos marcadores de dano muscular, inflamação e capacidade aeróbica em triatletas.	Foi dividido em três partes: um período de 8 semanas em que os 9 voluntários receberam diariamente 3 gramas de taurina em cápsulas e 200 ml de leite com chocolate imediatamente após o exercício e mais 200 ml uma hora após o exercício; um período de 2 semanas sem qualquer suplementação e outro período de 8 semanas em que recebiam diariamente cápsulas de placebo e 200 ml de leite com chocolate imediatamente após o exercício e mais 200 ml de CM uma hora após o exercício. O placebo consistiu em uma cápsula semelhante contendo amido.	Não houve diferenças significativas para os marcadores inflamatórios (IL-6) e (TNF- α) no grupo placebo e intervenção durante os períodos pré e pós suplementação de Taurina.
Skarpańska-Stejnborn, <i>et al.</i> , 2017 ²²	Polônia	16 atletas do sexo masculino	ELISA IL-6 e TNF- α	Analisar o efeito da suplementação com cranberry (<i>Vaccinium macrocarpon</i>) sobre os níveis de citocinas pró-inflamatórias, hepcidina e marcadores selecionados do metabolismo do ferro	O grupo suplemento (n=9) recebeu cápsulas de 720 mg contendo extrato de cranberry concentrado. Os atletas realizaram um teste de 2000m no primeiro dia (antes da suplementação) e no final	O exercício físico extenuante induziu alterações estatisticamente significativas no TNF- α . Embora não tenham sido encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os valores pré-exercício, pós-exercício e pós-recuperação desse parâmetro nos atletas

			em remadores submetidos a exercícios exaustivos.	do treinamento (após a suplementação). Cada sujeito percorreu a distância em um ergômetro de remo no menor tempo possível. Como os resultados de ambos os testes foram levados em consideração durante a seleção para a equipe do campeonato, os atletas estavam bastante motivados para realizar os dois ensaios com um esforço máximo. Cada teste foi precedido por 5 minutos aquecimento individual.	suplementados com cranberry e nos controles do ensaio I, os atletas deste último grupo apresentaram um aumento significativo induzido pelo exercício.
Capó, <i>et al.</i> , Espanha 2016 ²³	15 atletas do sexo masculino	Randox Biochip IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ	Investigar o efeito de suplementação de dieta com ácido docosahexaenóico (DHA) na produção de citocinas, por células mononucleares periféricas (PBMCs) estimuladas por lipopolissacarídeos (LPS) após o exercício, e a influência in vitro de temperatura.	Para cada sujeito, foram coletadas três amostras de sangue, uma no início e duas no final da intervenção nutricional, em condições basais e após a realização de sessão de treinamento de futebol. A sessão de treinamento foi planejada para realizar na intensidade do exercício em mais de 70% do VO ₂ máx por mais de 50% da duração do exercício. O exercício consistiu em uma prática habitual de duas horas de treinamento físico. Depois disso, os jogadores	O exercício aumentou significativamente as taxas de produção de IL6, IL8, INF γ , TNF α , IL1 α , IL1 β , PBMCs estimuladas por LPS, e essa resposta foi atenuada pela suplementação com DHA. A temperatura, mas não o DHA, também afetou o padrão de produção de citocinas, aumentando a síntese de IL6, IL8, IL1 β e MCP1. O perfil das citocinas afetadas difere entre temperatura e exercício, sugerindo uma via de ativação de PBMC diferente. A suplementação com dieta DHA apenas atenuou a produção de citocinas após o exercício e não foi induzida pela temperatura.

				praticaram um exercício de recuperação por 15 min.	Houve aumento significativo na taxa de produção de IL6 em 37 e 39,5 ° C, e esse aumento foi significativamente maior em 39,5 ° C quando comparado com 37 ° C.
Baghi. <i>et al.</i> , Irã 2016 ²⁴	23 atletas saudáveis do sexo masculino	ELISA TNF- α IL-6	Avaliar a eficácia da suplementação de CLA em MMP9 e MMP2 e alguns fatores inflamatórios em jovens saudáveis do sexo masculino expostos a exercícios exaustivos	Em uma faixa de dose saudável, 13 5,6 g / dia de suplemento de CLA na forma de cápsulas de gel macio com 80% de CLA purificado (NCC, 300 Don Park, Markham, Ontário Canadá) foram dados ao grupo suplementado diariamente por duas semanas. O grupo controle recebeu parafina oral como placebo diariamente por duas semanas. Fatores antropométricos (altura e peso) e amostras de sangue em jejum foram coletadas no início e após a suplementação, bem como após exercícios exaustivos.	Os níveis séricos de MMP2 e TNF α diminuíram significativamente após a intervenção de duas semanas no grupo suplementado (p <0,05), mas os níveis diminuídos de MMP9, IL-6 e PCR-us não foram significativos (p > 0,05). Após exercício exaustivo, os níveis séricos de metaloproteinases-2 da matriz, proteína C reativa de alta sensibilidade e fator de necrose tumoral alfa diminuíram significativamente no grupo suplementado em comparação ao grupo controle.
Luk. <i>et al.</i> , Estados Unidos 2016 ²⁵	35 participantes do sexo masculino e 5 do sexo feminino	Ensaio Multiplex IL-4, IL-5, IL-10, IL-	Examinar a resposta das citocinas em ciclistas participantes de um evento recreativo com percurso de 164 km e verificar se essa resposta foi afetada pela	Os participantes foram divididos em grupos com base no tempo para completar a prova de ciclismo: finalistas mais lentos (SLOW), moderados	A concentração de IL-10 plasmática aumentou significativamente (p <0,05) nos grupos FAST e MOD e não houve mudança no grupo SLOW em resposta a um exercício. As

		13, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, GM-CSF, IFN- γ e TNF- α	duração individualizada do exercício até a sua conclusão.	(MOD) e rápidos (FAST). As amostras de plasma foram obtidas 1-2 h antes (PRE) e imediatamente após (IP) o evento.	outras respostas de citocinas não foram influenciadas pelo tempo de conclusão do exercício. As citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-2, GM-CSF e TNF- α diminuíram; enquanto IL-6 e IL-8 aumentaram de PRE para IP. Além disso, as citocinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-13 diminuíram.
Zagatto. <i>et al.</i> , Brasil 2016 ²⁶	20 atletas do sexo masculino	ELISA TNF- α , IL-1 β e IL-10	Avaliar os efeitos de cinco dias da intervenção com laser de baixa intensidade (LLLT) de 810 nm nos marcadores de danos inflamatórios e musculares e no desempenho em jovens jogadores de polo aquático.	A rotina de treinamento consistia em 6 dias por semana com treinos de 4 horas por dia (2 horas de treinamento em natação e 2 horas de treinamento de polo aquático, exceto sábado - simulação de jogo). Os atletas foram submetidos a um esforço máximo de 200 m antes e após o período de intervenção (ou seja, 48 horas após a última intervenção LLLT) e um teste de salto em barra de 30 s (30CJ), que também foi realizado todos os dias durante a intervenção de 5 dias para monitorar performance específica.	Não houve diferenças entre os grupos nos marcadores de dano inflamatório e muscular entre a semana pré e pós-experimental. No entanto, houve diferenças dentro do grupo nas mudanças na IL-1 β e TNF- α 48 h após a intervenção final do LLLT em comparação com o pré, 0 e 24 h. Em relação ao tamanho do efeito das alterações na concentração de citocinas, foram encontrados efeitos moderados no pré-pós-alterações nas IL-1 β e IL-10 entre os grupos.
Tauler <i>et al.</i> , Espanha 2016 ²⁷	28 atletas voluntários	ELISA	Comparar a resposta da interleucina (IL) -10, e também da IL-6 e IL-12	Uma hora antes de completar uma competição de corrida de 15 km, os	Os níveis plasmáticos de IL-10 e IL-6 aumentaram significativamente

do sexo masculino	IL-6, IL-10, e IL-12 p40	p40, ao exercício e suplementação de cafeína entre células mononucleares plasmáticas e sanguíneas (BMNCs).	atletas tomaram 6 mg / kg de massa corporal de cafeína ou placebo.	imediatamente após o exercício. Os valores pós-exercício foram maiores no grupo suplementado do que no grupo placebo. Após a recuperação, as concentrações plasmáticas de IL-10 e IL-6 retornaram aos níveis basais, mas os valores de IL-10 ainda eram mais altos no grupo suplementado do que no grupo placebo. Nas BMNCs a IL-10 aumentou significativamente após o exercício e após a recuperação, mas não foram observados efeitos da cafeína. Uma interação significativa tempo x suplemento foi encontrado para IL-12 p40 plasmática, com aumento após o exercício e retornou ao basal após a recuperação. Nas BMNCs, a IL-12 p40 foi mantida após o exercício, mas aumentou após a recuperação. Nenhum efeito de suplementação foi observado na IL-12 p40 para plasma e BMNC.
-------------------	--------------------------	--	--	---

Legenda: BMNC – células mononucleares plasmáticas sanguíneas; ELISA – ensaio imunoenzimático; LLLT – intervenção com laser de baixa intensidade

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi obtida mediante a ferramenta Jadad²⁸. Os detalhes estão demonstrados conforme a Tabela 2, a seguir.

Tabela 2. Avaliação da qualidade de ensaios clínicos randomizados

Itens	Estudos selecionados												
	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10	E11	E12	E13
O estudo foi descrito como randomizado?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
O estudo foi descrito como duplo-cego?	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Houve descrição de exclusões e perdas?	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
O método para gerar a sequência de randomização foi descrito e apropriado?	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
O método de duplo-cego foi descrito e apropriado?	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Pontos	3	5	2	4	3	4	0	3	4	4	3	3	2

Legenda: E – Ensaio Clínico selecionado para a realização desta revisão sistemática foram enumerados de 1 a 13.

Em relação ao instrumento de avaliação de viés da Cochrane (Figura 2) os estudos falharam principalmente na ocultação de alocação e nos relatos de desfechos seletivos. Os pontos de cegamento de profissionais e participantes, desfechos incompletos e geração de sequência aleatória tiveram, de forma geral, baixo risco de viés.

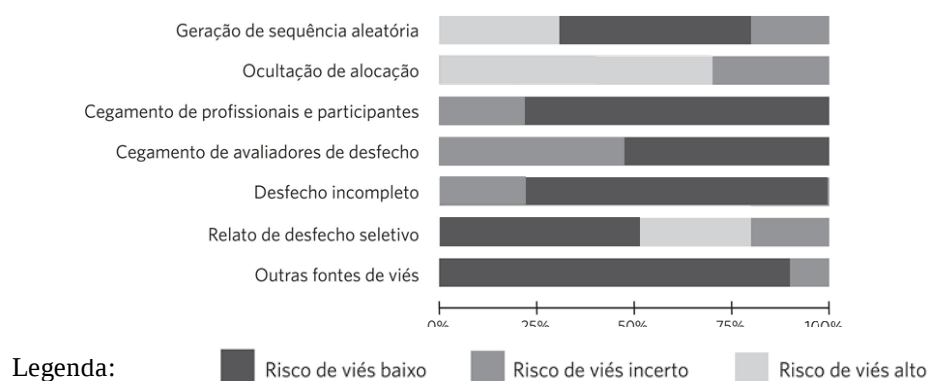


Figura 2. Avaliação do risco de viés conforme Handbook Cochrane

Discussão

Estudos recentes apontam que o exercício físico tem sido reconhecido como um importante mediador de processos inflamatórios que podem suprimir ou reforçar o sistema imunológico^{29,30,31}. Todos os estudos abordados nesta revisão tiveram dupla intervenção, pois além dos exercícios físicos, mais de 90% destes incluíram algum tipo de suplementação alimentar ou intervenção com equipamentos. Porém, por se tratar de ensaios clínicos randomizados, foram analisados apenas os desfechos envolvendo os grupos placebo submetidos ao treino de exercício físico, que analisaram as citocinas nos momentos pré e pós exercícios, para eliminar risco de viés na análise das citocinas inflamatórias.

De forma geral foi visto que os praticantes de atividade física, tiveram aumento significativo no nível sérico de citocinas inflamatórias, com ênfase na IL-6 e TNF- α induzido pelo exercício físico^{18,24,26,27}. Este dado confirma a observação clínica já descrita na literatura de que o efeito do treinamento físico no sistema imunológico mostra uma relação dose-resposta, o que significa que as variáveis do treinamento podem determinar os efeitos⁴³. Alguns pesquisadores acreditam que a intensidade é a única variável importante^{8,37}, mas outros afirmaram que a influência do volume de treinamento, intensidade, frequência, seleção de exercícios, variedade de exercícios, séries, repetições, repouso e ritmo é igualmente importante^{38,44}.

O estudo de Middelbeek *et al.*¹⁵, demonstrou que um programa de treinamento de exercício de intensidade moderada de curto prazo induziu um aumento específico nas concentrações de MCP-1. A MCP-1 é uma citocina pró inflamatória que pode ativar monócitos no músculo esquelético e desempenhar um papel na recuperação muscular após o exercício. O estudo de Galan *et al.*²¹, também revela que a intensidade do exercício pode alterar o estado inflamatório, uma vez em que a intensidade da carga no exercício era constantemente alta, não

foram demonstradas alterações significativas nos marcadores de resposta inflamatória.

Entretanto, outro estudo em que a sessão de treinamento foi planejada com variações na intensidade, em mais de 70% do volume de oxigênio máximo (VO₂ máx) por mais de 50% da duração do exercício com incremento de 15 minutos de exercícios de recuperação de baixa intensidade, foi observado como resposta um aumento significativo nas taxas de produção de IL6, IL8, INF- γ , TNF- α , IL1 α , IL1 β ²³.

O estudo de Luh *et al.* ²⁵, envolvendo ciclismo de longa duração com percurso de 164km, evidenciou mudanças substanciais nas concentrações de citocinas pró e antiinflamatórias e que o menor tempo de exercício até a conclusão, ou seja, maior intensidade absoluta de exercício, resultou em maiores concentrações pós-evento de IL-10. Neste estudo, os aumentos observados em IL-10 e a redução observada nas concentrações de IL-1 β e TNF- α podem sugerir que o exercício de ciclismo prolongado induz um desequilíbrio entre citocinas pró e antiinflamatórias, que podem resultar em supressão do sistema imunológico. ²⁵

Embora muitos estudos tenham mostrado que o aumento da intensidade do treinamento pode suprimir o sistema imunológico ⁴⁰, dois estudos recentes não relataram nenhum efeito de supressão do treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) na função imunológica ^{41,42}.

Ost *et al.* ³⁴ aponta que a IL-6 é liberada agudamente pelas fibras musculares em resposta ao exercício físico extenuante e é um potente indutor da produção de IL-1ra. Além disso, a IL-1ra inibe a transdução de sinal da IL-1 (pró-inflamatória) e atua na fase aguda como sinalizador que aumenta ou diminui em resposta à inflamação, para regular diversos sistemas fisiológicos.

Uma única sessão de exercício induz a expressão e liberação de várias citocinas, incluindo IL-6, antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra), IL-8 e IL-10. A IL-6 proveniente da contração muscular estimula a liberação de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-1ra que atua inibindo a IL-1b (pró-inflamatória). Assim, a ação da IL-6 inibe produção e ação de mediadores pró-inflamatórios como o TNF- α , promovendo um ambiente anti-inflamatório ^{33,34}

Outro estudo de revisão também demonstra que o TNF- α é um mediador precoce de inflamação, uma vez que influencia a resposta da fase aguda e induz a produção de uma segunda onda de expressão de citocinas, tais como a IL-6 e a interleucina 8 (IL-8), além da proteína C-reativa ³³. Dois estudos envolvendo corredores, identificaram que os níveis de IL-10 aumentaram gradualmente quando os valores pré-treino foram comparados o meio e o pós-treinamento ^{25,28}.

Nesse contexto, a literatura aponta que o exercício físico promove alterações sobre determinadas citocinas, bem como as respectivas consequências dessa ação. Porém ainda não

há conclusões definitivas, pois as citocinas não atuam de forma isolada e dependem da sua bioatividade, concentração individual, da interação celular e ainda da interação com outras citocinas^{7,33}.

Já com relação aos instrumentos utilizados para análise das citocinas, foi observado que o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) foi o método mais utilizado. Vignali³⁹ aponta que o método ELISA apresenta vantagens de medir os polipeptídeos com sensibilidade e especificidade, possui custo acessível e amplo acesso aos pesquisadores. Porém, permite apenas a análise de uma citocina por teste e demanda tempo considerável para sua realização.

Todavia, testes baseados no fluxo de partículas (citometria de fluxo, CBA, Luminex®), utilizados nos ensaios incluídos nesta revisão, são permitem análises múltiplas de citocinas, também são sensíveis e específicos. Porém, possuem elevado custo³⁹. E por esse motivo pode justificar uma redução de uso nos estudos analisados.

Algumas limitações do presente estudo podem ser observadas. Existem algumas diferenças nas modalidades de exercício, que gera como intervenção, que foram contemplados nos desfechos. Não foram analisados os resultados que incluíram os grupos que utilizaram algum tipo de suplementação alimentar ou intervenção com equipamentos, analisamos apenas os desfechos envolvendo os grupos placebo submetidos ao treino de exercício físico, que analisaram as citocinas nos momentos pré e pós-exercícios, para eliminar risco de viés na análise das citocinas inflamatórias. Ademais, a ausência de ensaios clínicos de comparação direta entre os métodos de avaliação das citocinas, impossibilitou a realização de análises estatísticas mais robustas (como as meta-análises de comparação direta) para os desfechos de eficácia e de segurança, o que poderia contribuir ainda mais para a reunião de evidências.

Conclusão

A partir do levantamento realizado, foi possível destacar que o exercício físico promove aumento imediato nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias com destaque para a IL-6 e TNF- α . Entretanto alguns mediadores anti-inflamatórios diminuem após a recuperação, principalmente a IL-10. Também foi observado que a magnitude desta resposta de citocina é influenciada pelo modo, duração e intensidade do exercício. Os estudos demonstram que a intensidade parece ser a variável com maior efeito nas citocinas por modulação do sistema imune frente ao exercício físico.

Esses achados aumentam nossa compreensão dos efeitos da intensidade do treinamento nas respostas de citocinas e podem contribuir para o desenvolvimento de exercícios mais

personalizados nos programas de treinamento. Apesar dos avanços em determinar os efeitos do exercício físico sobre citocinas, ainda são necessárias mais investigações partindo do conceito da atividade sistêmica exercida por esses mediadores inflamatórios.

Referências: Devem estar justificadas, sem recuo e espaçamento de 1,5cm

1. Ferreira JS, Diettrich SHC, Pedro DA. *Influência da prática de atividade física sobre a qualidade de vida de usuários do SUS*. Saúde em Debate. 2015; 39(106): 792-801. DOI: 10.1590/0103-110-4201-5.
2. Silva FOC, Macedo DV. Exercício físico, processo inflamatório e adaptação: uma visão geral. Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano. 2011; 13(4): 320-328.
3. 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): 607-615. DOI: 10.1038/nri3041.
4. Oliveira CMBD, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Citocinas e dor. Rev Bras Anesthesiol. 2011; 61(2): 260-265. DOI: 10.1590/S0034-70942011000200014.
5. Piccirillo R. Exercise-induced myokines with therapeutic potential for muscle wasting. Front Physiol. 2019; 10(37): 287. DOI: 10.3389/fphys.2019.00287.
6. Tato CM, Cua DJ. SnapShot: Cytokine IV. Cell. 2008; 132(6): 1062.e1-1062.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.02.024>
7. Romagnoli C, Pampaloni B, Brandi ML. Muscle endocrinology and its relation with nutrition. Aging Clin Exp Res. 2019; 31(10): 783-792. DOI: 10.1007/s40520-019-01188-5.
8. Goh J, Lim CL, Suzuki K. Effects of endurance-, strength-, and concurrent training on cytokines and inflammation. In: Schumann M, Rønnestad B (Eds.). Concurrent Aerobic and Strength Training. Springer, Cham. 2019. p. 125–138. DOI: 10.1007/978-3-319-75547-2_9
9. Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade.

Cytokine Growth Factor Rev. 2016; 26(5): 475-487. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.07.004>

10. da Rocha AL, Pinto AP, Kohama EB, Pauli JR, Moura LP, Cintra DE, et al. The proinflammatory effects of chronic excessive exercise. *Cytokine*. 2019; 119(5): 57-61. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.02.016.

11. Barbosa PH, Carneiro F, Martelli A, Trigo EL. Via de sinalização do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), síntese e liberação no exercício físico. *Archives of Health Investigation*. 2018; 7(3): 91-95. DOI: 10.21270/archi.v7i3.2290

12. González-Navajas JM, Lee J, David M, Raz E. Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nat Rev Immunol*. 2012; 12(2):1 25-135. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3133>

13. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity*. 2019; 50(4): 892-906. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.021

14. Sugama K, Suzuki K, Yoshitani K, Shiraishi K, Kometani T. IL-17, neutrophil activation and muscle damage following endurance exercise. *Exerc Immunol Rev*. 2012; 18: 16-27.

15. Middelbeek RJW, Motiani P, Brandt N, Nigro P, Zheng J, Virtanen KA, et al. Exercise intensity regulates cytokine and klotho responses in men. *Nutr. Diabetes*. 2021; 11(5): 1-11. DOI: 10.1038/s41387-020-00144-x

16. Kouvelioti R, Kurgan N, Falk B, Ward WE, Josse AR, Klentrou P. Cytokine and Sclerostin Response to High-Intensity Interval Running versus Cycling. *Med Sci Sports Exerc*. 2019; 51(12): 2458-2464. DOI: <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000002076>

17. Juskiewicz A, Glapa A, Basta P, Petriczko E, Zolnowski K, Machalinski B, et al. The effect of L-theanine supplementation on the immune system of athletes exposed to strenuous physical exercise. *J Int Soc Sports Nutr*. 2019; 16(1): 1-14. DOI: 10.1186/s12970-019-0274-y.

18. Urbaniak A, Basta P, Ast K, Woloszyn A, Kurianska-Woloszyn J, Latour E, et al. The

impact of supplementation with pomegranate fruit (*Punica granatum* L.) juice on selected antioxidant parameters and markers of iron metabolism in rowers. *J Int Soc Sports Nutr.* 2018; 15(1): 1-9. DOI: 10.1186/s12970-018-0241-z.

19. Townsend JR, Bender D, Vantrease WC, Sapp PA, Toy AM, Woods CA, et al. Effects of Probiotic (*Bacillus subtilis* DE111) Supplementation on Immune Function, Hormonal Status, and Physical Performance in Division I Baseball Players. *Sports.* 2018; 6(3): 70. DOI: 10.3390/sports6030070.

20. Buchwald-Werner S, Naka I, Wilhelm M, Schütz E, Schoen C, Reule C. Effects of lemon verbena extract (Recoverben®) supplementation on muscle strength and recovery after exhaustive exercise: a randomized, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr.* 2018; 15(1): 1-10. DOI:10.1186/s12970-018-0208-0.

21. Galan BS, Carvalho FG, Santos PC, Gobbi EB, Kalva-Filho CA, Papoti M, et al. Effects of taurine on markers of muscle damage, inflammatory response and physical performance in triathletes. *J Sports Med Phys Fitness.* 2017; 58(9): 1318-1324. DOI: 10.23736/S0022-4707.

22. Skarpańska-Stejnborn A, Basta A, Trzeciak J, Michalska A, Kafkas ME, Woitas-Ślubowska D. Effects of cranberry (*Vaccinum macrocarpon*) supplementation on iron status and inflammatory markers in rowers. *J Int Soc Sports Nutr.* 2017; 14(1): 1-10. DOI: 10.1186/s12970-017-0165-z.

23. Capó X, Martorell M, Sureda A, Batle JM, Tur JA, Pons A. Docosahexaenoic diet supplementation, exercise and temperature affect cytokine production by lipopolysaccharide-stimulated mononuclear cells. *J Physiol Biochem.* 2016; 72(3): 421-434. DOI: 10.1007/s13105-016-0490-8.

24. Baghi AN, Mazani M, Nemati A, Amani M, Alamolhoda S, Mogadam RA. Anti-inflammatory effects of conjugated linoleic acid on young athletic males. *J Pak Med Assoc.* 2016; 66(3): 280-284.

25. Luk HY, Levitt DE, Lee EC, Ganio MS, McDermott BP, Kupchak BR, et al. Pro- and anti-

inflammatory cytokine responses to a 164-km road cycle ride in a hot environment. *Eur J Appl Physiol.* 2016; 116: 2007-2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00421-016-3452-5>

26. Zagatto AM, Ramos SP, Nakamura FY, de Lira FS, Lopes-Martins RAB, Carvalho RLP. Effects of low-level laser therapy on performance, inflammatory markers, and muscle damage in young water polo athletes: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lasers Med Sci.* 2016; 31(2): 511-521. DOI: 10.1007/s10103-016-1875-1.

27. Tauler P, Martinez S, Martinez P, Lozano L, Moreno C, Aguiló A. Effects of Caffeine Supplementation on Plasma and Blood Mononuclear Cell Interleukin-10 Levels After Exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2016; 26(1): 8-16. DOI: 10.1123/ijsnem.2015-0052.

28. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996; 17(1): 1-12. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4.

29. Batatinha HA, Biondo LA, Lira FS, Castell LM, Rosa-Neto JC. (2019). Nutrients, immune system, and exercise: Where will it take us? *Nutrition.* 2019; 61: 151-156. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.09.019>

30. Suzuki, K. Chronic inflammation as an immunological abnormality and effectiveness of exercise. *Biomolecules,* 2019; 9(6): 223. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom9060223>

31. Suzuki K, Tominaga T, Ruhee RT, Ma S. Characterization and modulation of systemic inflammatory response to exhaustive exercise in relation to oxidative stress. *Antioxidants.* 2020; 9(5): 401. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9050401>

32. Suzuki K, Shiraishi K, Yoshitani K, Sugama K, Kometani T. Effect of a sports drink based on highly-branched cyclic dextrin on cytokine responses to exhaustive endurance exercise. *J Sports Med Phys Fitness.* 2014; 54(5): 622-630. PMID: 25270782

33. Nishizawa M, Hara T, Miura T, Fujita S, Yoshigai E, Ue H, et al. Supplementation with a Flavanol-rich Lychee Fruit Extract Influences the Inflammatory Status of Young Athletes.

Phytother Res. 2011; 25(10): 1486-1493. DOI: 10.1002/ptr.3430.

34. Ost M, Coleman V, Kasch J, Klaus S. Regulation of myokine expression: Role of exercise and cellular stress. *Free Radic Biol Med*. 2016; 98: 78-89. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.

35. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8(8): 457-465. DOI: 10.1038/nrendo.2012.49

36. Gomasasca M, Banfi G, Lombardi G. Myokines: The endocrine coupling of skeletal muscle and bone. *Adv Clin Chem*. 2020; 94: 155-218. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.07.010>

37. Junior MP, Andrade RD, Junior JRL, Ornellas FH. Efeito Agudo do Exercício Resistido sobre a Interleucina 6 e Fator de Necrose Tumoral Alfa em Idosos: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*. 2015; 9(56): 597-604.

38. Timmons BW, Tarnopolsky MA, Snider DP, Bar-Or O. Immunological changes in response to exercise: influence of age, puberty and gender. *Med Sci Sports Exerc*. 2006; 38(2): 293-304. DOI: 10.1249/01.mss.0000183479.90501.a0.

39. Vignali DA. Multiplexed particle-based flow cytometric assays. *J Immunol Methods*. 2000; 243(1-2): 243-255. DOI: 10.1016/S0022-1759(00)00238-6.

40. Paolucci EM., Loukov D, Bowdish DM, Heisz JJ. Exercise reduces depression and inflammation but intensity matters. *Biological Psychology*. 2018; 133: 79–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.01.015>

41. Born DP, Zinner C, Sperlich, B. The mucosal immune function is not compromised during a period of high-intensity interval training. Is it time to reconsider an old assumption? *Frontiers in Physiology*, 2017; 8: 485. DOI: 10.3389/fphys.2017.00485

42. Monje C, Rada I, Castro-Sepulveda PM, Peñailillo L, Deldicque, L, Zbinden F, Foncea H. Effects of a high intensity interval session on mucosal immune function and salivary hormones in male and female endurance athletes. *J of Sports Science & Medicine*. 2020; 19(2): 436-443.

PMID: 32390738

43. Batrakoulis A, Fatouros IG, Chatzinikolaou A, Draganidis D, Georgakouli K, Papanikolaou K, et al. Dose response effects of high-intensity interval neuromuscular exercise training on weight loss, performance, health and quality of life in inactive obese adults: Study rationale, design and methods of the DoIT trial. *Contemp Clin Trials Commun*, 2019; 15: 100386. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2019.100386>

44. Wang J, Liu S, Li G, Xiao J. Exercise regulates the immune system. In: Xiao J (ed.). *Physical exercise for human health. Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020; 1228: 395–408