



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ-UESC
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA-PPGEF**

ANNE SULLIVAN LOPES DA SILVA REIS

**EXERCÍCIO FÍSICO, IMUNOSSENESCÊNCIA E IL-6: uma *overview* de revisões
sistemáticas**

ILHÉUS – BAHIA

2023

ANNE SULLIVAN LOPES DA SILVA REIS

EXERCÍCIO FÍSICO, IMUNOSSENESCÊNCIA E IL-6: uma *overview* de revisões sistemáticas

Dissertação apresentada à Universidade Estadual de Santa Cruz, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Educação Física.

Linha de pesquisa: Respostas Biológicas e Mentais ao Exercício Físico

Orientador: Grasiely Faccin Borges

ILHÉUS – BA

2023

R375

Reis, Anne Sullivan Lopes da Silva.

Exercício físico, imunossenescência e IL-6:
uma overview de revisões sistemáticas / Anne
Sullivan Lopes da Silva Reis. – Ilhéus, BA: UESC,
2023.

103 f. : il. ; anexos.

Orientadora: Grasiely Faccin Borges.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual
de Santa Cruz. Programa de Pós-graduação em
Educação Física.

Inclui referências e apêndice.

1. Exercícios físicos. 2. Envelhecimento. 3. Siste-
ma imunológico. 4. Revisão sistemática. I. Título.

CDD 613.7

ANNE SULIVAN LOPES DA SILVA REIS

**EXERCÍCIO FÍSICO, IMUNOSSENESCÊNCIA E IL-6: uma *overview* de revisões
sistemáticas**

Dissertação apresentada à Universidade
Estadual de Santa Cruz para obtenção do título
de Mestre em Educação Física.

Ilhéus, 30, março de 2023.

Profa. Dra. Grasiely Faccin Borges
PPGEF/UFSB/UESC - PPGSAB/UFSB
(Orientadora)

Prof. Dr. Marcos Rodrigo Trindade Pinheiro Menucchi
PPGEF/UFSB/UESC

Prof. Dr. Guilherme Eustáquio Furtado
IPG - PORTUGAL

DEDICATÓRIA

*A todos que buscam o elo entre
Sabedoria e Ciência.*

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Santa Cruz e a Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, por conceder o primeiro Programa de Pós-Graduação em Educação Física (Mestrado associado), (PPGEF/UESB/UESC) da Bahia.

Ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física (PPGEF/UESB/UESC), pela oportunidade de formação, conhecimento e desenvolvimento de habilidades científicas.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, pela concessão da bolsa de estudo.

À excelentíssima e cara Profa. Dra. Grasiely Faccin Borges (PPGEF/UESC/UESB-PPGSAB/UFSB), pela orientação, incentivo, apoio, cuidado, dedicação, disponibilidade, atenção, colaboração e preciosa inspiração.

Ao caro Prof. Dr. Marcos Rodrigo Trindade Pinheiro (PPGEF/UESC/UESB), pelos ensinamentos, colaboração na defesa da dissertação de mestrado e produção científica.

Ao caro Prof. Dr. Guilherme Eustáquio Furtado, do Instituto Politécnico de Coimbra (IPC - Portugal) pela colaboração na qualificação, defesa da dissertação de mestrado e produção científica.

Aos caros Prof. Dr. Marcos Gimenes Fernandes, Prof. Dr. David Ohara, Prof. Dr. Luiz Fernando Paulino Ribeiro, Prof. Dr. Silvio Aparecido Fonseca, Prof. Dr. Eduardo Silva Alves (PPGEF/UESC/UESB), pelos ensinamentos, apoio e incentivos recebidos.

A prezada Profa. Dra. Maria Luiza Caires Comper (PPGEF/UESB/UESC - UFSB) pela colaboração na qualificação do projeto de pesquisa e o caro Prof. Dr. Marcos Henrique Fernandes (UESB) pela suplência no mesmo.

Ao prezado Prof. Dr. Mateus Rossato, da Universidade Federal do Amazonas (UFAM) pela colaboração em atividade no PPGEF/UESB/UESB.

Aos prezados Profa. Dra. Sandra Adriana Neves Nunes (UFSB), Prof. Dr. Thiago Ferreira de Sousa, da Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB) e a Profa. Dra. Sueyla Ferreira da Silva dos Santos (UFAM) pela colaboração nos trabalhos acadêmicos.

Aos caros colegas Letícia Cardoso, Suziane Munaro, Jinivaldo Souza, Emanuele Silva, Ana Luiza e Felipe Nick (PPGEF/UESC/UESB), pela partilha, aprendizado e colaboração.

Aos caros membros do Núcleo de Estudos e Pesquisas em Saúde (NEPS/UFSB), pela parceria, comprometimento e dedicação à área científica.

Aos caros integrantes do Laboratório morfofuncional (LABMORFO/UFSB), pelo convívio e troca de saberes.

À UFSB e os discentes do componente curricular (Políticas Públicas para Promoção de Atividade Física para Saúde, Esporte e Lazer), pela partilha e grande aprendizado, no estágio docência.

A coordenação e secretaria do PPGEF/UESC/UESB, pela presteza da atenção e disponibilidade.

A minha querida família (meu saudoso, eterno, grande e forte Pai, José da Silva Reis, “Zeca Silva”; a minha grande e dedicada mãe Angélica Lopes da Silva; a minha afetuosa irmã Simony Lopes da Silva Reis e seu companheiro Edirvasco Reis, pela acolhida e incentivo; ao meu atencioso irmão José Carlos Lopes da Silva Reis; ao meu admirável companheiro de vida Ramon Sena de Jesus dos Santos, pela cumplicidade e amor); aos meus queridos: Samuel Almeida, Jarissa Porto e Ana Paula Barbosa e a todos os amigos pelo apoio, incentivo, carinho e compreensão constantes!

A sublime, eterna e sagrada consciência Divina pela existência de toda criação!

In Lak' Ech Ala K'in! Gratidão! Namastê!

Epígrafe

*“Que os caminhos da ciência sigam os
passos da sabedoria”*

A. S. L. S. Reis

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	- Fluxograma do processo de seleção dos estudos.....	76
----------	--	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	- Características dos estudos incluídos na <i>Overview</i>	78
TABELA 2	- Avaliação de qualidade das revisões sistemáticas pelo <i>AMSTAR 2</i>	84
TABELA 3	- Classificação de qualidade metodológica das revisões sistemáticas pelo <i>AMSTAR 2</i>	85

LISTA DE SIGLAS

AMSTAR 2	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CD	Células dendríticas
COR	Cross-Over Randomizado
ECNR	Ensaio Clínico Não Randomizado
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
HIIT	Treino Intervalado de Alta Intensidade
IFN	Interferon
IL-6	Interleucina 6
IL-6R	Receptor de Interleucina 6
ILC	Células linfoides inatas
INF- γ	Interferon-gama
IPG	Instituto Politécnico da Guarda - Portugal
MCP-1	Proteína quimioatrativa de monócitos 1
NEPS	Núcleo de Estudos e Pesquisa em Saúde
NF- κ B	Factor nuclear kappa B
NKCA	Atividade das Células Natural killer
NLRs	Receptores do tipo nod
PCR	Proteína C Reativa
pDC	Células dendríticas plasmocitóides
PPGEF	Programa de Pós-Graduação em Educação Física
PPGSAB	Programa de Pós-Graduação em Saúde, Meio Ambiente e Biodiversidade
PROSPERO	Prospective Register Of Systematic Reviews
Th	Linfócitos T auxiliares

TLRs	Receptores do tipo toll
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
UESB	Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
UESC	Universidade Estadual de Santa Cruz
UFSB	Universidade Federal do Sul da Bahia

SUMÁRIO

RESUMO.....	12
ABSTRACT.....	13
1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Efeito da Prática de Atividade Física no processo de Imunossenescência.....	16
1.1.1 Prática de atividade física, estresse e imunologia.....	19
1.2 Exercícios, Catecolaminas e Imunossenescência.....	22
1.2.1 Resposta Hormonal ao Exercício Físico.....	23
1.2.1.1 Catecolaminas, Exercício Físico e Imunossenescência.....	25
1.3 Envelhecimento, Imunossenescência e Exercício Físico.....	34
1.3.1 Envelhecimento e Imunossenescência.....	35
1.3.1.1 Exercício Físico, Envelhecimento e Senescência Imunológica.....	38
Referências.....	43
2 RESPOSTA DA IL-6 AO EXERCÍCIO AERÓBICO NA IMUNOSSENESCÊNCIA: UMA REVISÃO NARRATIVA.....	56
Resumo.....	56
Abstract.....	57
2.1 Introdução.....	58
2.2 Materiais e Método.....	60
2.3 Resultados.....	61
2.4 Discussão.....	61
2.5 Conclusão.....	65
Referências.....	63
3 EXERCÍCIO FÍSICO, IL-6 E IMUNOSSENESCÊNCIA: UMA OVERVIEW DE REVISÃO SISTEMÁTICAS.....	69
Resumo.....	69
Abstract.....	70
3.1 Introdução.....	71
3.2 Métodos.....	73
3.3 Resultados.....	75
3.3.1 Exercícios resistidos.....	81
3.3.1.1 Exercícios aeróbicos.....	81
3.3.1.2 Exercícios combinados.....	82
3.3.2 Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas.....	83
3.4 Discussão.....	86
3.5 Conclusões.....	88
Referências.....	89
APÊNDICE.....	93
ANEXOS.....	97

EXERCÍCIO FÍSICO, IMUNOSSENESCÊNCIA E IL-6: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

RESUMO

A Interleucina 6 (IL-6) age como intensificador de fatores deletérios relacionados ao envelhecimento e a estados patológicos, como inflamação crônica e estresse oxidativo. Quando induzida pelo exercício físico, torna-se um mecanismo pró-regenerativo hábil e defensivo a estressores, com atuações horméticas e pleiotrópicas. Os estudos apresentados nesta dissertação são: “Resposta da IL-6 ao Exercício Aeróbico na Imunossenescência: uma revisão narrativa” (estudo 1), que revisa respostas da IL-6 à intervenção de exercícios aeróbicos na imunossenescência e “Exercício Físico, IL-6 e Imunossenescência: uma overview de revisões sistemáticas” (estudo 2), que avalia a qualidade metodológica das revisões sistemáticas publicadas com ensaios clínicos randomizados e não randomizados para sintetizar as evidências sobre a IL-6, imunossenescência e exercícios físicos aeróbicos e/ou resistidos. Materiais e Métodos: O estudo 1, foi via base de dados *PubMed* e portal de periódicos CAPES, ênfase em revisões sistemáticas com ou sem meta-análises. O estudo 2, foi via *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Preferred Reporting Items for Overviews of Systematic Reviews e Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*. O protocolo do estudo foi registrado no PROSPERO - International prospective register of systematic reviews. As Bases indexadoras *Cochrane Library, PubMed, Web of Science e Scopus e Google Scholar* foram consultadas. Termos *Medical Subject Headings* foram utilizados na língua inglesa. Foram incluídas revisões sistemáticas com ensaios clínicos randomizados e não randomizados que analisaram exercícios físicos aeróbicos, resistidos, ou combinados e a IL-6 como biomarcador da imunossenescência celular em humanos. A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas utilizou o, *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* 2. Resultados: Para estudo 1, foram consultados 43 artigos, 16 elegíveis, 11 revisões sistemáticas, 4 desenhos experimentais e 1 ensaio clínico randomizado. A maioria da amostra foi de adultos/meia-idade e idosos, do sexo feminino. Evidências associam a intervenção habitual de exercícios aeróbicos, com a melhora das respostas imunitárias e marcadores inflamatórios na imunossenescência. Para o estudo 2, foram identificados 742 artigos, 618 removidos e 18 elegíveis e 13 selecionados. O número de estudos incluídos nas revisões variou de 11 a 76, maioria ensaios clínicos randomizados. Amostras oscilaram entre 249 a 1.421 participantes, expressiva no sexo feminino. A idade variou de 17 a 95 anos. As principais doenças foram câncer, diabetes e hipertensão arterial. Os exercícios mais aplicados foram aeróbicos (46,15%), combinados (38,46%) e resistidos (15,38%). O exercício aeróbico foi relacionado à redução estatisticamente significativa de IL-6, PCR, e TNF- α . Das 13 revisões analisadas pelo AMSTAR 2, 8 foram classificadas com qualidade criticamente baixa (5 aeróbicos, 3 combinados) e 5 como qualidade baixa (2 resistidos, 1 aeróbico, 2 combinados). Não houve revisões sistemáticas consideradas com qualidade metodológica moderada ou alta. Conclusão: Tanto o estudo 1, como o estudo 2, inferiram a prática regular de exercícios aeróbicos, como estratégia mais apropriada para modular respostas imunitárias e marcadores pró-inflamatórios (IL-6, TNF- α , e PCR), relacionados a imunossenescência. Contudo, a restrita qualidade metodológica das revisões sistemáticas analisadas, indica proeminente demanda de estudos robustos, com qualidade elevada, que possam aprimorar o acesso à informação e as tomadas de decisão em saúde.

Palavras-chave: Envelhecimento. Atividade física. Células senescentes. Revisão. Interleucina.

EXERCISE, IMMUNOSENESCENCE AND IL-6: AN OVERVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS

ABSTRACT

Interleukin 6 (IL-6) acts as an intensifier of deleterious factors related to aging and disease states, such as chronic inflammation and oxidative stress. When induced by physical exercise, it becomes a skillful pro-regenerative and defensive mechanism against stressors, with hormetic and pleiotropic actions. The studies presented in this dissertation are: “IL-6 Response to Aerobic Exercise in Immunosenescence: a narrative review” (study1), which reviews IL-6 responses to aerobic exercise intervention in immunosenescence and “Physical Exercise, IL-6 and Immunosenescence: an overview of systematic reviews” (study 2), which assesses the methodological quality of published systematic reviews with randomized and non-randomized clinical trials to synthesize evidence on IL-6, immunosenescence and aerobic and/or resistance exercise. Materials and Methods: Study 1 was carried out via the PubMed database and the CAPES journal portal, with emphasis on systematic reviews with or without meta-analyses. Study 2 was via the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Preferred Reporting Items for Overviews of Systematic Reviews and Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. The study protocol was registered in PROSPERO - International prospective register of systematic reviews. The Cochrane Library, PubMed, Web of Science and Scopus and Google Scholar databases were consulted. Medical Subject Headings terms were used in the English language. Systematic reviews were included with randomized and non-randomized clinical trials that analyzed aerobic, resistance, or combined physical exercises and IL-6 as a biomarker of cellular immunosenescence in humans. The assessment of methodological quality of systematic reviews used the A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2. Results: For study 1, 43 articles were consulted, 16 eligible, 11 systematic reviews, 4 experimental designs and 1 randomized clinical trial. The majority of the sample was adult/middle-aged and elderly, female. Evidence associates the usual intervention of aerobic exercises with the improvement of immune responses and inflammatory markers in immunosenescence. For study 2, 742 articles were identified, 618 removed and 18 eligible and 13 selected. The number of studies included in the reviews ranged from 11 to 76, mostly randomized clinical trials. Samples ranged from 249 to 1,421 participants, mostly female. Age ranged from 17 to 95 years. The main diseases were cancer, diabetes and high blood pressure. The most applied exercises were aerobic (46.15%), combined (38.46%) and resistance (15.38%). Aerobic exercise was related to a statistically significant reduction in IL-6, CRP, and TNF- α . Of the 13 reviews analyzed by AMSTAR 2, 8 were rated critically low quality (5 aerobic, 3 combined) and 5 as low quality (2 resisted, 1 aerobic, 2 combined). There were no systematic reviews considered to be of moderate or high methodological quality. Conclusion: Both study 1 and study 2 inferred the regular practice of aerobic exercises as the most appropriate strategy to modulate immune responses and pro-inflammatory markers (IL-6, TNF- α , and CRP) related to immunosenescence. However, the restricted methodological quality of the analyzed systematic reviews indicates a prominent demand for robust, high-quality studies that can improve access to information and decision-making in health.

Keywords: Aging. Physical activity. Senescent cells. Review. Interleukin.

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento biológico, baseado na hormese, pode ser considerado a soma integrada das respostas adaptativas inflamatórias leves e temporariamente limitadas de atividades essenciais como a nutrição/alimentação e o exercício físico (MEESSEN et al., 2019; PEDERSEN, 2019; SUZUKI et al., 2020). Tais adaptações orgânicas podem levar ao aperfeiçoamento geral (ou adequada manutenção) do estado de saúde (MATTSON et al., 2014; FRANCESCHI et al., 2018; SANTORO et al., 2020; REIS et al., 2022a).

As mudanças e os declínios do sistema imunitário durante o envelhecimento são nomeadas de Imunossenescência, a qual dispõe aspectos multifatoriais, incidindo nas respostas imunes inata e adaptativa, capaz de aguçar adequações como resultado do desequilíbrio entre as redes inflamatórias e anti-inflamatórias, processo conhecido como *Inflammaging*, marcantes nas doenças crônicas (SANTORO; BIENTINESI, MONTI, 2021; BARB´E-TUANA et al., 2020).

A coexistência dos estados de elevação da autoimunidade e inflamação, com a imunodeficiência, reflete o paradoxo envolvido no processo de envelhecimento (SARDI et al., 2011; REIS et al., 2022b). No entanto, na visão evolutiva, as transformações do sistema imunitário podem ser consideradas uma adaptação ou reestruturação, em vez de apenas danosas (FRANCESCHI; GRIGNOLIO, 2010; FULOP et al., 2020). Assim, a combinação de uma resposta inflamatória otimizada, com uma rede anti-inflamatória competente, é essencial para o envelhecimento bem-sucedido e longevidade almejada (FRANCESCHI et al., 2017; SANTORO; BIENTINESI; MONTI, 2021).

Os efeitos da prática constante de exercícios físicos nos processos decorrentes à idade, tem sido confirmados pelo campo científico, com proeminente destaque para a redução dos níveis inflamatórios, a regulação de mecanismos imunitários e a possibilidade de postergar o início da senescência imunológica (SHINKAI et al., 1995; TURNER; BRUM, 2017; SIMPSON et al., 2015; NIEMAN; WENTZ, 2019; MATHOT et al., 2021; RODRIGUES et al., 2021; FANG et al., 2023).

Durante a execução do exercício físico, os músculos esqueléticos liberam miocinas como a irisina e a interleucina 6 (IL-6), as quais suscitam uma gama de alterações fisiológicas e metabólicas benéficas nos músculos esqueléticos, no tecido adiposo branco, fígado, ossos, células imunes e sistema nervoso central, reduzindo a inflamação, aprimorando a sensibilidade das células à insulina, e regulando do gasto energético (PEDERSEN, 2019; DAS et al., 2020; HUH, 2018, MAKIEL et al., 2023). Portanto, a ação anti-inflamatória do exercício físico, pode

modular disfunções imunes, desencadeamentos tumorigênicos e demais complexidades (KOELWYN et al., 2015; VALACCHI et al., 2018; NIEMAN; WENTZ, 2019; CASUSO; HUERTAS, 2021).

A Interleucina-6 é uma citocina pleiotrópica, secretada pelo músculo esquelético e vários tipos de células, tecidos e órgãos, incluindo a ativação de células do sistema imunológico, células estromais e endoteliais, tecido adiposo e fígado (TANAKA et al., 2014; FORCINA et al., 2022). A IL-6 suscita ações anti-inflamatórias e pró-inflamatórias, além de diversas implicações hematológicas, endócrinas e metabólicas (BUCKLEY et al., 2001; ABBAS; LICHTMAN, 2011; RODRIGUES et al., 2021), exercendo, portanto, ação multifacetada que retrata com exatidão sua complexa transdução de sinais, caracterizada por vasta série de efeitos, conforme ativação do sistema receptor e a constância da estimulação (FUSTER; WALSH, 2014; FORCINA et al., 2022).

A IL-6 também atua como principal mediadora entre as fases aguda e crônica da ação inflamatória, com respostas imunitárias celulares e humorais específicas, como a diferenciação de células B em estágio final, secreção de imunoglobulina e ativação de células T (BUCKLEY et al., 2001; RODRIGUES et al., 2021). Ademais, o Receptor da Interleucina-6 (IL-6R) consegue converter o infiltrado leucocitário neutrofílico (eficaz na fase aguda/inflamação) em infiltrado abundante de linfócitos (existente na fase crônica da inflamação), o que resultada em níveis elevados de IL-6 em inúmeras doenças inflamatórias (GABAY 2006; UHL et al., 2016; RODRIGUES et al., 2021; ZHOU et al., 2021).

A *inflammaging*, mecanismo adaptativo que pode incitar uma ação anti-inflamatória objetivando neutralizar um meio pró-inflamatório relacionado ao envelhecimento (FRANCESCHI, GRIGNOLIO, 2010; FULOP et al., 2020), também é cenário das ações de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) nas regiões promotoras de genes que codificam para IL-6 e IFN- γ . A variabilidade genética do promotor de IL-6 no locus -174 C/G e seu efeito nos níveis séricos de IL-6 em pessoas mais velhas, incluindo centenários, contribuem para a *inflammaging* (BONAFÈ et al., 2001; SANTORO; BIENTINESI; MONTI, 2021).

Devido ao número expressivo de revisões sistemáticas publicadas, envolvendo a IL-6, o exercício físico e a imunossenescência (KIM e YEUN, 2022; SALIMANS et al., 2022; BRAUER et al., 2021; BAUTMANS et al., 2021; AGUIAR et al., 2021; KHOSRAVI et al., 2019; DJALILOVA et al., 2019; ZHENG et al., 2019; TUTTLE et al., 2020; MONTEIRO JUNIOR et al., 2018; GREENHAM et al., 2018; BARROS et al., 2017; PEREIRA JUNIOR et al., 2015; GJEVESTAD et al., 2015; TONG et al., 2013; PLOEGER, 2009; NG e TSANG, 2009; HAALAND et al., 2008) e perante a ausência da identificação de alguma *overview* de

revisões sistemáticas sobre o tema, houve a necessidade da elaboração do presente estudo, com vistas a reunir, avaliar e sintetizar sistematicamente os resultados de evidências científicas, com o intuito de aprimorar o acesso à informação e a tomada de decisão em saúde (HARTLING et al., 2012; SMITH et al., 2011; HUNT et al., 2018).

O objetivo geral do presente estudo é investigar as evidências sobre exercícios físicos e imunossenescência na literatura. Como objetivos específicos tem-se objetivo do estudo 1: Revisar as respostas da Interleucina 6 na intervenção de exercícios aeróbicos no processo de imunossenescência; e objetivo do estudo 2: Avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas publicadas com ensaios clínicos randomizados e não randomizados para sintetizar as evidências sobre a Interleucina 6 (IL-6), imunossenescência e exercícios físicos aeróbicos e/ou resistidos.

Esta dissertação está organizada conforme a seguinte estrutura: introdução com três capítulos de livro publicados (Efeito da Prática de Atividade Física no processo de Imunossenescência: uma revisão narrativa; Exercícios, Catecolaminas e Imunossenescência: uma revisão narrativa de literatura; Envelhecimento, Imunossenescência e Exercício Físico: uma revisão narrativa) e dois artigos que serão submetidos em revistas indexadas (Resposta da IL-6 ao Exercício Aeróbico na Imunossenescência: uma revisão narrativa; e Exercício Físico, IL-6 e Imunossenescência: uma Overview de Revisões sistemáticas).

1.1 Efeitos da Prática de Atividade Física no Processo de Imunossenescência¹

O sistema imunológico apresenta mudanças e declínios durante o processo de envelhecimento conhecido como Imunossenescência, que é um fenômeno multifatorial o qual afeta a imunidade inata e adaptativa desempenhando um papel importante na maioria das doenças crônicas (SANTORO; BIENTINESI, MONTI, 2021; BARB'E-TUANA et al., 2020). O envelhecimento parece estar associado ao paradoxo: um estado de aumento da autoimunidade e inflamação coexistente com um estado de imunodeficiência (SARDI et al., 2011; SANTORO et al., 2021; REIS et al., 2022a).

Os reflexos da imunossenescência e suas mudanças no sistema imunológico associado à idade estão amparados em três bases teorias que buscam explicar o fenômeno de forma

¹ REIS, ASLS, Borges GF, Santos ACS, Ramos I de S, Mascarenhas AG. Efeitos da Prática de Atividade Física no Processo de Imunossenescência: uma revisão narrativa. In: Ciências da Saúde: desafios, perspectivas e possibilidades. **Editora Científica Digital**, v. 4, p. 126–42, 2022. (Anexo A)

contundente: Teoria da Autoimunidade, Teoria da Imunodeficiência e Teoria da Desregulação (FUENTES et al., 2017).

A teoria da autoimunidade indica que o sistema imunológico está propenso a perda na eficiência e a suscetibilidade de disfunções generalizadas, expressas pelas reações imunológicas em oposição às proteínas inerente ao organismo (autoimunidade) (WALFORD, 1964; DIGGS, 2008). Na teoria da imunodeficiência, o progredir da idade, leva o corpo a uma incapacidade de estruturar respostas imunes de proteção a novos antígenos, resultando em irregularidades prejudiciais a homeostase (VAN DEURSEN, 2014; CHILDS et al., 2014).

Já a teoria da desregulação, refere que a imunossenescência pode ser explicada, ao menos parcialmente, pela desregulação geral da resposta imunológica, haja vista as modificações do processamento de mRNA e regulação negativa de receptores do tipo toll (TLRs) e receptores do tipo nod (NLRs) frente ao envelhecimento (MCELHANEY, EFFROS, 2009; FRANCESCHI et al., 2007; HARRIES et al., 2011; ROSENSTIEL et al., 2008; MONTOYA-ORTIZ, 2013).

Em 2000, Franceschi et al. cunharam o termo “*Inflammaging*” e descreveram a inflamação crônica elevada comumente observada em pessoas idosas e o aumento coincidente de comorbidades. Foi sugerido que o envelhecimento inflamatório é “um resultado inevitável da exposição prolongada a infecções agudas e crônicas e a consequente carga antigênica ao longo da vida” (FRANCESCHI et al., 2007). Por meio da teoria de rede, tendo o sistema imunológico como modelo integrador, buscou-se entender como os estressores podem influenciar nos mecanismos de *feedback* e em conjunto, quais são seus efeitos no envelhecimento, além de explicar profundamente como fenômenos isolados podem ser integrados em meio a um sistema complexo.

O conceito *Inflammaging* tornou-se um dos paradigmas mais importantes não só da imunossenescência, mas da gerociência, como uma das principais causas das doenças relacionadas à idade (FRANCESCHI et al., 2018; FULOP et al., 2021). A introdução do termo alterou a forma como vemos o desenvolvimento da doença associada ao envelhecimento. Em publicações subsequentes, o grupo de Franceschi reconheceu que a hiperinflamação por si só não era suficiente para aumentar o índice de patologias em idade sênior e propôs que um “segundo ponto” era necessário, como uma predisposição genética à doença ou uma resposta inflamatória excessivamente agressiva.

A imunossenescência por ser um processo dinâmico, por anos tem sido considerada como prejudicial, visto que pode levar a uma inflamação crônica de baixo grau e uma redução progressiva da capacidade de desencadear de forma efetiva anticorpos e respostas celulares

contra infecções e respostas efetivas da vacinação (SANTORO et al., 2021; FRANCESCHI et al., 2017).

Em uma perspectiva evolutiva, as mudanças do sistema imunológico podem ser consideradas como uma adaptação ou remodelação ao invés de somente deletério. (FRANCESCHI; GRIGNOLIO, 2010; FULOP et al., 2020). Para o tanto, a reconfiguração do sistema imunológico, estando atrelada ao fenômeno inflamatório, caracteriza este processo estimulatório como algo que pode ser benéfico, pois proporciona uma resposta imune aguda e transitória a condições prejudiciais, como em lesão tecidual traumática ou a invasão de um patógeno. Logo, a resposta imune facilita o restauro, a renovação e a adaptação de vários tecidos (FRANCESCHI; CAMPISI; 2014).

Entretanto, respostas inflamatórias agudas a padrões moleculares relacionados a patógenos tem o potencial danoso no decurso do envelhecimento, elevando a suscetibilidade a infecções. Este é o caso da *Inflammaging* que retrata o desenvolvimento da inflamação sistêmica de baixo grau, crônica, na ausência de infecção evidente, estando crucialmente envolvida na etiologia e progressão de doenças durante o processo de envelhecimento, frequentemente com presença de multimorbidades que podem levar à falência de órgão e/ou a morte (FRANCESCHI et al., 2000; FURMAN et al., 2019; SANTORO et al., 2020) Desta forma, a *Inflammaging* representa um exemplo de remodelação como resultado do desequilíbrio entre as redes inflamatórias e anti-inflamatórias (SANTORO; BIENTINESI; MONTI, 2021).

Outros conceitos similares também surgiram na literatura associados com o envelhecimento e a longevidade como *Senoinflammation*, que destaca a magnitude das funções do secretoma pró-inflamatório associado à senescência, inflamassoma, estresse do retículo endoplasmático, dos receptores do tipo Toll e microRNAs (CHUNG et al., 2019), a *Inflammaging* e *Anti-inflammaging*, conduzidas pelas respostas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias mediadas pelo relevante impacto das ações de citocinas (MINCIULLO et al., 2016), e a *Meta-inflammaging* caracterizada pelo estado inflamatório crônico acompanhado do acúmulo elevado, disfuncional e patológico de tecido adiposo no decurso do envelhecimento (CHEN; YUNG, 2019).

Tanto a *Inflammaging* quanto a imunossenescência evoluem alimentados pela *immunobiography* - imunobiografia em uma perspectiva integrada, proporcionando uma resposta harmonizada, adequada e adaptada aos desafios internos e externos. Isso significa que há uma interação mútua entre os fatores produtores de inflamação que provocam a imunossenescência e os fatores disparadores da imunossenescência que contribuem para a manutenção da inflamação (FULOP et al., 2021).

Destaca-se que cada indivíduo tem sua própria imunobiografia, devido à soma individual, específica dos estímulos imunológicos que o organismo experimentou ao longo do tempo, formando um compilado de registrados do sistema imunológico inato e adaptativo (CEVENINI; MONTI; FRANCESCHI, 2013; FRANCESCHI et al., 2018).

Diante do exposto, o envelhecimento representaria um contínuo sem fronteiras estabelecidas, onde o extremo estaria representado por um lado em que o indivíduo teria doenças associadas à idade, e a inflação assumiria um papel patogênico. E em seu oposto, indivíduos longevos que atrasaram ou evitaram tais condições devido a sua efetiva resposta imunológica e anti-inflamatória (FRANCESCHI et al., 2018).

Adaptação e má-adaptação aos estímulos pró e anti-inflamatórios pode levar ao adoecimento e conseqüentemente a morte. O estímulo pró e anti-inflamatório que o indivíduo é exposto ao longo da vida combinado com a sua saúde, estilo de vida (nutrição e atividade física), microbiota intestinal afetam a remodelação do sistema imunológico desencadeando uma resposta adaptativa. Uma estimulação excessiva pró-inflamatória com uma resposta ineficaz anti-inflamatória contribui para o desenvolvimento de doenças relacionadas à idade e a incapacidades, sendo que envelhecimento bem-sucedido e a longevidade é determinado por uma melhor resposta inflamatória combinada com uma rede anti-inflamatória eficiente (FRANCESCHI et al., 2017; SANTORO; BIENTINESI; MONTI, 2021).

Estudos recentes apontam para a importância das alterações metabólicas coordenadas pelas mitocôndrias no mecanismo da *Inflammaging* durante o percurso do envelhecimento (BULUT et al., 2020; FULOP et al., 2021). Nesta perspectiva as mitocôndrias podem cooperar para o desenvolvimento da *Inflammaging* por uma via direta devido à produção de radicais livres ou pela geração interna de resíduos dispensáveis, como o composto orgânico de DNA mitocondrial (mtDNA) liberado no citosol e detectado pelos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs). As mitocôndrias mantêm uma profunda ligação com os processos imunológicos, visto que participam na proteção contra microrganismos invasores, instigando a produção de citocinas vitais, como IFN tipo I (YANG; SHU, 2020; PICCA et al., 2017). Ademais, as mitocôndrias também produzem muitas citocinas que estão envolvidas em ações pró ou anti-inflamatórias, o que evidencia com maior veemência sua estreita atuação na resposta imunológica (CONTE et al., 2020; BURTSCHER et al., 2021).

1.1.1 Prática de atividade física, estresse e imunologia

Os efeitos da atividade física e do exercício têm sido estudados amplamente, é necessário apresentar a ideia que a inatividade física é um tipo de estresse, que traz prejuízos e

é incapaz de eliciar respostas benéficas, além de causar atrofia muscular e aumento da adiposidade, o que representa fatores de risco para o desenvolvimento de doenças relacionadas com a idade, incluindo as cardiovasculares e neurodegenerativas (RADAK et al., 2016; BOOTH et al., 2017; BERNARDO et al., 2018; SANTORO et al., 2020).

A prática de atividades físicas regulares envolve a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), citocinas pró-inflamatórias e danos no DNA, proteínas de choque térmico, sistema ubiquitina-proteassoma, resposta ao estresse do retículo endoplasmático e autofagia que desencadeiam a ativação de respostas benéficas ao nível de todo o organismo (RADAK et al., 2016; BERNARDO et al., 2018).

A complexidade da resposta ao estresse também é sugerida pelas seguintes considerações: a) as duas atividades mais fundamentais, como nutrição/alimentação e exercício físico, geram uma resposta inflamatória leve e temporariamente limitada (MEESSEN et al., 2019; PEDERSEN, 2019; SUZUKI et al., 2020); b) o mesmo estressor pode provocar efeitos deletérios ou benéficos dependendo de sua intensidade e duração.

O estresse crônico, também indicado como “distress”, leva a uma progressiva deterioração do corpo e do estado da mente, enquanto uma crise aguda de curto prazo, estresse indicado como “eustress”, pode revigorar nossa capacidade adaptativa para sobreviver (SELYE, 1978; PRENDERVILLE et al., 2015); c) as respostas ao estresse são diferentes para cada indivíduo, dependendo de uma série de variáveis (idade, gênero, personalidade, contexto, entre outros) (SELYE, 1978).

De acordo com o princípio da resposta ao estresse, estímulos repetidos de baixa intensidade induzem uma resposta de fortalecimento (JAGER; BARSÍ; DUCROT, 2013). Apesar da diversidade e multiplicidade de estresses, uma reação adaptativa ativada é uma característica comum e geralmente se desenvolve em três fases: 1) a reação de alarme; 2) a resistência; 3) de exaustão. Durante essas fases, os sistemas nervoso e endócrino atuam com um papel essencial, ativando o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. A resposta fisiológica inicia no nível hipotalâmico, liberando neuro-hormônios que atingem a glândula pituitária, em seguida o hormônio liberador de corticotropina e o hormônio adrenocorticotrófico ativam o córtex adrenal, que respondem produzindo o cortisol que está envolvido em muitos mecanismos de controle biológico, como receptores ubiquamente expressos (KELLER-WOOD, 2015).

Para a homeostase do sistema imunológico, o eixo HPA é elementar, portanto, qualquer desregulação deste mecanismo correlaciona-se a várias patologias imunomediadas. É possível exemplificar por intermédio da superativação do eixo HPA, decorrente do estresse crônico, a suscetibilidade ou a gravidade de doença infecciosa através do efeito imunossupressor dos

glicocorticóides (KIECOLT-GLASER et al., 1996; VEDHARA et al., 1999). Em disparidade, as respostas embotadas do eixo HPA estão relacionadas a uma grande suscetibilidade à disfunção inflamatória autoimune (STEERNBERG, 2003; CIOLAC; RODRIGUES; VIEIRA, 2020).

1.1.2 Exercícios, respostas imunológicas e humorais

A constância na realização de exercícios tem se revelado uma intervenção segura e eficaz na redução da imunossenescência ao longo da vida, podendo melhorar a imunidade e diminuir o aparecimento de diversas doenças. Assim, sua correlação com o ambiente inflamatório, mediante a capacidade própria de ação anti-inflamatória, vem sendo investigada em concomitância com o surgimento de novas vertentes. Dentre elas destaca-se a *Meta-inflammaging*, termo utilizado para indicar a inflamação causada pelo excesso energético, compartilhado por vários mediadores da *Inflammaging*, como as citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8, TNF α) apresentando aspectos habituais, tais como excitação permanente do sistema imunológico, concentração de células senescentes, alterações epigenéticas e disbiose intestinal, notadamente encontrados em quadros inflamatórios (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011; FRANCESCHI et al., 2017; PRATTICHIZZO et al., 2018; SANTORO et al., 2020).

Para esta teoria, com o passar dos anos e exposição a patologias concernentes a idade, as células e os tecidos podem esgotar o equilíbrio entre o uso e o armazenamento de energia, perdendo, portanto, a *metabolic flexibility* - flexibilidade metabólica, agregando assim a complexidade inter-relacional da regulação inflamatória, metabólica e resposta ao estresse, influenciando, portanto, nos mecanismos de adaptabilidade fisiológica (STORLIEN; OAKES; KELLEY, 2004; CALÇADA et al., 2014; GOODPASTER, SPARKS, 2017).

Outro conceito recentemente propagado no campo científico, relacionando estratégias para promover o envelhecimento saudável, é a hormese. De acordo com o princípio da hormese, a exposição repetida a estresses de intensidade leve desencadeia efeitos benéficos em diferentes órgãos e sistemas, como tecido adiposo, fígado, cérebro e sistema imunológico (MATTSON, 2008). A hormese ainda propõe considerar o envelhecimento como o resultado integrado das respostas adaptativas inflamatórias leves e temporariamente limitadas de atividades essenciais como a nutrição/alimentação e o exercício físico (MEESSEN et al., 2019; PEDERSEN, 2019; SUZUKI et al., 2020). Logo, tais adequações do organismo seriam capazes de levar a um aperfeiçoamento geral (ou adequada manutenção) do estado de saúde (MATTSON et al., 2014; FRANCESCHI et al., 2018; SANTORO et al., 2020).

Nesta perspectiva, surge uma nova vertente que propõe explicar a proporção significativa do estado hiper-inflamatório relacionado à idade, devido a um estilo de vida sedentário, designado como *Inflamm-inactivity*, posto que compreende a hiperinflamação como seguimento multifatorial e modificável, mediante a aplicação de intervenções anti-inflamatórias refinadas dos exercícios físicos programados ou a elevação da atividade física, estrategicamente praticados ao longo da vida (GEFFKEN et al., 2001; FORD, 2002; FLYNN et al., 2019).

Desse modo, a prática de exercícios desencadeia múltiplos processos capazes de gerar respostas benéficas ao organismo, tais como as seguintes alterações observadas no sistema imunológico: modificações nos subconjuntos de células T; alta diferenciação de células T e células T senescentes que são mobilizadas dos tecidos periféricos para a corrente sanguínea, induzindo a apoptose e permitindo o aumento de fenótipos naïve; aumento dos linfócitos T Naïve, de memória e T senescentes e apoptose de linfócitos na circulação; expansão dos níveis circulantes de CD28⁺ em jovens e idosos após exercícios de longa duração (SIMPSON, 2011; CAO DINH et al., 2017).

1.2 Exercícios, Catecolaminas e Imunossenescência ²

Os tecidos do organismo humano são formados por uma complexidade de hormônios e substâncias de igual semelhança, as quais atuam de formas endócrinas, parácrinas e autócrinas (HACKNEY; LANE, 2015; GIUDICE; TAYLOR, 2017; HACKNEY, 2020). Estes elementos estão envolvidos em uma profunda relação fisiológica, com diversas funções responsáveis pela modulação de sistemas e mecanismos como crescimento, desenvolvimento, hidratação, metabolismo, reprodução, regulações cardiovasculares, respostas imunológicas e reação ao estresse (ZOUHAL et al., 2008; KRAEMER et al., 2020; KRUK; KOTARSKA; ABOULEINEIN, 2020).

A prática de exercícios e atividades físicas são potentes estimuladores hormonais. Os efeitos dessa conexão incidem, também, nos processos gerenciados por estas substâncias para manutenção da homeostase (ELIAKIM, 2016; HACKNEY, 2020). Predominantemente, as reações endócrinas do organismo ao dispositivo estressor do exercício são positivas,

² REIS, ASLS, Borges GF, Santos ACS dos, Mascarenhas AG, Ramos I de S. Exercícios, Catecolaminas e Imunossenescência: uma revisão narrativa de literatura. In: Medicina do Exercício e do Esporte: evidências científicas para uma abordagem multiprofissional. **Editora Científica Digital**, v. 1, p. 75–94, 2022. (Anexo B)

contribuindo para o aprimoramento dos aspectos funcionais dos órgãos e tecidos e corroborando tanto para a saúde como para o desempenho (DI LIEGRO et al., 2019; HACKNEY, 2020).

Somado a isso, a ativação da resposta biológica ao estresse estimula o Sistema Nervoso Simpático, liberador de catecolaminas, e o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, causando neste primeiro dessensibilização de β -AR, inflamação e redução da vigilância imunológica, com consequente aumento do risco de doenças e enfermidades (PADRO; SANDERS, 2014; KOOPMAN et al., 2017).

Com a idade, o sistema imunológico passa por uma série de remodelações nomeadas imunossenescência. Tais modificações ocorrem em níveis distintos na imunidade inata e adaptativa, e estão associadas ao envelhecimento de suas respectivas células, em órgãos linfoides e fatores circulantes (NIKOLICH-ZUGICH, 2018). Profundas alterações hormonais também marcam esses processos, já que os sistemas imunológico, endócrino e nervoso central são indissociáveis e frente ao avanço da imunossenescência, atesta-se acréscimo tanto na fragilidade à autoimunidade e infecções, quanto na diminuição da resposta vacinal (ALVES; BUENO, 2019).

A regularidade de atividade física é um importante imunomodulador desse processo, promovendo melhora dos processos inflamatórios/imunológicos. A prática crônica de exercícios é uma indutora de adaptações neuroendócrinas, capaz de ampliar a sensibilidade adrenérgica, postulando a probabilidade do exercício físico promover a ressensibilização de β -ARs nas células do sistema imunológico (DE MOOR et al., 2006).

A secreção hormonal é modulada por vários contextos, como genética, estilo de vida, meio ambiente, dieta e exercícios. Os hormônios influenciam o crescimento dos músculos, ossos e a regulação do metabolismo. O exercício físico altera a secreção hormonal, conforme a frequência, duração, intensidade e modo de treinamento (KRÜGER et al., 2016; SELLAMI et al., 2019) bem como nos marcadores da senescência imunológica (MATHOT et al., 2021). Neste sentido, por meio de uma revisão narrativa, este estudo versará sobre as relações de exercícios físicos, catecolaminas e imunossenescência.

1.2.1 Resposta Hormonal ao Exercício Físico

Uma única sessão de exercícios pode perfazer inúmeras modificações hormonais, sendo que a maior parte dessas respostas estão estreitamente inter-relacionadas. O Modelo de Resposta Hormonal ao Exercício - *Hormonal Exercise Response Model* (HERM), que busca

explicar como ocorrem essas modificações, apresenta três fases interativas (HACKNEY; LANE, 2015; HACKNEY, 2020).

A partir da fase primária, logo após alguns segundos do início do exercício, a resposta hormonal se faz presente, devido à gradação no estímulo do Sistema Nervoso Simpático. Neste contexto, os tecidos alvos são atingidos de modo direto pela liberação de noradrenalina, além da ascensão do fluxo de adrenalina e dopamina em seu efeito denominado “transbordamento” simpático. Essa intensificação é observada antes mesmo da efetivação do movimento corporal, como uma espécie de antecipação da atividade, notada principalmente em competições (ZOUHAL et al., 2008; HACKNEY, 2020).

A conexão simpática com a glândula adrenal potencializa este efeito, contribuindo assim, para o circuito resposta à catecolamina (adrenalina). Em paralelo a essas ações simpático-adrenais, ocorre a inibição da secreção pancreática de insulina, ao passo da estimulação da secreção de glucagon. Essas respostas iniciais são comandadas pelo recurso de *feed-forward* (regulação antecipatória) do Sistema Nervoso Central, e por alterações da entrada neural periférica aferente de receptores sensoriais. Essa sequência é identificada especialmente no músculo esquelético logo no prelúdio do movimento (VIRU; VIRU, 2001; HACKNEY, 2020).

A segunda fase, também está marcada pela agilidade no desfecho do processo. Antes do primeiro minuto do começo do exercício, o desencadeamento de liberação de hormônios pelo hipotálamo é acionado. Na tentativa de provocar mudanças na hipófise anterior, com vistas a estimular a liberação de hormônios específicos, o fator liberador de tireotropina, o fator liberador de corticotropina e o fator liberador de hormônio de crescimento são ativados. O estímulo hipotalâmico induz uma resposta da hipófise, secretando muitos de seus “hormônios tróficos” na circulação, afetando especificamente as glândulas endócrinas periféricas, intensificando a liberação hormonal extra (DI LIEGRO et al., 2019; HACKNEY, 2020).

A terceira fase de resposta hormonal ocorre mediante a continuação da execução dos exercícios. Conforme o prolongamento da prática, há uma espécie de adequação às respostas do eixo simpático-adrenal, o qual experimenta um acréscimo de outros hormônios como do crescimento, prolactina e antidiurético, provenientes da hipófise anterior e posterior, bem como a testosterona, a tiroxina, a triiodotironina, o fator de crescimento semelhante à insulina-1, todos oriundos das glândulas endócrinas periféricas, vinculada a hipófise (KRÜGER et al., 2016; HACKNEY, 2020).

Conforme o trânsito fluídico perpassa o ambiente vascular, e as reservas de água do organismo encontram-se em decréscimos importantes, haja vista a produção do suor tensionado

pela dispersão de calor, o sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona é acionado, impelindo assim as ações vasoconstritoras e de reabsorção da água nos rins. Nesta etapa, igualmente incorre a liberação de citocinas estimuladas pelo músculo esquelético, na circulação, tal como a IL-6, propulsores cômpanes aos hormônios. Esses agentes conseguem interferir na emissão de outros hormônios, como o cortisol, sendo passíveis de intervenções, capazes de sinalizar e impulsionar substratos energéticos, bem como reações do sistema imunológico (HACKNEY; LANE, 2015; HACNEY, 2020).

Posto o modelo apresentado em três fases, os elementos neurais, tidos como estímulos primários, regulam as respostas hormonais iniciais ao exercício, ou seja, a primeira e a segunda fase. Devido às mudanças no “ambiente interno”, a terceira fase sofre maior influência dos fatores humorais e hormonais, que são responsáveis por regular as respostas globais no organismo. Para determinar a magnitude da resposta hormonal, há sobrepujança da confiança crescente no *feedback*, como mudança de fatores regulatórios primários, em detrimento do mecanismo de controle *feed-forward* (regulação antecipatória) (KARSENTY; MERA, 2018; HACKNEY, 2020).

A amplitude da variação dos níveis hormonais, associada, em via direta, à extensão da duração do exercício, desencadeia limitação na disponibilidade de substratos energéticos, incorrendo em alterações na utilização das reservas de energia. Tal fato induz no decréscimo de carboidratos verso o acréscimo de lipídios, concomitantemente, com reveses do nível de hidratação (hemoconcentração e/ou desidratação). Essas adversidades na competência termorregulatória, elevam o acúmulo interno de calor no organismo, impactando as respostas hormonais, como nos casos da noradrenalina e adrenalina. Portanto, as alternâncias de temperatura de modo geral, sendo por exercícios ou pelo ambiente, perpetram em uma resposta hormonal demasiadamente alta, para numerosos dispositivos endócrinos primordiais (VON AH MORANO et al., 2020; HACKNEY, 2020; TSCHAKERT et al., 2022).

1.2.1.1 Catecolaminas, Exercício Físico e Imunossenescência

O sistema endócrino sofre alterações importantes durante o envelhecimento. Neste processo observa-se um considerável declínio nos hormônios do crescimento (GH), hormônios sexuais e de Dehidroepiandrosterona (DHEA) (LUU; PALCZEWSKI, 2018). Como produto secretor essencial da adrenal humana, o DHEA é sintetizado através dos depósitos de colesterol e antes mesmo de entrar no plasma, o hormônio é unicamente sulfatado (DHEAS). Esse pró-hormônio é transformado em DHEA e seus metabólitos em diversos tecidos periféricos (CANNING et al., 2000).

Posteriormente à secreção, o percentual desse hormônio total na circulação constitui-se, especialmente, de DHEAS - a concentração sérica de DHEA livre é inferior a 1%. No segundo decênio da vida, os níveis séricos deste reduzem chegando a atingir cerca de 5% do nível original (BAUER; DE LA FUENTE, 2008).

Os DHEAS/DHEA podem contrapor diversas variações fisiológicas de glicocorticóides endógenos, englobando o acréscimo das propriedades imunomoduladoras. Evidências sugerem que o envelhecimento está intimamente relacionado à ativação expressiva do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal na elevação da produção de cortisol no organismo (LUZ et al., 2003; BAUER; JECKEL; LUZ, 2009).

Para a homeostase do sistema imunológico, o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal é elementar para um bom funcionamento, portanto qualquer desregulação deste mecanismo correlaciona-se a várias patologias imunomediadas. É possível exemplificar por intermédio da superativação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, decorrente do estresse crônico, a suscetibilidade ou a gravidade de doença infecciosa através do efeito imunossupressor dos glicocorticóides (BAUER; JECKEL; LUZ, 2009). Em disparidade, as respostas embotadas do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal estão relacionadas a suscetibilidade de disfunção inflamatória autoimune (CIOLAC; RODRIGUES; VIEIRA, 2020).

O risco de doenças crônicas inflamatórias e infecciosas aumenta, sobretudo, em pessoas idosas. Ademais, essas enfermidades podem estar ligadas ao envelhecimento precoce do sistema imunológico, exibindo ampla equivalência à imunossenescência, abarcando encurtamento dos telômeros celulares, subtração das especificidades de TCR, diminuição de células T *Naïve* e o crescimento da produção de citocinas pró-inflamatórias (BAUER; JECKEL; LUZ, 2009; CAÑAS-GONZÁLEZ et al., 2020).

As alterações do sistema imunológico associados à idade, atuam de forma crucial na fisiopatologia da aterosclerose, artrite, insuficiência cardíaca crônica, resistência à insulina, obesidade, diabetes tipo 2, hipertensão, doença hepática gordurosa não alcoólica, doença pulmonar crônica obstrutiva e tipos específicos de câncer (LANCASTER; FEBBRAIO, 2014; LUU; PALCZEWSKI, 2018).

Em contrapartida, a prática regular de atividade física parece promover melhora, em grande parte, dos processos inflamatórios/imunológicos imbuídos nessas disfunções. Desta forma, variados estudos como epidemiológicos, experimentais e clínicos, atestam o benefício da atividade física regular na imunomodulação (LANCASTER; FEBBRAIO, 2014; CIOLAC; RODRIGUES; VIEIRA, 2020).

Isto posto, os meios prováveis executados pelo exercício como ação anti-inflamatória abrangem: dispersão de interleucina-6 (IL-6) na circulação devido à contração de fibras musculares e consecutiva elevação nos níveis circulantes de IL-10 e antagonista do receptor de IL-1; acréscimo do quantitativo circulante de células T reguladoras secretoras de IL-10; regulação negativa da expressão do receptor Toll-like em monócitos e bloqueio de respostas a jusante (como produção de citocinas pró-inflamatórias, apresentação de antígenos e expressão de moléculas co-estimuladoras); diminuição do quantitativo circulante de monócitos pró-inflamatórios; e o impedimento da infiltração de monócitos e/ou macrófagos no tecido conjuntivo adiposo (MUJUMDAR et al., 2011; GLEESON et al., 2011).

Similarmente é sugerido que a constância da prática de atividade física exerce função fundamental tanto na prevenção, quanto no tratamento de várias doenças crônicas, estabelecendo a regularidade do exercício físico, como potente mecanismo de efeitos "antienvelhecimento" em diversos sistemas fisiológicos (CIOLAC; RODRIGUES; VIEIRA, 2020; MATHOT et al., 2021). A aptidão física e o treinamento físico estão associados a um melhor controle dos herpes vírus latentes e a um risco reduzido de reativação viral durante o isolamento e confinamento (AGHA et al., 2020).

Neste sentido, o exercício físico configura-se como importante intervenção terapêutica de ampla eficácia e magnitude, chegando a ser comparada a prescrição medicamentosa nos casos de patologias metabólicas, já que promove diversas alterações moleculares e celulares em vários tecidos, sustentando profusas ações homeostáticas (HANDSCHIN; SPIEGELMAN, 2008; REIS et al., 2022b).

Os efeitos da prática de exercício nas respostas imunes inatas/inflamatórias são mediados crucialmente por catecolaminas e adrenorreceptores. Ainda, que a maioria dos efeitos anti-inflamatórios das catecolaminas sejam realizadas por intermédio dos receptores β adrenérgicos (especialmente β_2), é desconhecido se em circunstâncias homeostáticas modificadas, como obesidade e no decurso do exercício, as respostas inatas/inflamatórias dos macrófagos à estimulação adrenérgica β_2 são similares às das células de organismos saudáveis (ORTEGA; GÁLVEZ; MARTÍN-CORDERO, 2019).

O perfil de citocinas induzidas pelo exercício é classicamente anti-inflamatório, compreendendo aumentos nos níveis de IL-6 e IL-10, antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra) (LANCASTER; FEBBRAIO, 2014). Uma demonstração desse efeito foi observada na prática de ciclismo prolongado, o qual reduziu a indução de endotoxina, produção de TNF- α nos participantes, agindo assim na prevenção e atenuação do desenvolvimento de doenças metabólicas crônicas (GLEESON et al., 2011).

Um dos principais efeitos do exercício físico está na limitação da concentração de lipídios pró-inflamatórios, seja por restringir a expansão do tecido adiposo ou pela subtração do acúmulo de lipídios no músculo esquelético e no fígado. Ademais, ao impedir o aumento do tecido adiposo, o exercício restringe o recrutamento de macrófagos M1 pró-inflamatórios e linfócitos T CD8⁺, células responsáveis por proporcionar resistência à insulina (LANCASTER; FEBBRAIO, 2014).

Desse modo, os exercícios físicos liberam mioquinas/miocinas, que são definidas como citocinas e outros peptídeos produzidos, expressos e liberados pelas fibras musculares no organismo (SEVERINSEN; PEDERSEN, 2020). A liberação de interleucina-6 (IL-6) do músculo esquelético e a consecutiva produção do antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra) por monócitos e macrófagos pode retratar uma relevante ação anti-inflamatória do exercício (CAO DINH et al. 2017; MATHOT et al., 2021).

A repetição da estimulação simpática induz a liberação de catecolaminas que podem induzir alterações nas relações adesivas entre as paredes dos vasos e os linfócitos, contribuindo para a movimentação do sangue periférico (JOUDA et al., 2012). Visto isso, os níveis plasmáticos de noradrenalina foram significativamente associados à porcentagem de células T (e T reguladoras) mobilizadas, passíveis de senescência. Ademais, adrenalina também foi correlacionada às células com propensão à senescência (CAO DINH et al. 2017; MATHOT et al., 2021).

As células T são consideradas biomarcadores de imunossenescência. Em idosos, a perda progressiva da capacidade de renovação dos linfócitos via involução tímica ou hematopoiese reduzida, impedem a renovação de células T *Naïve* e contribuem para um compartimento de células T, onde predominam menos clones de células T diferenciadas tardiamente. Produções reduzidas de IL-2 em células T *Naïve* é um dos exemplos que tornam o compartimento de células T disfuncional em idosos (VENTURA et al., 2017), resultando em menor variabilidade de receptor de células T, maior vulnerabilidade a infecções e menor eficácia na imunização (SALMINEN; KAARNIRANTA; KAUPPINEN, 2019; ALVES; BUENO, 2019; ZHAO; SHAO; PENG, 2020).

As células T senescentes são produtoras prolíficas de IL-6, IL-8, TNF, IFN γ , IL-10 e TGF- β , mas incapazes de proliferar eficazmente quando estimuladas. Além disso, causam repercussões negativas à saúde por possuírem um fenótipo secretor associado à senescência que acarreta um estado pró-inflamatório de baixo grau responsável por influenciar no surgimento de diversas doenças advindas com a idade (PAWELEC; GOLDECK; DERHOVANESSIAN, 2014).

Consideráveis mudanças ocorrem na contagem e nas funções dos leucócitos, mediante estímulo do exercício agudo. A distribuição de linfócitos T sofre alterações diferenciadas em órgãos linfoides e não linfoides, a depender do tipo e intensidade do exercício. Enquanto o pulmão, a medula óssea e as placas de Peyer servem como órgãos-alvo, foi constatado a liberação de células T do baço (KRÜGER et al., 2008).

Evidenciou-se que treinamentos de alta intensidade - *High Intensity Training* (HIT) e exercícios contínuos atingem a apoptose de diversos subconjuntos de células T (KRUGER et al., 2016). Foi observada uma acentuada adição no percentual de células T *Naïve* apoptóticas depois de três horas de exercícios contínuos. Em contrapartida, o HIT, provocou um elevado acréscimo no percentual de apoptose em células T com propensão a senescência, logo após a prática do exercício. A mobilização de distintos fenótipos de células T induzidas pela intervenção dos exercícios HIT e o exercícios contínuos conseguiu aumentar a porcentagem de células CD8⁺ *Naïve*, memória central e a memória efetora, imediatamente após a prática de exercícios (TURNER et al., 2016).

A mobilização de células T invariantes associadas à mucosa, igualmente, pode ser afetada por exercícios. Essas células não convencionais abarcam em torno de 5% do montante de células T do sangue, 10% das células T CD8⁺ e cerca de 45% das células T do fígado (GODFREY et al., 2015). Ao exibir respostas efetoras do tipo inato, estas células demonstraram estar envolvidas em consideráveis patologias infecciosas e não infecciosas (GODFREY et al., 2019).

O exercício moderado de ciclismo, promoveu aumento de células T invariantes, mas a proporção foi inferior, comparada ao aumento seguidamente ao exercício máximo. Porém, uma hora após a recuperação do exercício, o percentual de células T invariantes manteve-se alto, provavelmente pelo estímulo do Sistema Nervoso Simpático, redirecionando o fluxo sanguíneo para os tecidos ativos ao invés dos tecidos residenciais de células T invariantes e a expressão de proteínas de adesão (CD44) (HANSON et al., 2017).

Os níveis plasmáticos de noradrenalina estão relacionados com o percentual de células T reguladoras mobilizadas. Assim, a movimentação dessas células em parte, também depende da intensidade do exercício (KRUGER et al., 2016). A elevação da porcentagem das células CD16⁺ e das células CD56 foi constatada após teste incremental em cicloergômetro, com e sem restrição do fluxo sanguíneo. Para ambas as intervenções, os valores de pico foram equivalentes. Porém, os valores de pico maiores, ocorreram durante o exercício com restrição de fluxo sanguíneo, quando comparados aos de carga isotônica (TURNER et al., 2016).

O aumento dos valores de pico surpreendentemente, relacionaram-se à concentração de noradrenalina e à ativação total dos músculos inspiratórios e expiratórios. Entretanto, salienta-se que essas distintas intervenções foram praticadas em dias subsequentes. Portanto, a supressão dos efeitos da intervenção precedente pode não ser completamente assegurada (ROLLAND-DEBORD et al., 2017).

A mobilização de fenótipos de células T mais diferenciados, parece ser vastamente dependente da sinalização de catecolamina, por meio dos receptores adrenérgicos $\beta 2$. Isso atesta prévias inferências nos mecanismos que exercem função na mobilização de linfócitos impelida por exercícios. Imediatamente após o exercício, ocorreu um aumento na contagem das células NKG2C-CD57-, NKG2C-CD57, NKG2C CD57-, que retornaram aos níveis basais após uma hora da execução do exercício. Isso ocorreu devido à mobilização prioritária movida por catecolamina de células *Natural Killer*, mediante sinalização do receptor β -2 adrenérgico (GRAFF et al., 2018).

Os sistemas imunológico, endócrino e nervoso central são altamente integrados e estudos recentes mostraram que a sinalização do receptor β -adrenérgico (β -AR) induzida por catecolaminas em leucócitos é um mecanismo chave pelo qual o exercício melhora a imunidade, reduz a inflamação e a progressão da doença (HONG et al., 2004). Neste sentido, as intervenções de exercícios destinadas a melhorar a imunidade e reduzir a inflamação devem considerar o eixo de sinalização catecolamina-AR.

Ademais, faz-se necessário determinar se as melhorias na imunidade induzidas pelo exercício são moduladas por mudanças na função do eixo de sinalização catecolaminas-AR e se a sinalização adrenérgica pode ou não ser 'treinada' com exercícios para melhorar as respostas imunológicas ao estresse, doença ou durante o processo fisiológico normal de envelhecimento (SIMPSON et al., 2021).

A ativação da resposta biológica ao estresse desencadeia o Sistema Nervoso Simpático liberador de catecolaminas e o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, que transmitem sinais a uma variedade de subtipos de células imunológicas por meio de ARs e Receptores de Glicocorticóides expressos na célula superfície e dentro do citosol, respectivamente (STEINMAN, 2004). As fibras tirosina hidroxilase positivas inervam ambos primária (medula óssea e timo) e secundária (baço, linfa gânglios) órgãos linfoides, onde a noradrenalina e a adrenalina são liberadas dos terminais nervosos ou difundidas na corrente sanguínea para afetar a função das células imunológicas (ELENKOV et al., 2000).

Noradrenalina e adrenalina são ligantes para ARs, que podem ser encontrados na maioria dos subtipos de leucócitos, incluindo células T, monócitos e células *Natural Killer*.

Após a estimulação de seus respectivos agonistas, funções celulares importantes como proliferação, diferenciação, produção de citocinas, propriedades de migração, produção de anticorpos e/ou citotoxicidade são afetadas, implicando um papel importante para os mecanismos de sinalização adrenérgica na regulação central de funções das células do sistema imunológico (ELENKOV et al., 2000).

Na maior parte do sistema imunológico, o número de β 2-AR é dinâmico e afetado pelo subtipo células imunes, variações genéticas, estado de ativação celular e concentração ambiental de citocinas (BRUCK et al., 2005). Sinais dos nervos adrenérgicos inibem a saída de linfócitos dos gânglios linfáticos, e a estimulação β -AR aumenta a capacidade de resposta de receptores específicos de quimiocinas (NAKAI et al., 2014).

A estimulação β -AR contribui para a variação do tráfego de linfócitos através de órgãos linfoides e suprime a inflamação mediada por células T na maioria dos subtipos de linfócitos (SCHEIERMANN et al., 2012). A ativação da noradrenalina de β 2-ARs demonstrou inibir a expressão de TNF- α e aumentar a secreção de IL-10 em monócitos após a estimulação de lipopolissacarídeo (DIMITROV et al., 2017). Para as células *Natural Killer*, a estimulação da noradrenalina e da adrenalina diminui a citotoxicidade celular via mediadores β 2-AR (WHALEN; BANKHURST, 1990).

O exercício agudo, ativa instantaneamente os eixos Sistema Nervoso Simpático e Hipotálamo-Hipófise-Adrenal. O Sistema Nervoso Simpático libera catecolaminas dos terminais nervosos simpáticos e da medula adrenal (FRENCH et al., 2007). O aumento da atividade do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal eleva o cortisol circulante, minutos após o início do exercício (ROJAS VEGA et al., 2006). A elevação resultante nos níveis de noradrenalina e adrenalina arterial difere de acordo com o exercício.

No exercício de resistência, os níveis de adrenalina sérica continuam a aumentar com a continuidade da duração do exercício e exponencialmente com intensidade e paralelamente à resposta do lactato sanguíneo. As catecolaminas liberadas durante o exercício provocam uma mobilização rápida e preferencial de subconjuntos de linfócitos associados à função efetora aprimorada, a diferenciação e potencial de migração de tecido (DIMITROV et al., 2017; GRAFF et al., 2018).

Os linfócitos mobilizados e redistribuídos com o exercício têm níveis elevados de moléculas de adesão de superfície (SIMPSON et al., 2006). A IL-6 derivada do músculo também pode estar envolvida no recrutamento de células *Natural Killer* para a corrente sanguínea (BAY et al., 2020), e β -agonistas demonstraram precipitar a liberação de IL-6 do músculo esquelético (GOOSSENS et al., 2008).

Além de seus efeitos na mobilização e tráfico de leucócitos, as catecolaminas liberadas durante o exercício são capazes de alterar a função das células imunológicas. A capacidade fagocítica dos monócitos sanguíneos se correlaciona positivamente com as concentrações circulantes de adrenalina ao longo de uma temporada de treinamento em ciclistas competitivos (ORTEGA RINCÓN et al., 2001).

A ativação β 2-adrenérgica reduziu a produção de TNF intracelular monocítico após o exercício agudo (DIMITROV et al., 2017). Após 1 semana de exercícios de alta intensidade, a resposta neuroendócrina e a mobilização de subconjuntos de células T CD8⁺ responsivas ao exercício são marcadamente reduzidas em comparação com 1 semana de treinamento normal, indicando que exercícios excessivamente árduos podem levar a deficiências na vigilância imunológica (WITARD et al., 2012).

O número de células *Natural Killer* tende a aumentar com a idade, porém exibem mudanças fenotípicas distintas como reduções na expressão de NKp46, que diminuem a capacidade de realizar funções citotóxicas contra células malignas (CAMPOS et al., 2014). Dentro do compartimento de células B, há uma redução associada à idade na produção e afinidade de anticorpos, diversidade clonal e secreção de IL-10 (BULATI et al., 2017).

As células dendríticas são fundamentais para a manutenção da autotolerância e modulação da resposta imune adaptativa (AGRAWAL et al., 2012; MUSUMECI et al., 2019). Com o envelhecimento ocorrem alterações nessas células que influenciam na imunidade e tolerância, relacionados a quantidade e distribuição dos seus subconjuntos, diminuição ou alterações na cascata de sinalização dos receptores, produção reduzida de citocinas e ativação prejudicada de células T (WONG; GOLDSTEIN, 2013; LINTON; THOMAN, 2014), podendo levar a prejuízos na imunossenescência em idosos, principalmente na redução do limiar de ativação (AGRAWAL et al., 2012; PANDA et al., 2010), na capacidade prejudicada de fagocitar, ativar células T, migrar em direção aos órgãos linfoides e secretar citocinas efetoras importantes, como IFN- γ e IL-12 (STOJÍČ-VUKANIĆ et al., 2013).

O envelhecimento também causa mudanças evidentes no eixo de sinalização catecolamina-AR. Os adultos mais velhos têm tolerância ao exercício reduzida e reserva inotrópica do ventrículo esquerdo diminuída (STRAIT; LAKATTA, 2012). Isso é atribuído à dessensibilização de β -AR, caracterizada por uma redução na densidade de β -AR e/ou deficiências no sistema β -adrenérgico-G-proteína (s) -AC para produzir cAMP e ativar a proteína quinases (WHITE et al., 2000).

Adultos mais velhos ainda mobilizam um grande número de linfócitos em resposta ao exercício, mas a magnitude das respostas das células T e *Natural Killer* é marcadamente

limitada (SIMPSON et al., 2008; SELLAMI et al., 2019), possivelmente devido a reduções no impulso simpático e alterações na sensibilidade dos β 2-ARs de linfócitos (SIMPSON et al., 2021). Idosos fisicamente ativos têm uma proporção maior de células T *Naïve* e menor proporção de células T CD8⁺ senescentes em comparação com os inativos fisicamente (SPIELMANN et al., 2011).

Um aumento nas células T *Naïve* e de memória central e a diminuição nas células CD8⁺ EMRA T-, foi observada em adultos mais velhos (idade: 57,0 $\pm$ 5,2 anos), após três semanas de treinamento de resistência (PHILIPPE et al., 2019). As mudanças positivas na composição do pool de células T periféricas se correlacionam com níveis elevados de citocinas derivadas de músculo conhecidas por regular a imunidade, incluindo IL-6, IL-7 e IL-15 (DUGGAL et al., 2019).

É possível que a ativação intermitente da sinalização de AR fornecida por exercícios regulares possa proteger contra doenças neurodegenerativas. Por exemplo, a produção de α -sinucleína é um provável fator causador da doença de Parkinson, e trabalhos recentes mostraram que o β 2-AR é um regulador do gene α -sinucleína. A função da ativação intermitente, regular de catecolamina, eixo de sinalização β -AR via exercício físico, desempenhando alteração da resposta imunológica do envelhecimento referente a doença citada, ainda necessita de aprofundamento (MITTAL et al., 2017).

A ativação crônica e intermitente de β -ARs tem efeitos divergentes sobre a função imune. Sugere-se que quando a estimulação adrenérgica é mantida, com níveis basais elevados ao longo de muitas semanas/meses, pode causar dessensibilização do receptor β -AR e suprimir aspectos críticos da imunidade como o efeito anticâncer, estimulando um ambiente propício ao tumor. Ademais, quando a estimulação adrenérgica é momentânea, mas constante (30-60 min/dia, 3-5 vezes/semana), promove bastantes efeitos positivos, como a mobilização e redistribuição de linfócitos efetores e a ativação de vias supressoras e apoptóticas tumorais (SIMPSON et al., 2021).

Como a elevação de catecolaminas em cada sessão de exercício têm expressão breve, estas acabam levando à fosforilação transitória do receptor ou à internalização temporária do mesmo, resultando em reciclagem para a membrana plasmática (PAVLOS; FRIEDMAN, 2017). Assim, a repetição de exposição aguda a catecolaminas de tais episódios, mediadas por exercícios seguidos de depuração rápida, podem fomentar a manutenção de ARs eminentemente responsivos (HONG et al., 2004).

O exercício pode induzir o aprimoramento da sinalização de catecolamina-AR da célula imune tanto por mitigar o estresse (DE MOOR et al., 2006) quanto por ressensibilizar os β -

ARs, possivelmente alterando a biogênese mitocondrial e o perfil metabólico da célula (MILLS; KELLY; O'NEILL, 2017). Isto impacta no tráfego de leucócitos induzido por catecolaminas sob a prática de exercícios, contribuindo também para o aperfeiçoamento das respostas anti-inflamatórias, diante a incitação patogênica (SIMPSON et al., 2021).

1.3 Envelhecimento, Imunossenescência e Exercício Físico³

O envelhecimento envolve complexas mudanças moleculares e celulares que afetam a integridade de diversos tecidos (TORRES *et al.*, 2011), em que ocorrem modificações no metabolismo, no equilíbrio bioquímico, na imunidade, na nutrição, nos mecanismos funcionais, entre outros, marcado pelo seu desenvolvimento dinâmico e progressivo (SCHIMIDT; SILVA, 2012). Neste contexto, ocorre o aumento do risco de desenvolver diversas doenças e o declínio geral da capacidade intrínseca do indivíduo, pois o envelhecimento traz maior carga de morbimortalidade, como causa ou consequência da baixa imunidade (ABD EL-KADER; AL-SHREEF, 2018; SIMPSON *et al.*, 2012).

A imunossenescência é um fenômeno complexo e multifatorial relacionado ao envelhecimento, que corresponde à deterioração do sistema imunológico, levando a alterações na imunidade inata e adaptativa (TURNER, 2016; SELLAMI *et al.*, 2018). Promovendo a desregulação da função imunológica que contribui para o aumento da suscetibilidade a infecções, cânceres, doenças autoimunes e redução da resposta vacinal (WEISKOPF; WEINBERGER; GRUBECK-LOEBENSTEIN, 2009). O processo de envelhecimento causa mudanças no sistema imunológico inato e adaptativo, o primeiro consiste principalmente de monócitos, neutrófilo, macrófago, células *Natural Killer* (NK) e células dendríticas (DC's), enquanto o segundo é representado por linfócitos B e T (WEISKOPF; WEINBERGER; GRUBECK-LOEBENSTEIN, 2009).

Por outro lado, o exercício físico tem-se mostrado como uma estratégia para melhorar a disfunção do sistema imunológico e a inflamação crônica que acompanha o envelhecimento (ABD EL-KADER; AL-SHREEF, 2018). Em indivíduos que praticam exercícios físicos, foi observado um retardo no processo de envelhecimento do sistema imunológico, prevenindo e diminuindo as consequências provocadas pela imunossenescência (DUGGAL *et al.*, 2019). Dessa forma, nota-se que o bom condicionamento físico melhora, entre outras coisas, a resposta

³ REIS, A. S. L. S. et al. Envelhecimento, imunossenescência e exercício físico: uma revisão narrativa. In: Thais Ranielle Souza de Oliveira; Octávio Barbosa Neto. (Org.). Ciências biológicas e da saúde: integrando saberes em diferentes contextos. 1ed. Guarujá-SP: **Editora Científica Digital**, 2022, v. 1, p. 153-169c. (Anexo C)

imunológica. Neste sentido, o objetivo desta revisão narrativa foi abordar os efeitos do exercício físico no processo do envelhecimento e da imunossenescência.

1.3.1 Envelhecimento e Imunossenescência

O envelhecer trata-se de processo multifacetado, envolvendo inúmeros mecanismos moleculares e celulares conectados a distintos sistemas orgânicos. A soma de alterações funcionais e estruturais no sistema imunológico é determinante e pode ser caracterizada como decréscimo na capacidade de reação a infecções, diminuição da resposta vacinal, acréscimo de neoplasia maligna, aumento na prevalência de doenças autoimunes e inflamação de baixo grau, entre outras desordens patológicas (SIERRA, 2016; SADIGHI AKHA, 2018).

Observa-se uma proeminente dificuldade em conceituar o envelhecimento, uma vez que não há um conceito único, devido à variedade de vertentes existentes, em que cada uma apresenta um enfoque em determinados aspectos. Na visão biológica, envelhecer é compreendido como um processo natural, inevitável e progressivo que faz parte do ciclo da vida, sendo um fenômeno complexo, multifatorial com diversos componentes, que submete ao organismo, inúmeras alterações anatômicas, fisiológicas e psicossomáticas, ao ponto de afetar sua integridade e capacidade de adaptação (LÓPEZ-OTÍN *et al.*, 2013).

Neste sentido, o envelhecimento pode ser considerado como um fenômeno de remodelação do organismo com o passar dos anos, onde as habilidades de adaptação são indispensáveis, frente às expressivas desordens, como as doenças crônicas degenerativas e maior predisposição a morbimortalidade (CEVENINI *et al.*, 2013; GRIGNOLIO *et al.*, 2014; FRANCESCHI *et al.*, 2018; SANTORO *et al.*, 2020).

Com o envelhecimento, o sistema imunológico sofre modificações nas subpopulações de células; nos padrões de secreção de substâncias reguladoras, na capacidade que o sistema tem de tolerar e não reagir contra o próprio organismo que ele habita, entre outras funções. A respeito da conexão com o equilíbrio do organismo, é necessário entender as possíveis causas e consequências das alterações imunológicas em idades mais avançadas (CARVALHAL MARQUES *et al.*, 2015).

O processo de envelhecer aparenta estar imbricado a um paradoxo: estado de aumento da autoimunidade e inflamação coabitando com estado de imunodeficiência (SARDI *et al.*, 2011; REIS *et al.*, 2022a). Desta forma, com a imunossenescência surge o desenvolvimento de doenças advindas das mudanças na imunidade inata e adaptativa (NIKOLICH-ZUGICH, 2018). Em proeminência, as células dendríticas (DCs) e as células *Natural Killer* (NK) são as mais

afetadas em relação à imunidade inata, considerando-se ainda o declínio nas respostas imunes referentes a quimiotaxia de neutrófilos e macrófagos a agentes infecciosos.

Ainda na imunidade inata, a população dos neutrófilos reduz suas atividades, modificando ações germicidas com menor oxigênio reativo e maior apoptose. Nas células dendríticas há uma diminuição do estímulo de linfócitos B e células dendríticas plasmocitóide. Nos macrófagos, nota-se a diminuição tanto do oxigênio reativo, quanto do nitrogênio reativo intermediário, além do aumento da prostaglandina E2 (PgE2) e diminuição da interleucina 6 (IL-6). Nas células *Natural Killer*, observa-se um aumento do quantitativo, ao tempo de uma redução da atividade antitumoral. Nota-se também um aumento das células *Natural Killer* T (PLACKETT *et al.*, 2004; AGONDI *et al.*, 2012).

Ratifica-se que o fenômeno da imunossenescência envolve uma cascata de alterações no sistema imunológico (FUENTES, 2017). Isto posto, com o aprofundando no aspecto da imunidade inata é possível identificar dadas modificações previamente na pele e mucosa, com a diminuição de reposição, produção de suor e função de barreira (KIM *et al.*, 2007; JAFARZADEH *et al.*, 2010; KINN *et al.*, 2015). Nas células dendríticas percebe-se a restrição da capacidade estimulatória de linfócitos, da quimiotaxia e da apresentação de antígenos (AGRAWAL, GUPTA, 2011; CHOUGNET *et al.*, 2015). Referente às células *Natural killer* é possível identificar a diminuição da capacidade citotóxica, da secreção de Interferon-gama INF- γ e da resposta para interleucina IL-2 (GAYOSO *et al.*, 2011; CAMOUS *et al.*, 2012; VIVIER *et al.*, 2008; SHEHATA *et al.*, 2015).

Os neutrófilos também exibem decréscimos da quimiotaxia e fagocitose, da produção de ânion superóxido, da transdução de sinal de ativação e da produção de interferon - INF (FUCHS *et al.*, 2012; HAZELDINE *et al.*, 2014; SUMMERS *et al.*, 2010). Nos macrófagos há uma visível redução da expressão e função do receptor tipo toll, bem como da produção do complexo principal de histocompatibilidade MHC II, e da síntese do fator de necrose tumoral alfa TNF- α (WEISKOPF; WEINBERGER; GRUBECK-LOEBENSTEIN, 2009; SHI; PAMER, 2011; MAHBUB *et al.*, 2012). Já nas células micróglias, observa-se um aumento de fatores neurotóxicos e de degeneração neural (DHEEN *et al.*, 2007; PERRY; TEELING 2013; NORDEN; GODBOUT, 2013).

No tocante à imunidade adaptativa, profundamente atingida, as mudanças nos fenótipos de células T (células T de memória e senescentes) marcam com intensidade este fenômeno, refletindo na ampliação de enfermidades autoimunes e em processos inflamatórios de baixo grau, consideráveis indicadores de morbimortalidade (LINEHAN; FITZGERALD, 2015;

VENTURA *et al.*, 2017; ALVES; BUENO, 2019; SALMINEN *et al.*, 2018; RODRIGUEZ *et al.*, 2021).

Dada a ação da imunossenescência em vários subtipos de células do sistema imunológico, pode ser difícil percebê-la como uma adaptação ao invés de uma consequência do envelhecimento. No entanto, tais mecanismos associados à idade podem ter evoluído para minimizar a interrupção da função imunológica (XU *et al.*, 2020; REIS *et al.*, 2022b). A readaptação do sistema imunológico ocorre com o aumento da linhagem mieloide e maior número de células mieloides supressoras, as quais modulam a resposta imune e atuam de forma potente na supressão da linhagem linfóide dos idosos, sobretudo na diminuição proliferativa e funcional das células T (ALVES; BUENO, 2019; SALMINEN *et al.*, 2019).

Referente a imunidade adaptativa ocorrem variações nos linfócitos T, com o aumento das células de memória e efectoras, da expansão de clones de células efectoras e citocinas pró-inflamatórias, bem como a diminuição dos linfócitos T *Naïve*, da diversidade de repertório e da expressão de moléculas co-estimulatórias (CD28, CD27, CD40L), diminuição da razão CD4⁺/CD8⁺, dos receptores de membrana (MARTINET *et al.*, 2014; KUWAHARA *et al.*, 2014; ONYEMA *et al.*, 2015; BRICENO *et al.*, 2015).

Já os linfócitos B exibem aumento dos autoanticorpos e reduções na geração de precursores, no quantitativo de linfócitos B *Naïve*, na diversidade de repertório, na expressão de moléculas co-estimulatórias (CD27, CD40), na afinidade de anticorpo, na mudança de isótipo e na produção de interleucina IL-2 (WEISKOPF; WEINBERGER; GRUBECK-LOEBENSTEIN, 2009; AGONDI *et al.*, 2012; BUFFA *et al.*, 2013; ADEMOKUN *et al.*, 2010; VISENTINI *et al.*, 2011; BULATI *et al.*, 2015).

Um iminente fator dentro do panorama retratado, dá-se pelas implicações do crescimento de marcadores biológicos da senescência celular. Logo, a utilização da linfopenia de células T CD8⁺CD28⁻CD27⁺ estimulada pela globulina antitimócito (ATG) configura-se um importante biomarcador de imunossenescência acelerada (BERNARDES DE JESUS; BLASCO 2012; NG *et al.*, 2015, CREPIN *et al.*, 2015). Considera-se que a senescência possa ser acionada em um estágio intermediário, o qual o crescimento no volume de alguma parte do corpo humano (tumor) já tenha iniciado, mas sem alcançar totalmente a malignidade, condizente com a normalidade de funções das barreiras proeminentes p53 e p16. Ademais, a p16INK4a está altamente correlacionada com a senescência e o passar da idade (COLLADO *et al.*, 2005; CAMPISI; D'ADDA DI FAGAGNA, 2007; FREUND *et al.*, 2012).

A secreção de interleucinas, citocinas inflamatórias e fatores de crescimento são algumas das ações realizadas pelas células senescentes, e isso pode atingir as células que estão

nas proximidades. Dessa maneira, o inibidor de ativação do plasminogênio-1 (PAI)-1, IL-1, IL-6, IL-8 e fatores estimuladores de colônias (CSFs, abrangendo GM-CSF e G-CSF) caracterizam-se como potenciais biomarcadores senescentes, dada as funções solúveis expostas mediante células senescentes (COPPE et al., 2010; BINET et al., 2009; FUENTES, 2017).

Uma série de diferenças entre homens e mulheres ocorre no processo de imunossenescência ao longo da vida. Além da genética e fatores hormonais, fatores ambientais são capazes de modular o sistema imunológico. Os homens apresentam uma progressão mais rápida para a imunossenescência do que as mulheres, principalmente por alterações nas células imunes e mediadores inflamatórios (SANTORO; BIENTINESI; MONTI, 2021). Após os 65 anos, essa discrepância fica bastante acentuada entre os sexos, devido a uma maior atividade de monócitos e processo inflamatório no sexo masculino (MARQUEZ et al., 2020).

No entanto, existe propensão expressivamente elevada das mulheres desenvolverem disfunções autoimunes que geram incapacidades, tais como: esclerose múltipla, artrite reumatoide sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico, dentre outros. Desta forma, a expressão do gene regulador autoimune (AIRE) é reduzido por hormônios femininos, o que gera a seleção negativa de células T auto-reativas (BAKHURU; SU, 2016) e o desencadeamento de Tregs, defendendo, portanto, de processos contrários a autoimunidade (SANTORO; BIENTINESI; MONTI, 2021).

1.3.1.1 Exercício Físico, Envelhecimento e Senescência Imunológica

Estudos recentes apontam que no decorrer do processo de envelhecimento, os mecanismos concernentes à imunidade, podem ser remodelados devido a interações tanto com o ambiente, quanto com o estilo de vida. Estas atuações são essenciais, pois capazes de modelar a condição imunológica na fase adulta (MÜLLER; PAWELEC, 2014; PASCOE; FIATARONE; EDWARDS, 2014; SIMPSON et al., 2012; NIEMAN; WENTZ, 2019). Ressaltar-se que as conexões do sistema imunológico com agentes patogênicos, microbiota humana, aporte nutricional, estresse emocional e exercícios físicos, dentre outras condições, são estimadas como moduladores fundamentais da imunossenescência (FRANCESCHI et al., 2017; SANTORO et al., 2020; NIEMAN; WENTZ, 2019).

Diversos estudos confirmam os efeitos das intervenções de exercícios físicos nos processos decorrentes da idade. Tem-se que a prática habitual de exercícios acaba por promover a regulação dos mecanismos imunes, sendo capaz assim de retardar o prelúdio da senescência imunológica (SHINKAI et al., 1995; NIEMAN et al., 2018; TURNER; BRUM, 2017; SIMPSON et al., 2012; 2015). Neste sentido, com o crescente desenvolvimento do campo da

imunologia do exercício, é possível estimar impactos decorrentes do tipo, duração e intensidade do exercício físico na fisiologia humana.

Em indivíduos saudáveis, o exercício demonstrou modular vários subconjuntos celulares envolvidos na imunidade inata e adaptativa (NIEMAN; WENTZ, 2019). Atualmente, evidências designam a prática constante de exercícios físicos como estratégia promissora capaz de alterar positivamente vários mecanismos inflamatórios mediante ao curso do envelhecimento. Ademais, a intervenção anti-inflamatória do exercício físico, pode modular tanto disfunções imunes, quanto desencadeamentos tumorigênicos dentre outras enfermidades de grande complexidade (KOELWYN et al., 2015; VALACCHI et al., 2018).

Evidenciou-se que em exercícios agudos ocorre o recrutamento sobretudo das células *Natural Killer* e linfócitos T CD8⁺ que exibem elevada citotoxicidade e potencial de migração tecidual (BIGLEY et al., 2014; VALACCHI et al., 2018). Os exercícios agudos, ainda estimulam a permuta de células e componentes da imunidade inata entre os tecidos linfoides e o compartimento sanguíneo. Independentemente do estágio transitório, um efeito cumulativo acontece ao decorrer do tempo, melhorando a imunovigilância frente a patógenos, células cancerígenas e decréscimo da inflamação sistêmica (NIEMAN; WENTZ, 2019).

Em exercícios moderados, de curta duração, não foram constatados níveis elevados de hormônios do estresse, com capacidade supressora das funções de células imunes e citocinas pró-inflamatórias, sinais esses de intensa atividade metabólica. Assim, com o transcorrer do tempo, os acréscimos transitórios decorrentes da prática de exercícios físicos, em subconjuntos seletivos de linfócitos, amplificam a imunovigilância e reduzem os processos inflamatórios (VIANA et al., 2014; EVANS et al., 2015; FERRANDI et al., 2018).

Os exercícios moderados também estimulam pequenas elevações agudas de IL-6 que atuam como efeitos anti-inflamatórios diretos, aperfeiçoando o metabolismo de glicose e lipídios com o passar do tempo (PEDERSEN, 2017; KARSTOFT; PEDERSEN, 2016; CASUSO; HUERTAS, 2021). Sugere-se ainda, com provável benefício, a prática de exercícios como procedimento anterior à aplicação de vacinas, já que estes poderiam induzir uma reação peculiar de anticorpos mais elaborada (GRANDE et al., 2016). Portanto, os exercícios físicos podem ser considerados respeitáveis adjuvantes do sistema imunológico, visto que estimulam a transação constante de leucócitos entre a circulação e os tecidos do corpo humano (ADAMS et al., 2011).

Foi possível observar que no decurso da prática de exercícios aeróbicos com intensidade moderada e vigorosa, com duração máxima de 60 minutos, a atividade antipatogênica dos macrófagos teciduais segue paralelamente com uma recirculação elevada de

imunoglobulinas, citocinas anti-inflamatórias, neutrófilos, células *Natural Killer*, células T citotóxicas e células B imaturas. Estas são fundamentais, já que desempenham funções cruciais nas respostas imunológicas e na saúde metabólica do organismo (ADAMS *et al.*, 2011; LAVOY *et al.*, 2015; GUPTA *et al.*, 2018).

Devido à senescência ser de ordem natural ao envelhecimento e estar diretamente relacionada ao desgaste das funções físicas, a perda gradual de massa muscular, força e função, são de extrema importância para a compreensão dos processos transitórios ao longo do tempo. A diminuição da massa muscular e a redução de suas funções tem início a partir dos 30 a 40 anos. Esta atenuação é ainda mais crítica mediante a um estilo de vida inativo ou sedentário. Nas idades de 50 a 60 anos o percentual de massa muscular pode sofrer perda de 1% a 2% e 3% a 5% por ano em idades mais avançadas. Nesse público, a redução da massa muscular pode atingir de 30% a 50%, o que em alguns casos pode chegar a sarcopenia (DENISON *et al.*, 2015; LIU *et al.*, 2021).

Os exercícios resistidos desencadeiam a contração do músculo esquelético contra a resistência, o que suscita no aumento da massa muscular e na elevação da força, melhorando, portanto, o desempenho em idosos diagnosticados com sarcopenia (KIM *et al.*, 2012; SCHOENFELD *et al.*, 2016; DENT *et al.*, 2018). A intervenção desse tipo de exercício pode ser considerada terapêutica, além de ser a recomendação mais adequada para a condição disfuncional da sarcopenia, visto que proporciona melhora na quantidade e qualidade do músculo esquelético, reverberando na facilitação do restauro de mitocôndrias disfuncionais (LIU *et al.*, 2021).

O declínio muscular e/ou de força muscular relacionado à idade, denominado sarcopenia, igualmente tem sido relacionado a elevações nos níveis circulantes de IL-6 e TNF- α (TUTTLE *et al.*, 2020). Propõe-se, ainda, que a perda genética de IL-6 prejudica a hipertrofia do músculo esquelético (SERRANO *et al.*, 2008). E apesar dessas observações parecerem contrastantes, as mesmas encontram explicação no desuso muscular crônico, o qual promove a liberação de IL-6 dos macrófagos, estimulando, portanto, um ambiente pró-inflamatório (CASUSO; HUERTAS, 2021).

Em contrapartida, existe a possibilidade de exercícios moderados de longo prazo regular de modo positivo a biogênese mitocondrial, por meio de interações coordenadas de AMPK, SIRT1 e PGC-1 α no músculo esquelético (BAYOD *et al.*, 2012). Além desses efeitos, estudos verificaram que a prática de exercícios físicos também auxilia para a homeostase mitocondrial, levando a preservação da mitofagia no músculo esquelético, configurando-se como um

instrumento potente de amplo benefício à população com sarcopenia (LIRA *et al.*, 2013; HE *et al.*, 2012).

A prática de exercícios moderados restringe gradativamente a geração de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) no músculo em contração (BROOKS *et al.*, 2008; CASUSO; HUERTAS, 2021) conservando esta produção em níveis fisiológicos, impedindo assim a produção patológica de ERO (HUERTAS *et al.*, 2017). Esse tipo de exercício altera a organização supramolecular da Cadeia de Transporte de Elétrons, inibindo a produção excessiva de ERO mitocondriais e a peroxidação lipídica sistêmica. Enfatiza-se que o músculo esquelético altamente treinado apresenta uma rede mitocondrial extremamente especializada, favorecendo a difusão de energia via essas células (HUERTAS *et al.*, 2019).

O exercício ao induzir a regulação da função imunológica, promove a redução da inflamação sistêmica, gerando melhoria das enfermidades metabólicas associadas ao envelhecimento. Destaca-se inclusive, uma iminente ligação da função mitocondrial de células imunes com sua infiltração funcional nos tecidos, proporcionando alterações no metabolismo sistêmico (NIEMAN; WENTZ, 2019). Ademais, o exercício aprimora o *crosstalk* entre macrófagos e mitocôndrias do músculo esquelético, o que possivelmente elevará o metabolismo do músculo esquelético e evitará a disfunção do mesmo decorrente da idade (CASUSO; HUERTAS, 2021).

A introdução hábitos de vida saudáveis, incluindo exercícios moderados são preconizados dentro de um estilo de vida ativo, tendo potencial de reduzir a incidência e a gravidade das doenças crônicas metabólicas, como obesidade, diabetes tipo 2, bem como para doenças cardiovasculares e câncer (PEDERSEN; SALTIN, 2015; WEDELL-NEERGAARD *et al.*, 2019). Também foi observado que a prática de exercícios pode auxiliar no enfrentamento a infecções virais, na medida que suscita adaptações mitocondriais, além de aumentar as células imunes circulantes, viabilizando assim um estado anti-inflamatório e antioxidante através de mecanismos diversos. Tais achados vislumbram novas hipóteses promissoras, indicando a habilidade do exercício físico em otimizar a saúde de modo geral (NIEMAN; WENTZ, 2019; CASUSO; HUERTAS, 2021).

É importante destacar, a resposta anti-inflamatória da IL6, durante o exercício físico, via músculos esqueléticos, a qual promove alterações fisiológicas e metabólicas positivas nos músculos esqueléticos, no tecido adiposo branco, fígado, ossos, células imunes e sistema nervoso central (TANAKA; SAFAR, 2005; FORCINA, FRANCESCHI, MUSARÒ, 2022), sendo capaz de diminuir a inflamação, aprimorar a sensibilidade das células à insulina, e regular o gasto energético (PEDERSEN, 2019; DAS *et al.*, 2020; HUNT *et al.*, 2018; MAKIEL *et al.*,

2023), resultando na modulação de disfunções imunes, desencadeamentos tumorigênicos e demais complexidades (NIEMAN; WENTZ, 2019; KOELWYN et al., 2015; VALACCHI et al., 2018; CASUSO; HUERTAS, 2021).

No entanto, a IL-6 ocasiona ações anti-inflamatórias e pró-inflamatórias, além de diversas implicações hematológicas, endócrinas e metabólicas (BUCKLEY et al., 2001; ZHOU et al., 2021; RODRIGUES et al., 2021; REIS et al., 2022c) exercendo, assim, ação multifacetada retratando com exatidão uma complexa transdução de sinais, caracterizada por ampla série de efeitos, conforme a ativação do sistema receptor e a constância da estimulação (FUSTER et al., 2014; FORCINA, FRANCESCHI, MUSARÒ, 2022).

A IL-6 também atua como principal mediadora entre as fases aguda e crônica da ação inflamatória, com respostas imunitárias celulares e humorais específicas, como a diferenciação de células B em estágio final, secreção de imunoglobulina e ativação de células T (BUCKLEY et al., 2001; RODRIGUES et al., 2021). Ademais, o Receptor da Interleucina-6 (IL-6R) consegue converter o infiltrado leucocitário neutrofílico (eficaz na fase aguda/inflamação) em infiltrado abundante de linfócitos (existente na fase crônica da inflamação), o que resultada em níveis elevados de IL-6 em inúmeras doenças inflamatórias (RODRIGUES et al., 2021; GABAY et al., 2006; UHL et al., 2016; ZHOU et al., 2021).

Devido ao número expressivo de revisões sistemáticas publicadas, envolvendo Il-6, exercício físico e imunossenescência (Yang et al., 2023; Kim e Yeun, 2022; Salimans et al., 2022; Bautmans et al., 2021; Aguiar et al., 2021; Tuttle et al., 2020; Khosravi et al. 2019; Djalilova et al., 2019; Zheng et al. 2019; Greenham et al., 2018; Barros et al. 2017; Brauer et al. 2017; Monteiro Junior et al., 2017; Pereira Junior et al., 2015; Gjevestad et al., 2015; Tong et al., 2013; Ploeger, 2009; Ng e Tsang, 2009; Haaland et al., 2008), e perante a ausência da identificação de alguma *overview* de revisões sistemáticas sobre o tema, houve a necessidade da elaboração deste estudo, visando reunir, avaliar e sintetizar sistematicamente os resultados de evidências científicas, com o intuito de aprimorar o acesso à informação e as tomadas de decisões em saúde (HARTLING et al., 2012; SMITH et al., 2011; HUNT et al., 2018).

Neste sentido, os estudos apresentados a seguir, tem a finalidade de investigar as evidências sobre exercícios físicos, interleucina 6 na imunossenescência em revisões sistemáticas com ensaios clínicos randomizados e não randomizados.

Para tanto o estudo “Resposta da Il-6 ao Exercício Aeróbico na Imunossenescência: uma revisão narrativa”, revisa com praticidade e consistência, respostas da IL-6 à intervenção de exercícios aeróbicos no processo de imunossenescência e estudo “Exercício Físico, Il-6 e Imunossenescência: uma overview de revisões sistemáticas”, avalia a qualidade metodológica

das revisões sistemáticas publicadas com ensaios clínicos randomizados e não randomizados para sintetizar as evidências sobre a IL-6, imunossenescência e exercícios físicos aeróbicos e/ou resistidos.

Referências

- ABD EL-KADER, S. M.; AL-SHREEF, F. M. Inflammatory cytokines and immune system modulation by aerobic versus resisted exercise training for elderly. **African Health Sciences**, v. 18, n. 1, p. 120-131, 2018.
- AGONDI, R et al. Imunossenescência Immunosenescence. Artigo de revisão. **Revista Brasileira de Alergia e Immunopatologia**, v. 35, n. 5, p. 169–176, 2012.
- AGRAWAL, A. et al. Dendritic cells and aging: consequences for autoimmunity. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 8, n. 1, p. 73-80, 2012.
- AGRAWAL, A; GUPTA, S. Impact of aging on dendritic cell functions in humans. **Ageing Research. Reviews**, v. 10, n. 3, p. 336-345, 2011.
- AGUIAR, S. S. et al. Master athletes have longer telomeres than age-matched non-athletes. A systematic review, meta-analysis and discussion of possible mechanisms. **Experimental Gerontology**, v.146, p.111212, 2021.
- ALVES, A. S.; BUENO, V. Imunossenescência: participação de linfócitos T e células mielóides supressoras nas alterações da resposta imune relacionadas ao envelhecimento. **Einstein**, v. 16, n. 4, p. 1-6, 2019.
- BAKHURU, P.; SU, A. M. Estrogen turns down "the AIRE". **The Journal of clinical investigation**, v. 126, n.4, p.1239-41, 2016.
- BARB'E-TUANA, F. et al. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. **Seminars in Immunopathology**, v. 42, n. 5, p. 545-557, 2020.
- BARROS, E. S. Acute and Chronic Effects of Endurance Running on Inflammatory Markers: A Systematic Review. **Frontiers in Physiology**, n. 8, p. 779, 2017.
- BAUER, M. E.; JECKEL, C. M.; LUZ, C. The role of stress factors during aging of the immune system. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.1153, p. 139-52, 2009.
- BAUER, M. E; DE LA FUENTE, M. An introduction to neuroimmunomodulation and aging. **Neuroimmunomodulation**, v. 15, p. 4-6, 2008.
- BAUTMANS, I, et al. The effects of exercise interventions on the inflammatory profile of older adults: A systematic review of the recent literature. **Experimental Gerontology**, n.146, p.111236, 2021.
- BAY, M. L. et al. Human immune cell mobilization during exercise: effect of IL-6 receptor blockade. **Experimental physiology**, v. 105, n. 12, p. 2086-2098, 2020.
- BAYOD, S. et al. Long-term physical exercise induces changes in sirtuin 1 pathway and oxidative parameters in adult rat tissues. **Experimental gerontology**, v. 47, n. 12, p. 925-35, 2012.
- BERNARDES DE JESUS B; BLASCO, M. A. Assessing cell and organ senescence biomarkers. **Circulation Research**, v. 111, n. 1, p. 97-109, 2012.
- BERNARDO, B. C. et al. Understanding Key Mechanisms of Exercise-Induced Cardiac Protection to Mitigate Disease: Current Knowledge and Emerging Concepts. **Physiological Reviews**, v. 98, n. 1, p. 419-475, 2018.
- BIGLEY, A. B. et al. Acute exercise preferentially redeploys NK-cells with a highly-differentiated phenotype and augments cytotoxicity against lymphoma and multiple myeloma target cells. **Brain, behavior, and immunity**, v. 39 p. 160-171, 2014.

- BINET, R. et al. WNT16B is a new marker of cellular senescence that regulates p53 activity and the phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway. **Cancer Research**, v. 69, n. 24, p. 9183-9191, 2009.
- BOOTH, F. W. et al. Role of Inactivity in Chronic Diseases: Evolutionary Insight and Pathophysiological Mechanisms. **Physiological reviews**, v. 97, n. 4, p. 1351-1402, 2017.
- BRAUER, L. et al. The Effects of Physical Activity on the Aging of Circulating Immune Cells in Humans: A Systematic Review. **Immuno**, v. 10,11 2974, p. 132–159, 2021.
- BRICENO, O. et al. Reduced naive CD8 T-cell priming efficacy in elderly adults. **Aging Cell**, v. 15, n. 1, p. 14-21, 2015.
- BROOKS, V. S. et al. Repeated bouts of aerobic exercise lead to reductions in skeletal muscle free radical generation and nuclear factor kappaB activation. **The Journal of physiology**, v. 586, n. 16, p. 3979-90, 2008.
- BRUCK, H. et al. The Arg389Gly beta1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 46, n. 11, p. 2111-5, 2005.
- BUCKLEY, C. D et al. Fibroblasts regulate the switch from acute resolving to chronic persistent inflammation. **Trends in Immunology**, v. 4, p.199-204, 2001.
- BUFFA, S. et al. A novel B cell population revealed by a CD38/CD24 gating strategy: CD38(-)CD24 (-) B cells in centenarian offspring and elderly people. **Age**, v. 35, n. 5, p. 2009-2024, 2013.
- BULATI, M. et al. Double negative (IgG+IgD-CD27-) B cells are increased in a cohort of moderate-severe Alzheimer's disease patients and show a pro-inflammatory trafficking receptor phenotype. **Alzheimers Association Journal**, v. 44, n. 4, p. 1241-1251, 2015.
- BULATI, M. et al. From lymphopoiesis to plasma cells differentiation, the age-related modifications of B cell compartment are influenced by "inflamm-ageing". **Ageing research reviews**, v. 36, p.125-136, 2017.
- BULUT, O. et al. Overcoming immune dysfunction in the elderly: trained immunity as a novel approach. **International immunology**, v. 32, n. 12, p. 741-753, 2020.
- BURTSCHER, J. et al. The central role of mitochondrial fitness on antiviral defenses: An advocacy for physical activity during the COVID-19 pandemic. **Redox biology**, v. 43, p.101976, 2021.
- CALÇADA, D. et al. The role of low-grade inflammation and metabolic flexibility in aging and nutritional modulation thereof: a systems biology approach. **Mechanisms of Ageing and Development - Journals**, v. 136-137, p. 138–147, 2014.
- CAMOUS, X. et al. NK cells in healthy aging and age-associated diseases. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2012: 195956, 2012.
- CAMPISI, J.; D'ADDA DI FAGAGNA, F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v 8, n. 9, p. 729-740, 2007.
- CAMPOS, C. et al. Effect of age and CMV on NK cell subpopulations. **Experimental gerontology**, v. 54, p. 130-137, 2014.
- CAÑAS-GONZÁLEZ, B. et al. Influence of Stress and Depression on the Immune System in Patients Evaluated in an Anti-aging Unit. **Frontiers in psychology**, v. 11, n. 1844, 2020.
- CANNING, M. O. et al. Opposing effects of dehydroepiandrosterone and dexamethasone on the generation of monocyte-derived dendritic cells. **European Journal Endocrinology**, v 143, p. 687–695, 2000.
- CAO DINH, H. et al. Effects of physical exercise on markers of cellular Immunosenescence: a systematic review. **Calcified Tissue International**, v .100, n. 2, p. 193–215, 2017.
- CARVALHAL MARQUES, F. et al. The roles of cellular and organismal aging in the development of late-onset maladies. **Annual review of pathology**, v. 10, p. 1-23, 2015.

- CASUSO, R.A, HUERTAS, J. R. Mitochondrial Functionality in Inflammatory Pathology-Modulatory Role of Physical Activity. **Life (Basel)**, v. 11, n. 1 p. 61, 2021.
- CEVENINI, E.; MONTI, D.; FRANCESCHI, C. Inflamm-ageing. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, v.16, n. 1, p. 14-20, 2013.
- CHEN, G.; YUNG, R. Meta-inflammaging at the crossroad of geroscience. **Aging Medicine (Milton)**, v. 2, p. 157-161, 2019.
- CHILDS, B. G. et al. Senescence and apoptosis: dueling or complementary cell fates? **EMBO Reports**, v. 15, n. 11, p. 1139-1153, 2014.
- CHOUGNET, C. A et al. Loss of Phagocytic and Antigen Cross-Presenting Capacity in Aging Dendritic Cells Is Associated with Mitochondrial Dysfunction. **The Journal of Immunology**, v. 195, n. 6, p. 2624-2632, 2015.
- CHUNG, H. Y. et al. Redefining chronic inflammation in aging and age-related diseases: proposal of the senoinflammation concept. **Aging and disease**, v.10, p. 367–382, 2019.
- CIOLAC, E. G.; RODRIGUES, S. J. M.; VIEIRA, R. P. Physical Exercise as an Immunomodulator of Chronic Diseases in Aging. **Journal of Physical Activity Health**, v. 17, n. 6, p. 662-672, 2020.
- COLLADO, M. et al. Tumour biology: senescence in premalignant tumours. **Nature**, v. 436, n. 7051, p. 642, 2005.
- CONTE, M. et al. Mitochondria, immunosenescence and inflammaging: a role for mitokines?. **Seminars in immunopathology**, v. 42, n.5, p. 607-617, 2020.
- COPPE, J. P et al. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. **Annual Review of Pathology**, v. 5, n. 1, p. 99-118, 2010.
- CREPIN, T. et al. ATG-induced accelerated immune senescence: clinical implications in renal transplant recipients. **American Journal of Transplantation**, v. 15, n. 4, p. 1028-1038, 2015.
- DE MOOR, M. H. M. et al. Regular exercise, anxiety, depression and personality: a population-based study. **Preventive Medicine**, v. 42, n. 4, p. 273–279, 2006.
- DENISON, H. J. et al. Prevention and optimal management of sarcopenia: a review of combined exercise and nutrition interventions to improve muscle outcomes in older people. **Clinical interventions in aging**, v. 10, p. 859-69, 2015.
- DENT, E. et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 22, n. 10, p. 1148-1161, 2018.
- DHEEN, S. T.; KAUR C.; LING EA. Microglial activation and its implications in the brain diseases. **Current Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 11, p. 1189-1197, 2007.
- DI LIEGRO, C. M. et al. Physical Activity and Brain Health. **Genes Basel**, v. 10, n. 9, p. 720, 2019.
- DIGGS, J. Autoimmune Theory of Aging. In: Loue SJD and Sajatovic M (Eds), *Encyclopedia of Aging and Public Health*, Boston. **Springer**, p. 143-144, 2008.
- DIMITROV, S. et al. Inflammation and exercise: Inhibition of monocytic intracellular TNF production by acute exercise via β 2-adrenergic activation. **Brain, behavior, and immunity**, v. 61, p: 60-68, 2017.
- DJALILOVA, D. M. et al. Impact of Yoga on Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review. **Biological Research For Nursing**, v. 2, p.198-209, 2019.
- DUGGAL, N. A. et al. Can physical activity ameliorate immunosenescence and thereby reduce age-related multi-morbidity? **Nature reviews. Immunology**, v. 19, n. 9, p. 563-572, 2019.
- ELIAKIM, A. Endocrine Response to Exercise and Training-Closing the Gaps. **Pediatric Exercise Science**, v. 28, n. 2, p. 226-32, 2016.

- EVANS, E. S. et al. Impact of Acute Intermittent Exercise on Natural Killer Cells in Breast Cancer Survivors. **Integrative cancer therapies**, v. 14, n. 5, p. 436-45, 2015.
- FERRANDI, P. J. et al. Acute high-intensity interval exercise induces comparable levels of circulating cell-free DNA and Interleukin-6 in obese and normal-weight individuals. **Life sciences**, v. 202, p.161-166, 2018.
- FLYNN, M. G. et al. Elevated Inflammatory Status and Increased Risk of Chronic Disease in Chronological Aging: Inflamm-aging or Inflamm-inactivity? **Aging and disease**, v. 10, n.1, p. 147-156, 2019.
- FORCINA, L; FRANCESCHI, C; MUSARÒ, A. The hormetic and hermetic role of IL-6. **Ageing Research Reviews**, v.38, n.101697.
- FORD, E. S. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. **Epidemiology Cambridge, Massachusetts**, v. 13, n. 5, p. 561-8, 2002.
- FRANCESCHI, C. et al. Immunobiography and the heterogeneity of immune responses in the elderly: a focus on inflammaging and trained immunity. **Frontiers in Immunology**, v 8, p. 982, 2017.
- FRANCESCHI, C. et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. **Mechanisms of Ageing and Development**, v.128, n.1, p. 92-105, 2007.
- FRANCESCHI, C. et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 908, p. 244-54, 2000.
- FRANCESCHI, C. et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 10, p. 576–590, 2018.
- FRANCESCHI, C.; CAMPISI, J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. **Journals of gerontology. Series A, Biological sciences (Suppl 1)**, v. 69 p. 4-9, 2014.
- FRANCESCHI, C.; GRIGNOLIO, A. Immunosenescence within an evolutionary perspective. In: Grignolio, A. (Ed.), **Immunology Today: Three Historical Perspectives Under Three Theoretical Horizons**, p. 79–99, 2010.
- FRANCESCHI, C; GRIGNOLIO, A. Immunosenescence within an Evolutionary Perspective. In: Grignolio A. Immunology Today. Three Historical Perspectives under Three Theoretical Horizons, v. 2020. p. 79-99, BOLOGNA:BUP-Bononia University Press, ISBN: 978-88-7395-510-8, 2020.
- FRENCH, B. et al. Repetitive task training for improving functional ability after stroke. **The Cochrane database of systematic reviews**, v.4, n 11, 2007.
- FREUND, A; LABERGE, R. M; DEMARIA, M.; CAMPISI, J. Lamin B1 loss is a senescence-associated biomarker. **Molecular Biology of the Cell**, v. 23, n. 11, p. 2066-2075, 2012.
- FUCHS, T. et al. The neutrophil recombinatorial TCR-like immune receptor is expressed across the entire human life span but repertoire diversity declines in old age. **Biochemical and Biophysical Research**, v. 419, n. 2, p. 309-315, 2012.
- FUENTES, E. et al. Immune System Dysfunction in the Elderly. **Anais da Academia Brasileira de Ciências** [online]., v. 89, n. 1, p. 285-299, 2017.
- FULOP, T et al. Immunosenescence is both functional/adaptive and dysfunctional/maladaptive. **Seminars in Immunopathology**, v. 42, n. 5, p. 521-536, 2020.
- FULOP, T. et al. Immunology of Aging: the Birth of Inflammaging. **Clinical reviews in allergy & immunology**, p. 1-14, 2021.
- FURMAN, D. et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. **Nature medicine**, v. 25, n. 12, p. 1822-1832, 2019.
- FUSTER, J. J; WALSH, K. The good, the bad, and the ugly of interleukin-6 signaling. **The EMBO Journal**, v. 33, n.13, p.1425-7, 2014.

- GABAY C. Interleukin-6 and chronic inflammation. **Ther Arthritis Research e Therapy**, v. 2006, n. 8 Suppl 2, p.3, 2006.
- GAYOSO, I. et al. Immunosenescence of human natural killer cells. **Journal of Innate Immunity**, v. 3, n. 4, p. 337-343, 2011.
- GEFFKEN, D. F. et al. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. **American journal of epidemiology**, v. 153, n. 3, p. 242-250, 2001.
- GIUDICE, J.; TAYLOR, J. M. Muscle as a paracrine and endocrine organ. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 34, p. 49-55, 2017.
- GJEVESTAD, G. O.; HOLVEN, K. B, ULVEN, S. M. Effects of Exercise on Gene Expression of Inflammatory Markers in Human Peripheral Blood Cells: A Systematic Review. **Current Cardiovascular Risk Reports**, v. 9, n.7, p. 34, 2015.
- GLEESON, M. et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nature reviews Immunology**, v. 11, n.9 p. 607-15, 2011.
- GODFREY, D. I. et al. The biology and functional importance of MAIT cells. **Nature Immunology**, v. 20, n. 9, p. 1110-1128, 2019.
- GODFREY, D.I. et al. The burgeoning family of unconventional T cells. **Nature Immunology**, v. 16, n. 11, p. 1114-1123, 2015.
- GOODPASTER, B. H.; SPARKS, L. M. Metabolic Flexibility in Health and Disease. **Cell metabolism**, v. 25, n.5, p. 1027-1036, 2017.
- GOOSSENS, G. H. et al. Short-term beta-adrenergic regulation of leptin, adiponectin and interleukin-6 secretion in vivo in lean and obese subjects. **Diabetes, obesity & metabolism**, v. 10, n. 11, p. 1029-1038, 2008.
- GRAFF, R. M. et al. Beta(2)-adrenergic receptor signaling mediates the preferential mobilization of differentiated subsets of CD8+T-cells, NK-cells and non-classical monocytes in response to acute exercise in humans. **Brain Behavior and Immunity**, v.74, p. 143–153, 2018.
- GRANDE, A. J. et al. Exercise prior to influenza vaccination for limiting influenza incidence and its related complications in adults. **The Cochrane database of systematic reviews**, n. 8, 2016.
- GREENHAM, G. et al. Biomarkers of Physiological Responses to Periods of Intensified, Non-Resistance-Based Exercise Training in Well-Trained Male Athletes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Medicine**, v. 48, n.11, p. 2517-2548, 2018.
- GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annual Review of Immunology**, v 29, p. 415-445, 2011.
- GRIGNOLIO, A et al. Towards a liquid self: how time, geography, and life experiences reshape the biological identity. **Frontiers in Immunology**, v 5, p. 153, 2014.
- GUPTA, P. et al. Autologous serum collected 1 h post-exercise enhances natural killer cell cytotoxicity. **Brain, behavior, and immunity**, v.71, p. 81-92, 2018.
- HAALAND, D. A. et al. Is regular exercise a friend or foe of the aging immune system? A systematic review. **Journal of Sport Medicine**, v.18, n. 6, p. 539-48, 2008.
- HACKNEY, A. C. Effects of endurance exercise on the reproductive system of men: the “exercise-hypogonadal male condition”. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 31, p. 932–938, 2008.
- HACKNEY, A. C. Hormonal Exercise Response Model (HERM): A Conceptual Framework of Endocrine Reactivity to the Physical Stress of Exercise. **Anatolia Sport Research**, v. 1, n. 1, p. 1-4, 2020.
- HACKNEY, A. C.; LANE, A. R. Exercise and the Regulation of Endocrine Hormones. **Elsevier Incorporated**, v. 135, 2015.

- HANDSCHIN, C.; SPIEGELMAN, B. M. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. **Nature**, v. 454, p. 463-469, 2008.
- HANSON, E. D. et al. Maximal exercise increases mucosal associated invariant T cell frequency and number in healthy young men. **Eur. Journal Applied Physiology**, v. 117, n. 11, p. 2159–2169, 2017.
- HARRIES L. W. et al. Human aging is characterized by focused changes in gene expression and deregulation of alternative splicing. **Aging Cell**, v. 10, n. 5, p. 868-878, 2011.
- HARTLING, L. et al. A descriptive analysis of overviews of reviews published between 2000 and 2011. **Open Science Journal**, v. 7, n.11, p. 49667, 2011.
- HAZELDINE, J. et al. Impaired neutrophil extracellular trap formation: a novel defect in the innate immune system of aged individuals. **Aging cell**, v. 13, n. 4, p. 690-8, 2014.
- HONG, S. et al. Effects of regular exercise on lymphocyte subsets and CD62L after psychological vs. physical stress. **Journal of Psychosom. Research**, v. 56, n. 3, p. 363-370, 2004.
- HUERTAS, R. J. et al. Antioxidant effect of exercise: Exploring the role of the mitochondrial complex I superassembly. **Redox biology**, v. 13, p. 477-481, 2017.
- HUERTAS, R. J. et al. Human muscular mitochondrial fusion in athletes during exercise. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 33, n. 11, 2019.
- HUNT, H et al. An introduction to overviews of reviews: planning a relevant research question and objective for an overview. **Systematic Reviews**. v. 7, n. 1, p. 39, 2018.
- JAFARZADEH, A. et al. Salivary IgA and IgE levels in healthy subjects: relation to age and gender. **Brazilian Oral Research**, v. 24, n. 1, p. 21-27, 2010.
- JAGER, T; BARSI, A; DUCROT, V. Hormesis on life-history traits: is there such thing as a free lunch? **Ecotoxicology**, v. 22, n. 2, p. 263-270, 2013.
- JOUDA, J. et al. T cells affect central and peripheral noradrenergic mechanisms and neurotrophin concentration in the spleen and hypothalamus. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1261, p. 18-25, 2012.
- KARSENTY, G.; MERA, P. Molecular bases of the crosstalk between bone and muscle. **Bone journals Elsevier**, v. 115, p. 43-49, 2018.
- KARSTOFT, K.; PEDERSEN, B. K. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. **Immunology and cell biology**, v. 94, n. 2, p. 146-50, 2016.
- KELLER-WOOD, M. Hypothalamic-pituitary–adrenal axis-feedback control. **Comprehensive Physiology**. v. 5, n. 3, p. 1161-1182, 2015.
- KHOSRAVI, N. et al. Exercise training, circulating cytokine levels and immune function in cancer survivors: A meta-analysis. **Brain, Behavior, and Immunity**, v.81, p. 92-104, 2019.
- KIECOLT-GLASER, J. K. et al. Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 93, p. 3043-3047, 1996.
- KIM, H. et al. Effects of exercise and milk fat globule membrane (MFGM) supplementation on body composition, physical function, and hematological parameters in community-dwelling frail Japanese women: a randomized double blind, placebo-controlled, follow-up trial. **PloS one** v. 10, n. 2, 2015.
- KIM, H. K. et al. Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 60, n. 1, p. 16-23, 2012.
- KIM, S. D.; YEUN, Y. R. Effects of Resistance Training on C-Reactive Protein and Inflammatory Cytokines in Elderly Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of

- Randomized Controlled Trials. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.19, n. 6, p. 3434, 2022.
- KIM, S. W. et al. Change of nasal function with aging in Korean. **Acta oto-laryngologica Supplementum**, v. 1, n. 558, p. 90-94, 2007.
- KOELWYN, G. J. et al. Exercise in Regulation of Inflammation-Immune Axis Function in Cancer Initiation and Progression. **Oncology (Williston Park)** v. 29, n. 12, p. 908-20, 922, 2015.
- KOHUT, M. et al. Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 20, p. 201-209, 2006.
- KOOPMAN, M. et al. Depressed gut? The microbiota-diet-inflammation triologue in depression. **Current opinion in psychiatry**, v. 30, n. 5, p. 369-377, 2017.
- KRAEMER, W. J. et al. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise. **Frontiers in endocrinology**, v. 11, n. 33, 2020.
- KROUSE, H. J. COVID-19 and the Widening Gap in Health Inequity. **Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 163, n.1, p. 65-66, 2020.
- KRÜGER, K. et al, Exercise-induced redistribution of T lymphocytes is regulated by adrenergic mechanisms, **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 22, n. 3, p. 324-338, 2008.
- KRÜGER, K. et al. Apoptosis of T-cell subsets after acute high-intensity interval exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 48, n. 10, p. 2021-2029, 2016.
- KRUK, J.; KOTARSKA, K.; ABOUL-ENEIN, B. H. Physical exercise and catecholamines response: benefits and health risk: possible mechanisms. **Free Radical Research**, v. 54, n. 2-3, p. 105-125, 2020.
- KUWAHARA, M. et al. The Menin-Bach2 axis is critical for regulating CD4 T-cell senescence and cytokine homeostasis. **Nature Communications**, v. 5, n. 3555, 2014.
- LANCASTER, G. I; FEBBRAIO, M. A. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. **Trends in Immunology**, v. 35, n. 6, p. 262-9, 2014.
- LAVOY, E. C. P. et al. A single bout of dynamic exercise enhances the expansion of MAGE-A4 and PRAME-specific cytotoxic T-cells from healthy adults. **Exercise immunology review**, v. 21, p.144-53, 2015.
- LINEHAN, E.; FITZGERALD, Denise. Ageing and the immune system: focus on macrophages. **European Journal of Microbiology and Immunology**, v. 5, n. 1, p. 14-24, 2015.
- LINTON, P. J.; THOMAN, M. L. Immunosenescence in monocytes, macrophages, and dendritic cells: lessons learned from the lung and heart. **Immunology letters**, v. 162, n. 1, p. 290-297, 2014.
- LIRA, V. A. et al. Autophagy is required for exercise training-induced skeletal muscle adaptation and improvement of physical performance. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 27, n. 10, p. 4184-93, 2013.
- LÓPEZ-OTÍN, C. et al. The hallmarks of aging. **Cell** v.153, n. 6, p. 1194-217, 2013.
- LUU, J.; PALCZEWSKI, K. Human aging and disease: Lessons from age-related macular degeneration. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 115, n. 12, p. 2866-2872, 2018.
- LUZ, C. et al. Impact of psychological and endocrine factors on cytokine production of healthy elderly people. **Mechanisms of Ageing Development**, v. 124, p. 887-895, 2003.
- MAHBUB S, DEBURGHGRAEVE CR AND KOVACS EJ. Advanced age impairs macrophage polarization. **Journal of Interferon and Cytokine Research**, v. 32, p. 18-26, 2012.

- MAKIEL, K. et al. Effect of Exercise Interventions on Irisin and Interleukin-6 Concentrations and Indicators of Carbohydrate Metabolism in Males with Metabolic Syndrome. **Journal of Clinical Medicine**, v.12, n. 1, p. 369, 2023.
- MARKOFSKI, M. M. et al. Resistance exercise training-induced decrease in circulating inflammatory CD14+CD16+ monocyte percentage without weight loss in older adults. **European journal of applied physiology**, v. 114, n. 8, p. 1737-48, 2014.
- MARTINET K. Z; BLOQUET. S.; BOURGEOIS, C. Age ing combines CD4 T cell lymphopenia in secondary lymphoid organs and T cell accumulation in gut associated lymphoid tissue. **Ageing Immune System and Health**, v.11, n. 1, p. 1-8, 2014.
- MATHOT, E. et al. Systematic review on the effects of physical exercise on cellular immunosenescence-related markers - An update. **Experimental Gerontology**, v. 149, p. 111318, 2021.
- MATTSON, M. P. et al. Meal frequency and timing in health and disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, vol. 111, n. 47, p. 16647-53. 2014.
- MATTSON, M. P. Hormesis defined. **Ageing Research Reviews**, v 7, n 1p.1-7, 2008.
- MCELHANEY, J.E.; EFFROS, R. B. Immunosenescence: what does it mean to health outcomes in older adults? **Current Opinion in Immunology**, v. 21, n. 4, p. 418-424, 2009.
- MEESSEN, E. C. E. et al. Human Postprandial Nutrient Metabolism and Low-Grade Inflammation: A Narrative Review. **Nutrients**, v. 11, n. 12, p. 3000, 2019.
- MILLS, E. L.; KELLY, B.; O'NEILL, L. A. J. Mitochondria are the powerhouses of immunity. **Nature Immunology**, v. 18, n. 5, p. 488-498, 2017.
- MINCIULLO, P. L. et al. Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, v. 64, p. 111-126, 2016.
- MITTAL, S. et al. β 2-Adrenoreceptor is a regulator of the α -synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. **Science**, v. 357, n. 6354, p. 891–898, 2017.
- MONTOYA-ORTIZ, G. Immunosenescence, aging, and systemic lupus erythematosus. **Autoimmune Disease**, v. 2013, p. 267078, 2013.
- MUJUMDAR, P. P. et al. Long-term, progressive, aerobic training increases adiponectin in middle-aged, overweight, untrained males and females. **Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation**, v. 71, n. 2, p. 101-7, 2011.
- MÜLLER, L.; PAWELEC, G. Aging and immunity - impact of behavioral intervention. **Brain, behavior, and immunity**, v. 39, p. 8-22, 2014.
- MUSUMECI, A. et al. What Makes a pDC: Recent Advances in Understanding Plasmacytoid DC Development and Heterogeneity. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 1222, 2019.
- NAKAI, A. et al. Control of lymphocyte egress from lymph nodes through β 2-adrenergic receptors. **The Journal of experimental medicine**, v. 211, n. 13, p. 2583-98, 2014.
- NG, B. H; TSANG, H. W. Psychophysiological outcomes of health qigong for chronic conditions: a systematic review. **Psychophysiology**, v. 46n. 2, p. 257-69, 2009.
- NIEMAN D. C.; WENTZ, L. M. The compelling link between physical activity and the body's defense system. **Journal of Sport and Health Science**, v. 8, n. 3, p.201-217, 2019.
- NIEMAN, D. C et al. Metabolic recovery from heavy exertion following banana compared to sugar beverage or water only ingestion: A randomized, crossover trial. **PloS one**, v. 13, n. 3, 2018.
- NIKOLICH-ZUGICH, J. The twilight of immunity: Emerging concepts in aging of the immune system review-article. **Nature Immunology**, v. 19, n. 1, p. 10-19, 2018.
- NORDEN, D. M; GODBOUT, J. P. Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, v. 39, n. 1, p. 19-34, 2013.

- ONYEMA, O. O. et al. Chemotherapy-induced changes and immunosenescence of CD8+ T-cells in patients with breast cancer. **Anticancer Research**, v. 35, n. 3, p. 1481-1489, 2015.
- ORTEGA RINCÓN, E et al. Phagocytic function in cyclists: correlation with catecholamines and cortisol. **Journal of applied physiology**, v. 91, n. 3, 2001.
- ORTEGA, E.; GÁLVEZ, I.; MARTÍN-CORDERO, L. Adrenergic Regulation of Macrophage-Mediated Innate/Inflammatory Responses in Obesity and Exercise in this Condition: Role of $\beta 2$ Adrenergic Receptors, **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets**, v. 19, n. 8, p. 1089-1099, 2019.
- PADRO, C. J.; SANDERS, M.V. Neuroendocrine regulation of inflammation. **Seminars in immunology**, v. 26, n. 5, p. 357-68, 2014.
- PANDA, A. et al. Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. **Journal Immunology**, v. 184, n. 5, p. 2518-27, 2010.
- PASCOE, A. R. et al. The effects of exercise on vaccination responses: a review of chronic and acute exercise interventions in humans. **Brain, behavior, and immunity**, v. 39, p. 33-41, 2014.
- PAVLOS, N. J.; FRIEDMAN, P. A. GPCR Signaling and Trafficking: The Long and Short of It. **Trends Endocrinology Metabolism**, v. 28, n. 3, p. 213-226, 2017.
- PAWELEC, G. et al. The conundrum of human immune system "senescence". **Mechanisms of ageing and development**, v. 192, p.111357, 2020.
- PAWELEC, G.; GOLDECK, D.; DERHOVANESSIAN, E. Inflammation, ageing and chronic disease. **Current Opinion Immunology**, v. 29, p. 23-28, 2014.
- PEDERSEN, B. K. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. **European journal of clinical investigation**, v. 47, n. 8, p. 600-611, 2017.
- PEDERSEN, B. K. Physical activity and muscle-brain crosstalk. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 7, p. 383-392, 2019.
- PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 25, Suppl.3, p. 1-72, 2015.
- PEREIRA JUNIOR, M. et al. 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**, v. 9, n. 56, p. 597-04, 2015.
- PERRY, V. H.; TEELING, J. Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration. **Seminars in Immunopathology**, v. 35, n. 5, p. 601-612, 2013.
- PHILIPPE, M. et al. Concentric and eccentric endurance exercise reverse hallmarks of T-cell senescence in pre-diabetic subjects. **Frontiers Physiology**, v. 10, n. 684, 2019.
- PICCA, A. et al. Fueling Inflamm-Aging through Mitochondrial Dysfunction: Mechanisms and Molecular Targets. **International journal of molecular sciences**, v. 18,n. 5, p. 933, 2017.
- PLACKETT, T. et al. Aging and innate immune cells. **Journal of leukocyte biology**, v. 76, n. 2, p. 291-9, 2004.
- PLOEGER, H. E. et al. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. **Exercise Immunology Review**, v.15, p. 6-41, 2009.
- PRATTICCHIZZO, F. et al. Inflammageing and metaflammation: The yin and yang of type 2 diabetes. **Ageing Research Reviews**, v. 41, p. 1-17, 2018.
- PRENDERVILLE, J. A. et al. Adding fuel to the fire: the impact of stress on the ageing brain. **Trends in Neurosciences**, v. 38, n. 1, p. 13-25, 2015.
- RADAK, Z. et al. Physical exercise, reactive oxygen species and neuroprotection. *Free Radic. Biology and Medicine*, v. 98, p. 187-196, 2016.

- REIS, A. S. L. S. et al. Efeitos da prática de atividade física no processo de imunossenescência: uma revisão narrativa. In: Fábio Ferreira de Carvalho Junior. (Org.). Ciências da saúde: desafios, perspectivas e possibilidades. 1 ed. Guarujá: **Editora Científica Digital**, v. 4, p. 126-142, 2022a.
- REIS, A. S. L. S. et al. Envelhecimento, imunossenescência e exercício físico: uma revisão narrativa. In: Thais Ranielle Souza de Oliveira; Octávio Barbosa Neto. (Org.). Ciências biológicas e da saúde: integrando saberes em diferentes contextos. 1ed.Guarujá-SP: **Editora Científica Digital**, 2022, v. 1, p. 153-169c.
- REIS, A. S. L. S. et al. Exercícios, Catecolaminas e Imunossenescência: uma revisão narrativa de literatura. In: José Martins Juliano Eustaquio; Octávio Barbosa Neto. (Org.). Medicina do Exercício e do Esporte: evidências científicas para uma abordagem multiprofissional. 1 ed. São Paulo: **Editora Científica Digital**, v. 1, p. 75-94, 2022b.
- RODRIGUES, L. P. et al. Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, v. 2021, n. 59, p. 9-21, 2021.
- RODRIGUEZ, I. J. et al. Immunosenescence Study of T Cells: A Systematic Review. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 604591, 2021.
- ROJAS VEGA, S. et al. Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. **Brain research**, v. 1121, n. 1, p. 59-65, 2006.
- ROLLAND-DEBORD, C. et al. Effects of non-fatiguing respiratory muscle loading induced by expiratory flow limitation during strenuous incremental cycle exercise on metabolic stress and circulating natural killer cells. **Pflugers Arch European Journal of Physiology**, v. 469, n. 12, p. 1533-1544, 2017.
- ROSA, T. S. et al. Sprint and endurance training in relation to redox balance, inflammatory status and biomarkers of aging in master athletes. **Nitric Oxide**, v.102, p. 42-51, 2020.
- ROSENSTIEL, P. et al. Systematic expression profiling of innate immune genes defines a complex pattern of immunosenescence in peripheral and intestinal leukocytes. **Genes & Immunity**, v. 9, n. 2, p. 103-114, 2008.
- SADIGHI AKHA, A. A. Aging and the immune system: An overview. **Journal of immunological methods**, v. 463, p. 21-26, 2018.
- SALIMANS, L. et al. Effect of resistance exercise on the immune cell function in humans: A systematic review. **Experimental Gerontology**, v.164, p.111822, 2022.
- SALMINEN, A.; KAARNIRANTA, K; KAUPPINEN, A. Immunosenescence: the potential role of myeloid-derived suppressor cells (MDSC) in age-related immune deficiency. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 76, n. 10, p. 1901-1918, 2019.
- SANTORO, A. et al. Inflammaging, hormesis and the rationale for anti-aging strategies. **Ageing Research Reviews**, v. 64, p. 101142, 2020.
- SANTORO, A.; BIENTINESI, E; MONTI, D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity?. **Ageing Research Reviews**, v. 71, p. 101422, 2021.
- SARDI, F. et al. Alzheimer's disease, autoimmunity and inflammation. The good, the bad and the ugly. **Autoimmunity Reviews**, v. 11, n. 2, p. 149-153, 2011.
- SCHEIERMANN, C. et al. Adrenergic nerves govern circadian leukocyte recruitment to tissues. **Immunity**, v. 37, n. 2, p. 290-301, 2012.
- SCHIMIDT, T. C. G.; SILVA, M. J. P. The perception and understanding of health professionals and undergraduate students regarding aging and the elderly. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 46, n. 3, p. 609-614, 2012.
- SCHOENFELD, B. J. et al. Effects of Resistance Training Frequency on Measures of Muscle Hypertrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports medicine**, v. 46, n.11, p. 1689-1697, 2016.

- SELLAMI, M. et al. The Effect of Exercise on Glucoregulatory Hormones: A Countermeasure to Human Aging: Insights from a Comprehensive Review of the Literature. **Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 10, p. 1709, 2019.
- SELLAMI, M.; et al. Effects of Acute and Chronic Exercise on Immunological Parameters in the Elderly Aged: Can Physical Activity Counteract the Effects of Aging?. **Frontiers in Immunology**, n. 9, p. 2187, 2018.
- SELYE, H. The Stress of Life. **McGraw-Hill Book Co**, New York, 1978.
- SERRANO, A. L. et al. Interleukin-6 is an essential regulator of satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. **Cell metabolism**, v. 7, n. 1, p. 33-44, 2008.
- SEVERINSEN, M. C. K.; PEDERSEN, B. K. Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. **Endocrine Reviews**, v. 41, p. 594-609, 2020.
- SHEHATA HM; HOEBE, K.; CHOUGNET, C. A. The aged nonhematopoietic environment impairs natural killer cell maturation and function. **Aging Cell**, v. 14, n. 2, p. 191-199, 2015.
- SHI, C.; PAMER, E.G. Monocyte recruitment during infection and inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 11, p. 762-774, 2011.
- SHINKAI, S. et al. Physical activity and immune senescence in men. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 27, n. 11, p.1516-26, 1995.
- SIERRA, F. The Emergence of Geroscience as an Interdisciplinary Approach to the Enhancement of Health Span and Life Span. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 6, n. 4, 2016.
- SIMPSON, R. J. Aging, persistent viral infections, and immunosenescence: can exercise “make space”? **Exercise Sport Sciences Reviews**, v. 39, n. 1, p. 23–33, 2011.
- SIMPSON, R. J. et al. Exercise and adrenergic regulation of immunity. **Brain, Behavior, Immunity**, v. 97, p. 303-318, 2021.
- SIMPSON, R. J. et al. Exercise and the aging immune system. **Ageing research reviews**, v. 11, n. 3, 2012.
- SIMPSON, R. J. et al. Exercise and the Regulation of Immune Functions. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, v.135, p.355-80, 2015.
- SIMPSON, R. J. et al. Exercise and the Regulation of Immune Functions. **Progress in molecular biology and translational science**, v. 135 p.355-80, 2015.
- SIMPSON, R. J. et al. Senescent T-lymphocytes are mobilised into the peripheral blood compartment in young and older humans after exhaustive exercise. **Brain, behavior and immunity**, v. 22, n. 4, p. 544-51, 2008.
- SIMPSON, R. J. et al. The effects of intensive, moderate and downhill treadmill running on human blood lymphocytes expressing the adhesion/activation molecules CD54 (ICAM-1), CD18 (beta2 integrin) and CD53. **European journal of applied physiology**, v. 97,1 p. 109-21, 2006.
- SMITH, V. et al. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. **British Medical Journal Medical Research Methodology**, v.11, n. 1 p.15, 2011.
- SPIELMANN, G. et al. Aerobic fitness is associated with lower proportions of senescent blood T-cells in man. **Brain, behavior, immunity**, v. 25, n. 8, p.1521-9, 2011.
- STEINMAN, L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems. **Nature immunology**, v. 5, n. 6, p. 575-81, 2004.
- STOJIC-VUKANICZ, B. B. et. al. Aging affects AO rat splenic conventional dendritic cell subset composition, cytokine synthesis and T-helper polarizing capacity. **Biogerontology**, v. 14, n. 4, p. 443-459, 2013.
- STORLIEN, L.; OAKES, N. D.; KELLEY, D.E. Metabolic flexibility. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 63, p. 363–368, 2004.

- STRAIT, J. B.; LAKATTA, G. E. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. **Heart failure clinics**, v. 8, n.1, p.143-64, 2012.
- SUMMERS, C. et al. Neutrophil kinetics in health and disease. **Trends in Immunology**, v. 31, n. 8, p. 318-324, 2010.
- SUZUKI, K. et al. Characterization and modulation of systemic inflammatory response to exhaustive exercise in relation to oxidative stress. **Antioxidants Basel**, v. 9, n. 5, p. 401, 2020.
- TONG, G et al. Effects of psycho-behavioral interventions on immune functioning in cancer patients: a systematic review. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 140, n.1, p.15-33, 2014.
- TORRES, K. C. L et al. Imunossenescência. **Geriatrics and Gerontology**, v. 5, n. 3, p. 163-169, 2011.
- TSCHAKERT, G. et al. Exercise duration: Independent effects on acute physiologic responses and the need for an individualized prescription. **Physiological reports**, v. 10, n. 3, 2022.
- TURNER, J. E. et al. Intensive exercise does not preferentially mobilize skin-homing T cells and NK cells. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 48, n. 7, p. 1285-1293, 2016.
- TURNER, J. E.; BRUM, P. C. Does Regular Exercise Counter T Cell Immunosenescence Reducing the Risk of Developing Cancer and Promoting Successful Treatment of Malignancies? **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p.4234765, 2017.
- TURNER, J. Is immunosenescence influenced by our lifetime "dose" of exercise?. **Biogerontology**, v.17, n.3, p. 581-602, 2016.
- TUTTLE, C. S. L. et al. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. **Ageing research reviews**, v. 64, p.101185, 2020.
- UHL, B, et al. Aged neutrophils contribute to the first line of defense in the acute inflammatory response. **Blood**, v.128 n.19, p. 2327-2337, 2016.
- VALACCHI, G. et al. OxInflammation: From Subclinical Condition to Pathological Biomarker. **Frontiers in physiology**, v. 9, p. 858, 2018.
- VAN DER GEEST, K. S. M. et al. Changes in peripheral immune cell numbers and functions in octogenarian walkers—an acute exercise study. **Immunity & ageing**, v. 14, n. 1, p. 1-13, 2017.
- VAN DEURSEN, J. M. The role of senescent cells in ageing. **Nature**, v. 509, n. 7501, p. 439-446, 2014.
- VEDHARA, K. et al. Chronic stress in elderly carers of dementia patients and antibody response to influenza vaccination. **Lancet**, v. 353, p. 627-63, 1999.
- VENTURA, M. T. et al. Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation. **Clinical and Molecular Allergy**, v. 15, n. 1, p. 1-8, 2017.
- VIANA, J. L. et al. Evidence for anti-inflammatory effects of exercise in CKD. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 25, n. 9, p. 2121-30, 2014.
- VIRU, A; VIRU, M. Biochemical Monitoring of Sport Training. Champaign, IL: **Human Kinetics**, v. 32, p. 181-199, 2001.
- VISENTINI, M. et al. Telomere-dependent replicative senescence of B and T cells from patients with type 1a common variable immunodeficiency. **European Journal of Immunology**, v. 41, n. 3, p. 854-862, 2011.
- VIVIER, E et al. Functions of natural killer cells. **Nature Immunology**, v. 9, n. 5, p. 503-510, 2008.
- VON AH MORANO, A. E. et al. The role of glucose homeostasis on immune function in response to exercise: The impact of low or higher energetic conditions. **Journal of Cellular Physiology**, v. 235, n. 4, p. 3169-3188, 2020.

- WALFORD, R. The immunologic theory of aging. **The Gerontologist**, v. 4, n. 4, p.195-197, 1964.
- WEDELL-NEERGAARD, A. S. et al. Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. **Cell metabolism**, v. 29, n. 4, p. 844-855, 2019.
- WEISKOPF, U. M. D.; WEINBERGER, B.; GRUBECK-LOEBENSTEIN, B. The aging of the immune system. **Transplant International**, v. 22, p.1041-1050, 2009.
- WHALEN, M. M.; BANKHURST, A. D. Effects of beta-adrenergic receptor activation, cholera toxin and forskolin on human natural killer cell function. **The Biochemical journal**, v. 272, n. 2 p. 327-31, 1990.
- WHITE, R. E. et al. cAMP-dependent vasodilators cross-activate the cGMP-dependent protein kinase to stimulate BK(Ca) channel activity in coronary artery smooth muscle cells. **Circulation research**, v. 86, n. 8 p. 897-905, 2000.
- WITARD, O. C. et al. High-intensity training reduces CD8+ T-cell redistribution in response to exercise. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 44, n. 9, p. 1689-97, 2012.
- WONG, C.; GOLDSTEIN, D. R. Impact of aging on antigen presentation cell function of dendritic cells. **Current Opinion Immunology**, v. 25, n. 4, p. 535-41, 2013.
- XU, W. et al. The untwining of immunosenescence and aging. **Seminars in Immunopathology**, v. 42, p. 559–572, 2020.
- YANG, Q.; SHU, H. Deciphering the pathways to antiviral innate immunity and inflammation. **Advances in immunology**, v. 145, p. 1-36, 2020.
- YANG, W. et al. A Meta-Analysis of the Influence on Inflammatory Factors in Type 2 Diabetes among Middle-Aged and Elderly Patients by Various Exercise Modalities. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 3, p.1783, 2023.
- ZHAO, Y.; SHAO, Q.; PENG, G. Exhaustion and senescence: two crucial dysfunctional states of T cells in the tumor microenvironment. **Cellular & molecular immunology**, v. 17, n. 1, p. 27-35, 2020.
- ZHENG, G. et al. Effect of Aerobic Exercise on Inflammatory Markers in Healthy Middle-Aged and Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 26, n.11, p. 98, 2019.
- ZHOU, D.; BORSA, M.; SIMON, A. K. Hallmarks and detection techniques of cellular senescence and cellular ageing in immune cells. **Aging Cell**, v. 20, n. 2, p.13316, 2021.
- ZOUHAL, H. et al. Catecholamines and the effects of exercise, training and gender. **Sports Medicine**, v. 5, p. 401-23, 2008.

2 RESPOSTA DA IL-6 AO EXERCÍCIO AERÓBICO NA IMUNOSSENESCÊNCIA: UMA REVISÃO NARRATIVA⁴

RESUMO

Introdução: A Interleucina 6 (IL-6) age como intensificador de fatores deletérios relacionados ao envelhecimento e a estados patológicos, como inflamação crônica e estresse oxidativo. Quando induzida pelo exercício físico, torna-se um mecanismo pró-regenerativo hábil e defensivo a estressores, com atuações horméticas e pleiotrópicas. Logo, a IL-6 exerce funções complexas e antagônicas com atuações anti-inflamatórias e pró-inflamatórias a depender da intensidade, constância e tipo da estimulação. **Objetivo:** Revisar com praticidade e consistência, respostas da IL-6 a intervenção de exercícios aeróbicos no processo de imunossenescência. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, disponível na base de dados eletrônica *PubMed* e portal de periódicos CAPES, com ênfase em revisões sistemáticas com ou sem meta-análises. **Resultados:** Foram consultados 43 artigos, com 16 elegíveis, sendo 11 revisões sistemáticas, 4 estudos com desenho experimental e 1 ensaio clínico randomizado. O ano de publicação dos estudos variou de 2013 a 2023. A maioria da amostra foi de adultos/meia-idade e idosos, do sexo feminino. Destacaram-se as modalidades de corrida, ciclismo, natação, ioga e tai chi chuan. O período de intervenção mais proeminente foi 12 semanas. O método de análise dos marcadores quando citados foram citometria de fluxo e Elisa. **Discussão:** Expressivas evidências confirmam a associação da intervenção regular de exercícios físicos, especificamente os aeróbicos, com a melhora das respostas imunitárias e marcadores inflamatórios presentes no processo de senescência celular, associados ao envelhecimento. **Conclusão:** Evidências científicas indicam a prática habitual de exercícios aeróbicos, como estratégia mais apropriada para modular respostas imunitárias e marcadores pró-inflamatórios (IL-6, TNF- α , e PCR), relacionados a imunossenescência.

Palavras-chave: Exercício Físico. Receptores de Interleucina-6. Imunossenescência. Sistema Imunitário. Revisão.

⁴ O artigo foi submetido a Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do exercício - RBPFE (http://www.rbpfe.com.br/index.php/rbpfe).

IL-6 RESPONSE TO AEROBIC EXERCISE IN IMMUNOSENESCENCE: A NARRATIVE REVIEW

ABSTRACT

Background: Interleukin 6 (IL-6) acts as an intensifier of deleterious factors related to aging and disease states, such as chronic inflammation and oxidative stress. When induced by physical exercise, it becomes a skillful pro-regenerative and defensive mechanism against stressors, with hormetic and pleiotropic actions. Therefore, IL-6 exerts complex and antagonistic functions with anti-inflammatory and pro-inflammatory actions depending on the intensity, constancy and type of stimulation. **Aim:** To review, with practicality and consistency, IL-6 responses to the intervention of aerobic exercises in the immunosenescence process. **Materials and Methods:** This is a narrative literature review, available on the PubMed electronic database and the CAPES journal portal, with emphasis on systematic reviews with or without meta-analyses. **Results:** 43 articles were consulted, with 16 eligible, 11 systematic reviews, 4 studies with experimental design and 1 randomized clinical trial. The year of publication of the studies ranged from 2013 to 2023. Most of the sample was adult/middle-aged and elderly, female. The modalities of running, cycling, swimming, yoga and tai chi chuan stood out. The most prominent intervention period was 12 weeks. The method of analysis of the markers when mentioned was flow cytometry and Elisa. **Discussion:** Significant evidence confirms the association of regular physical exercise intervention, specifically aerobic exercises, with the improvement of immune responses and inflammatory markers present in the process of cellular senescence, associated with aging. **Conclusion:** Scientific evidence indicates the regular practice of aerobic exercises as the most appropriate strategy to modulate immune responses and pro-inflammatory markers (IL-6, TNF- α , and CRP) related to immunosenescence.

Keywords: Exercise. Interleukin-6 Receptors. Immunosenescence. Immune System. Review.

2.1 Introdução

O processo de envelhecimento está relacionado a mudanças e diminuição acentuada nas respostas imunitárias (Imunossenescência), seguidas de alterações celulares e modificações da rede de citocinas (Kennedy et al., 2014; BARBÉ-TUANA et al., 2020; SANTORO, BIENTINESI, MONTI, 2021).

Enquanto existe um aumento expressivo de duas até quatro vezes na proporção de citocinas, proteases e quimiocinas circulantes, como Interleucina 6 (IL-6), Fatores de Necrose Tumoral Alfa (TNF α) e Proteína C Reativa (PCR), ocorre uma pequena diminuição de IL-2 (MORRISETTE et al., 2014; BRAUER et al., 2021).

Essa atividade geral da rede inflamatória relacionado à idade (*Inflammaging*) é caracterizada por marcadores pró-inflamatórios e associada a adicionais riscos como disfunção mitocondrial, instabilidade genômica, obesidade, diabetes mellitus, aterosclerose dentre outras doenças crônicas (BEKTAS et al., 2017; FRANCESCHI et al., 2018; REIS et al., 2022a). Para mais, condições hiper-inflamatórias associadas ao envelhecimento estão intimamente correlacionadas a um estilo de vida sedentário (*inflamm-inactivity*) (FLYNN et al., 2019).

A inflamação decorrente do excesso energético (*meta-inflammaging*) também compartilha de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8, TNF α) apresentando excitação permanente do sistema imunitário, concentração de células senescentes, modificações epigenéticas e desequilíbrio na flora intestinal (SANTORO et al., 2020).

Desta forma, a expansão de um ambiente pró-inflamatório devido ao aumento nos estados de autoimunidade e inflamação, junto a acentuação da deficiência imunitária, expressam o conflituoso paradoxo implicado no organismo com o decorrer do tempo (SARDI et al., 2011; REIS et al., 2022b).

Entretanto, na perspectiva biológica evolutiva, as alterações imunitárias também podem ser vistas como forma de adaptabilidade ou reorganização, para além de exclusivamente nocivas (FRANCESCHI et al., 2018; FULOP, 2020), já que a associação entre uma refinada resposta inflamatória, com uma eficiente rede anti-inflamatória, é imprescindível para o sucesso do envelhecimento e da longevidade (SANTORO; BIENTINESI; MONTI, 2021; BRAUER et al., 2021).

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica caracterizada por múltiplas ações em processos considerados fundamentais como respostas imunológicas, inflamação, hematopoiese, metabolismo ósseo, progressão embrionária, dentre outros (HIRANO, 2021; ZHOU, BORSA, SIMON, 2021). Essa exerce funções complexas e antagônicas (hormese) com atuações tanto

anti-inflamatórias, quando pró-inflamatórias a depender da intensidade, constância e tipo da estimulação (FUSTER, 2014; SANTORO et al., 2020; FORCINA, FRANCESCHI, MUSARÒ, 2022).

Por agir como intensificador de fatores deletérios relacionados ao envelhecimento e a estados patológicos, como inflamação crônica e estresse oxidativo, a IL-6 pode traduzir-se como uma “*Gerokine*”, agente das alterações do processo de envelhecimento fisiológico para enfermidades associadas à idade (AKBARALY et al., 2013; JERGOVIC et al., 2020; SAYED et al., 2021).

A permanência excessiva dos níveis fisiológicos de IL-6 sérico pode incitar atrofia muscular por numerosos meios de desgastes: a) estimulação da via catabólica de degradação proteica; b) instigação de alterações na composição do tipo de fibra (lenta para rápida); c) potencialização do estabelecimento de estados pró-oxidantes, capaz de afetar especificamente fibras de contração rápida, com baixa defesa antioxidante; d) redução da expressão de antioxidantes, com esgotamento das fibras de oxidação lenta, sujeitas a níveis elevados de espécies reativas do oxigênio, mediante metabolismo oxidativo (PELOSI et al., 2021; FORCINA, FRANCESCHI, MUSARÒ, 2022). Portanto, a correlação entre os níveis de IL-6 e síndromes relacionadas ao envelhecimento podem implicar também na compreensão diagnóstica, prevenção e tratamentos de doenças em idades avançadas e consequentemente reduzir o risco de mortalidade (JERGOVIC et al., 2020; RACHIM et al., 2020; REIS et al., 2022c).

Em contrapartida, a IL-6 liberada pela contração dos músculos esqueléticos (miocina/exercina), durante o exercício físico, é conhecida por agir em diversos mecanismos imunológicos como: regulação da diferenciação de macrófagos e células B; produção de imunoglobulina G e antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra) por monócitos e macrófagos; alterações assertivas na composição do pool de células T periféricas; e indução da polarização de macrófagos M2 dependentes de IL-4, via indução da expressão de IL-4R, em estados inflamatórios e dupla ação na polarização Th1/Th2 (CAO DINH et al. 2017; GARBERS et al., 2018; DUGGAL et al. 2019; SEVERINSEN, PEDERSEN, 2020; MATHOT et al., 2021).

Desta forma, a IL-6 induzida pelo exercício físico, transcende o papel de moderador pró-inflamatório, configurando-se igualmente a um mecanismo pró-regenerativo hábil e defensivo a estressores, com atuações horméticas e pleiotrópicas (FORCINA, FRANCESCHI, MUSARÒ, 2022). Ademais, a IL-6 (miocina) opera de modo endócrino, elevando a geração

hepática de glicólise e lipólise no tecido adiposo e ajustando a homeostase tecidual (SEVERINSEN, PEDERSEN, 2020; HACKNEY, 2020; CHOW et al., 2022).

A prática regular de exercícios físicos está associada a níveis circulantes diminutos de biomarcadores pró-inflamatórios como a IL-6, em população jovem e idosa (DUGGAL et al., 2019; FORCINA, FRANCESCHI, MUSARÒ, 2022). Estudos recentes ratificam os efeitos positivos dos exercícios, no aperfeiçoamento da homeostasia, tais como diminuição dos níveis inflamatórios, regulação de respostas imunitárias e a expectativa de retardar o prelúdio da imunossenescência (NIEMAN, WENTZ, 2019; RODRIGUES et al., 2021; FANG et al., 2023).

O exercício físico, do tipo aeróbico de intensidade moderada e frequência constante, vem sendo apontado como estimulador de elevações agudas de IL-6 com efeitos anti-inflamatórios diretos, apto a otimizar os mecanismos glicolítico e lipolítico (CASUSO; HUERTAS, 2021; MATHOT et al., 2021). Esse, também é visto por impulsionador expressivas proporções de células T auxiliares, gerando alterações efetivas em subconjuntos de células T *Naïve* e de memória, o que incidi na redução de células senescentes ao longo do tempo (CASUSO; HUERTAS, 2021; MATHOT et al., 2021; BRAUER et al., 2021; SIMPSON et al., 2021).

Neste sentido, o diálogo, a reflexão e o aprofundamento crítico em estudos científicos, objetivando revisar com praticidade e consistência, as respostas da IL-6 a intervenção de exercício físico aeróbico no processo de imunossenescência, são condutoras investigativas do presente trabalho.

2.2 Materiais e Método

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura acessada na base de dados eletrônica *PubMed* e portal de periódicos CAPES, com destaque para revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, que analisaram a resposta da IL-6 à intervenção de exercícios aeróbicos no processo de imunossenescência. Os termos *Medical Subject Headings - MeSH*: “*Exercise*”, “*Cellular Senescence*”, “*Cytokines*”, “*Inflammation*”, “*Aging*” e suas variações, bem como

os operadores booleanos *AND* e *OR* foram utilizados para impulsionar a recuperação do arcabouço teórico pertinente ao tema.

Foram incluídos artigos originais, publicados na língua inglesa, sem restrição temporal, que abordaram a interação da IL-6 e a prática de exercícios aeróbicos na imunossenescência celular em humanos, independente de sexo e idade.

Estudos sem avaliação de exercícios físicos aeróbicos e com inserção de modelos animais, foram excluídos. Os dados extraídos foram corretamente sintetizados e expostos à discussão.

2.3 Resultados

Após análise do título, resumo e objetivos de 43 artigos consultados por intermédio da base de dados *PubMed* e portal de periódicos CAPES sem o uso de filtros, respeitando os critérios prévios de inclusão, foram considerados elegíveis, para esta revisão de literatura, mediante leitura completa, 16 estudos, sendo 11 revisões sistemáticas, quatro estudos com desenho experimental e 1 ensaio clínico randomizado. O ano de publicação dos estudos variou de 2013 a 2023. Os países de origem referente as publicações foram Brasil, Estados Unidos, Arábia Saudita, China, Polônia, Bélgica e Alemanha.

A maioria da amostra disponibilizada foi de adultos/meia-idade e idosos, do sexo feminino. As modalidades de exercícios aeróbicos mais abordadas foram, corrida, ciclismo, natação, ioga e tai chi chuan. O período de intervenção mais proeminente foram 12 semanas. O método de análise dos marcadores quando citados foram, citometria de fluxo e Elisa.

2.4 Discussão

Esta revisão narrativa de literatura buscou revisar as respostas da IL-6 a intervenção de exercícios aeróbicos no contexto da senescência imunitária.

Em uma revisão sistemática, com 51 ensaios clínicos, foi observado o decréscimo do percentual de IL-6 e a elevação dos níveis séricos de IL-10 e TNF- α , em intervenções agudas e crônicas de exercícios aeróbicos, na modalidade corrida, com amostra formada por 1.421 atletas e não atletas, de maioria masculina, com média de 39,16 anos, (BARROS et al., 2017).

Similarmente, um estudo com desenho experimental, também confirmou que diversas vias biológicas de sinalização, como mediadas por citocinas (IL6, IL8 e IL1B), intracelular (IL5RA, IL6 e IL8), comunicação celular (interleucina 2 receptores beta (IL-2RB), fator estimulador de colônia 2 (CSF2) e receptor tipo 1 da interleucina 1 (IL1R1) foram alteradas

devido a sessões agudas de exercício aeróbico, na modalidade de ciclismo (KIMSA et al., 2014).

Foi demonstrado por 11 ensaios clínicos randomizados, através de uma revisão sistemática, com um total de 1.250 participantes, adultos e idosos saudáveis, sendo a maior parte composta pelo sexo feminino, efeito significativo na redução de IL-6, PCR e TNF- α , sob a intervenção de exercícios aeróbicos, de intensidade moderada, na modalidade de caminhada em esteira, step e tai chi chuan, duração de 2 a 12 meses, quando comparado ao controle sem prática de exercícios (ZHENG et al., 2019).

No entanto, mesmo sendo identificado uma sensível redução de PCR e TNF, em 26 ensaios clínicos randomizados, via revisão sistemática, com amostra de 1.190 participantes de maioria do sexo feminino, com média de 54,37 anos, sobreviventes de câncer, não foi possível confirmar mudanças nos níveis séricos de IL-6, IL-8, IL-1 β e INF- γ , mediante a prática de exercícios aeróbicos, resistidos, combinados e em modalidades específicas como ioga e tai chi chuan (KHOSRAVI et al., 2019).

De igual modo, não foi constatado efeitos combinados de IL-6, CD8+ e TNF-a, por exercício físicos aeróbicos, na modalidade de caminhada, ioga, tai chi chuan e qigong, em 76 ensaios clínicos randomizados, analisados em uma revisão sistemática, com população adulta e idosa, sob diagnóstico de câncer, apesar do reconhecimento de discretas variações de IL-2, NKCA e CD4+/CD8+ (TONG et al., 2013).

Em 10 ensaios clínicos randomizados, três estudos com desenhos quase experimental e dois com experimental, reunidos em uma revisão sistemática, com amostra de 937 participantes, de maioria feminina, com média de 48,54 anos e diagnóstico de câncer, submetidas a exercícios aeróbicos, na modalidade de ioga, também não foi passível a identificação de efeitos expressivos para IL-6, TNF-a e PCR, mesmo sendo observado sensível diminuição em aspectos inflamatórios (DJALILOVA et al., 2019).

Em compensação, detectou-se atenuação de IL-6, TNF- α e células T senescentes e efetoras de memória, mediante a prática regular de exercícios aeróbicos, na modalidade de bicicleta ergométrica, corrida em esteira, caminhada e natação, em sete ensaios clínicos randomizados, em uma revisão sistemática, com 440 participantes adultos e idosos, sendo a maioria da amostra identificada de sedentários, atletas e não atletas, do sexo feminino (BRAUER et al., 2021).

Igualmente, foi observado em 11 ensaios clínicos randomizados, por intermédio de uma revisão sistemática, com amostra composta por maioria feminina e média 66,27 anos, sob condições crônicas inflamatórias e saudáveis, a diminuição dos níveis de IL-6, TNF- α e PCR,

em população idosa saudável, mediante a intervenção de exercícios aeróbicos, em modalidades como ciclismo e corrida, quando comparados a idosos com doenças crônicas (BAUTMANS et al., 2021).

Constatou-se a diminuição significativa dos marcadores inflamatórios IL-6, TNF- α e PCR, após dez semanas de exercícios aeróbicos, com atenção para as modalidades de ciclismo e caminhada, em população idosa, do sexo feminino, com média de 67,37 anos, sob diagnóstico de câncer, hipertensão arterial e doença pulmonar obstrutiva crônica, por seis ensaios clínicos randomizados, via revisão sistemática (LIBERMAN et al., 2017).

Do mesmo modo, em seis ensaios clínicos controlados, exibidos por revisão sistemática, identificou-se que os níveis de IL-6 e PCR diminuíram após a prática regular de exercícios aeróbicos, na modalidade de corrida em esteira e caminhada, com frequência média de 28 semanas, em amostra composta por 451 participantes idosos, quando comparados com o grupo controle, sem exercícios (MONTEIRO JUNIOR et al., 2017).

Um estudo com desenho experimental, também confirmou que diversas vias biológicas de sinalização, como mediadas por citocinas (IL6, IL8 e IL1B), intracelular (IL5RA, IL6 e IL8), comunicação celular (interleucina 2 receptor beta (IL-2RB), fator estimulador de colônia 2 (CSF2) e receptor tipo 1 da interleucina 1 (IL1R1) foram alteradas devido a sessões agudas de exercício aeróbico, na modalidade de ciclismo. (KIMSA et al., 2014).

De modo igual, em estudo experimental e randomizado, com amostra formada por 60 idosas consideradas sedentárias, foi demonstrado que os valores médios de IL-6, TNF- α e relação CD4/CD8 diminuíram significativamente, enquanto os valores médios da contagem de células T CD3+, CD4+ e CD8+ e IL-10 aumentaram significativamente, em praticantes de exercícios aeróbicos, na modalidade de corrida em esteira, quando comparadas a praticantes de exercícios resistidos, na modalidade de musculação, frente a 6 meses de intervenção (ABD EL-KADER et al., 2018).

Em outro estudo experimental foi demonstrado que atletas master de corrida, a longo prazo, tem níveis menores de sTNF-RI, IL-6, sIL6R e mais elevados de IL-10, relação IL-10/TNF- α e IL-10 relação /IL-6, do que os controles de meia-idade fisicamente ativos, mas não atleta. Esse ainda observou que atletas em competições de corrida mais longas (*Endurance*) apresentaram níveis maiores de sTNF-RI, IL-6 e IL-15 quando comparados a atletas em corrida de curta duração (*Sprint*), os quais apresentaram níveis maiores de IL-10, razão IL-10/TNF- α e

IL-10/IL 6 comparados aos atletas em corrida de longa duração (*Endurance*) (ROSA et al., 2020).

Da mesma forma, foi confirmado a diminuição dos níveis de IL-6 e PCR em amostra de 449 idosos, considerados atletas masters, na modalidade de corrida e natação, de ambos os sexos, em 11 estudos observacionais, através de revisão sistemática, quando comparados a atletas fisicamente inativos e não atletas sedentários (AGUIAR et al., 2021).

Também foi observado em um ensaio clínico randomizado, com amostra de 24 participantes do sexo feminino, de meia-idade e idosa, na pós-menopausa com sobrepeso ou obesidade, praticantes de exercício intervalado de alta intensidade (HIIT), 3 sessões/semana, durante 3 meses, que as alterações nas células T CD4 e T CD4 virgens, estava correlacionada de forma negativa com variações na IL-6 e na osteonectina, quando comparados a praticantes de exercício aeróbico contínuo de moderada intensidade (NIEMIRO et al., 2022).

Em 18 ensaios clínicos randomizados, mencionados em uma revisão sistemática, com amostra de 853 pessoas, de ambos os sexos, de meia-idade e idosos, sob diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, com intervenções de exercícios do tipo aeróbico, resistido, combinados e exercício intervalado de alta intensidade (HIIT), duração de 3 semanas a 12 meses, constatou-se que todos os quatro tipos de exercício mostraram reduções significativas nos níveis de IL-6, IL-10, PCR e TNF- α . Porém, os exercícios aeróbicos e os combinados obtiveram resultados melhores, quando comparados aos resistidos e ao HIIT, na IL-6 e IL-10, e o HIIT logrou maior efeito na diminuição de TNF- α (YANG et al., 2023).

Identificou-se em um estudo experimental randomizado, por amostra de 100 participantes, maioria masculina de meia-idade, com diabetes mellitus tipo 2, praticantes de exercício aeróbico em esteira, com frequência semanal de três vezes, durante 3 meses, a diminuição significativa dos níveis de IL-6, TNF- α , leptina, molécula de adesão intercelular (ICAM-1), molécula de adesão celular vascular (VCAM -1), E-selectina e atividade do inibidor-1 do ativador do plasminogênio (atividade do PAI-1), bem como o aumento significativo de adiponectina (ABD EL-KADER et al., 2020).

Neste sentido, e diante aos achados referente as interações do exercício físico aeróbico e a IL-6 como marcador da senescência imunológica, constatou-se que a maioria dos estudos analisados sinalizam efeito estatisticamente significativo na diminuição dos marcadores pró-

inflamatórios IL-6, TNF- α , e PCR mediante intervenção regular de exercícios físicos, do tipo aeróbico.

2.5 Conclusão

Evidências científicas indicam que a prática habitual de exercícios físicos, de natureza aeróbica, é uma estratégia eficiente para modulação de respostas imunitárias e marcadores pró-inflamatórios como IL-6, TNF- α , e PCR, decorrentes de alterações fisiológicas associadas à idade.

Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses ao conteúdo deste estudo.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, pela bolsa no Programa de Pós-Graduação em Educação Física (Mestrado associado) da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia e Universidade Estadual de Santa Cruz (PPGEF/UESB/UESC).

Referências

- ABD EL-KADER, S. M. et al. Weight reduction ameliorates inflammatory cytokines, adipocytokines and endothelial dysfunction biomarkers among saudi patients with type 2 diabetes. **African Health Sciences**, n. 3, p.1329-1336, 2020.
- ABD EL-KADER, S. M.; AL-SHREEF, F. M. Inflammatory cytokines and immune system modulation by aerobic versus resisted exercise training for elderly. **African Health Sciences**, v. 18, n. 1, p. 120-131, 2018.
- AGUIAR, S. S. et al. Master athletes have longer telomeres than age-matched non-athletes. A systematic review, meta-analysis and discussion of possible mechanisms. **Experimental Gerontology**, v.146, p.111212, 2021.
- AKBARALY, T. N. et al. Chronic inflammation as a determinant of future aging phenotypes. **Canadian Medical Association Journal**, v. 5, n.185, p.763-70, 2013.
- BARB'E-TUANA, F. et al. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. **Seminars in Immunopathology**, v. 42, n. 5, p. 545-557, 2020.
- BARROS, E. S. Acute and Chronic Effects of Endurance Running on Inflammatory Markers: A Systematic Review. **Frontiers in Physiology**, n. 8, p. 779, 2017.
- BAUTMANS, I, et al. The effects of exercise interventions on the inflammatory profile of older adults: A systematic review of the recent literature. **Experimental Gerontology**, n.146, p.111236, 2021.
- BEKTAS A, et al. Human T cell immunosenescence and inflammation in aging. **Journal of Leukocyte Biology**, v.102, n. 4, p. 977-988, 2017.
- BRAUER, L. et al. The Effects of Physical Activity on the Aging of Circulating Immune Cells in Humans: A Systematic Review. **Immuno**, v. 10,11 2974, p. 132–159, 2021.
- CAO DINH, H. et al. Effects of physical exercise on markers of cellular Immunosenescence: a systematic review. **Calcified Tissue International**, v .100, n. 2, p. 193–215, 2017.

- CASUSO, R.A, HUERTAS, J. R. Mitochondrial Functionality in Inflammatory Pathology-Modulatory Role of Physical Activity. **Life (Basel)**, v. 11, n. 1 p. 61, 2021.
- CHOW, L. S et al. Exerkines in health, resilience and disease. **Nature reviews Endocrinology**, v. 18, n. 5, p. 273-289, 2022.
- DJALILOVA, D. M. et al. Impact of Yoga on Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review. **Biological Research For Nursing**, v. 2, p.198-209, 2019.
- DUGGAL, N. A. et al. Can physical activity ameliorate immunosenescence and thereby reduce age-related multi-morbidity? **Nature reviews. Immunology**, v. 19, n. 9, p. 563-572, 2019.
- FANG, P. et al. Adipose-Muscle crosstalk in age-related metabolic disorders: The emerging roles of adipo-myokines. **Ageing Research Reviews**, v. 84, n.101829, 2023.
- FERRANDI, P. J. et al. Acute high-intensity interval exercise induces comparable levels of circulating cell-free DNA and Interleukin-6 in obese and normal-weight individuals. **Life sciences**, v. 202, p.161-166, 2018.
- FLYNN, M. G. et al. Elevated Inflammatory Status and Increased Risk of Chronic Disease in Chronological Aging: Inflamm-aging or Inflamm-inactivity? **Aging and disease**, v. 10, n.1, p. 147-156, 2019.
- FORCINA, L; FRANCESCHI, C; MUSARÒ, A. The hormetic and hermetic role of IL-6. **Ageing Research Reviews**, v.38, n.101697.
- FRANCESCHI, C. et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 10, p. 576–590, 2018.
- FULOP, T et al. Immunosenescence is both functional/adaptive and dysfunctional/maladaptive. **Seminars in Immunopathology**, v. 42, n. 5, p. 521-536, 2020.
- FUSTER, J. J; WALSH, K. The good, the bad, and the ugly of interleukin-6 signaling. **The EMBO Journal**, v. 33, n.13, p.1425-7, 2014.
- GABAY C. Interleukin-6 and chronic inflammation. **The Arthritis Research e Therapy**, v. 2006, n. 8 Suppl 2, p.3, 2006.
- GARBERS, C. et al. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. **Nature Reviews Drug Discovery**, v.6, p.395-412, 2018.
- HIRANO, T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. **International Immunology**, v. 33, n. 3, p.127-148, 2021.
- JERGOVIC, M. et al. The role of Interleukin-6 in age-related frailty syndrome. **The Journal of Immunology**, v. 204 (1-Supplement), p. 59-17, 2020.
- KENNEDY, B. K. et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. **Cell**, v. 6, n.159, p.709-13, 2014.
- KHOSRAVI, N. et al. Exercise training, circulating cytokine levels and immune function in cancer survivors: A meta-analysis. **Brain, Behavior, and Immunity**, v.81, p. 92-104, 2019.
- KIMSA, M. C. et al. Differential expression of inflammation-related genes after intense exercise. **Prague Medical Report**, v.115, n. 1, p. 24-32, 2014.
- LIBERMAN, K et al. The effects of exercise on muscle strength, body composition, physical functioning and the inflammatory profile of older adults: a systematic review. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v.1, p. 30-53, 2017.
- MACAULAY, R.; AKBAR, A. N.; HENSON, S. M. The role of the T cell in age-related inflammation. **Age (Dordrecht)**, v. 35, n. 3, p. 563-72, 2012.
- MATHOT, E. et al. Systematic review on the effects of physical exercise on cellular immunosenescence-related markers - An update. **Experimental Gerontology**, v. 149, p. 111318, 2021.
- MONTEIRO-JUNIOR, R. S. et al. Effect of Exercise on Inflammatory Profile of Older Persons: Systematic Review and Meta-Analyses. **Journal of Physical Activity and Health**, v.15, n. 1, p. 64-71, 2018.

- MORRISETTE-THOMAS, V. et al. Inflamm-aging does not simply reflect increases in pro-inflammatory markers. **Mechanisms of Ageing and Development**, v.139, p. 49-57, 2014.
- NIEMIRO, G. M et al. Salutary effects of moderate but not high intensity aerobic exercise training on the frequency of peripheral T-cells associated with immunosenescence in older women at high risk of breast cancer: a randomized controlled trial. **Immunity and Ageing**, v. 23, n.19 p.17, 2022.
- PAWELEC, G. et al. Cytomegalovirus and human immunosenescence. **Reviews in Medical Virology**, v.19, p. 47-56, 2009.
- PEDERSEN, B. K. Physical activity and muscle-brain crosstalk. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 7, p. 383-392, 2019.
- PELOSI, L. et al. Sustained Systemic Levels of IL-6 Impinge Early Muscle Growth and Induce Muscle Atrophy and Wasting in Adulthood. **Cells**, v.18, n.10, p.1816, 2021.
- RACHIM, R. et al. Expression Of Interleukin-6 Levels In Elderly Sarcopenia. **European Journal of Molecular and Clinical Medicine**, v.7, n. 3, p. 2837-2844, 2020.
- REIS, A. S. L. S. et al. Efeitos da prática de atividade física no processo de imunossenescência: uma revisão narrativa. In: Fábio Ferreira de Carvalho Junior. (Org.). Ciências da saúde: desafios, perspectivas e possibilidades. 1 ed. Guarujá: **Editora Científica Digital**, v. 4, p. 126-142, 2022a.
- REIS, A. S. L. S. et al. Envelhecimento, imunossenescência e exercício físico: uma revisão narrativa. In: Thais Ranielle Souza de Oliveira; Octávio Barbosa Neto. (Org.). Ciências biológicas e da saúde: integrando saberes em diferentes contextos. 1ed.Guarujá-SP: **Editora Científica Digital**, 2022, v. 1, p. 153-169c.
- REIS, A. S. L. S. et al. Exercícios, Catecolaminas e Imunossenescência: uma revisão narrativa de literatura. In: José Martins Juliano Eustaquio; Octávio Barbosa Neto. (Org.). Medicina do Exercício e do Esporte: evidências científicas para uma abordagem multiprofissional. 1 ed. São Paulo: **Editora Científica Digital**, v. 1, p. 75-94, 2022b.
- RODRIGUES, L. P. et al. Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, v. 2021, n. 59, p. 9-21, 2021.
- ROSA, T. S. et al. Sprint and endurance training in relation to redox balance, inflammatory status and biomarkers of aging in master athletes. **Nitric Oxide**, v.102, p. 42-51, 2020.
- SANTORO, A. et al. Inflammaging, hormesis and the rationale for anti-aging strategies. **Ageing Research Reviews**, v. 64, p. 101142, 2020.
- SANTORO, A.; BIENTINESI, E; MONTI, D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity?. **Ageing Research Reviews**, v. 71, p. 101422, 2021.
- SARDI, F. et al. Alzheimer's disease, autoimmunity and inflammation. The good, the bad and the ugly. **Autoimmunity Reviews**, v. 11, n. 2, p. 149-153, 2011.
- SAYED, N. et al. An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. **Nature Aging**, n.1, p. 598–615, 2021.
- SIMPSON, R. J. et al. Exercise and adrenergic regulation of immunity. **Brain, Behavior, Immunity**, v. 97, p. 303-318, 2021.
- TONG, G et al. Effects of psycho-behavioral interventions on immune functioning in cancer patients: a systematic review. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 140, n.1, p.15-33, 2014.
- YANG, W. et al. A Meta-Analysis of the Influence on Inflammatory Factors in Type 2 Diabetes among Middle-Aged and Elderly Patients by Various Exercise Modalities. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 3, p.1783, 2023.

ZHENG, G. et al. Effect of Aerobic Exercise on Inflammatory Markers in Healthy Middle-Aged and Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 26, n.11, p. 98, 2019.

ZHOU, D.; BORSA, M.; SIMON, A. K. Hallmarks and detection techniques of cellular senescence and cellular ageing in immune cells. **Aging Cell**, v. 20, n. 2, p.13316, 2021.

3 EXERCÍCIO FÍSICO, IL-6 E IMUNOSSENESCÊNCIA: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS⁵

RESUMO

Introdução: A Interleucina 6 (IL-6) exerce funções complexas e antagônicas com atuações anti-inflamatórias e pró-inflamatórias a depender da intensidade, constância e tipo da estimulação. Durante o exercício físico, os músculos esqueléticos liberam IL-6, a qual está associado a redução dos níveis inflamatórios, a regulação de mecanismos imunitários e a possibilidade de postergar o início da senescência celular. **Objetivo:** Avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas publicadas com ensaios clínicos randomizados e não randomizados para sintetizar as evidências sobre a Interleucina 6 (IL-6), imunossenescência e exercícios físicos aeróbicos e/ou resistidos. **Métodos:** Trata-se de uma *overview* de revisões sistemáticas conduzida via *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, *Preferred Reporting Items for Overviews of Systematic Reviews* e *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*. O protocolo do estudo foi registrado no *PROSPERO - International prospective register of systematic reviews*. As Bases indexadoras *Cochrane Library*, *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus* e a ferramenta de busca *Google Scholar* foram consultadas. Termos *Medical Subject Headings* foram utilizados na língua inglesa. Foram incluídas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e não randomizados que analisaram Exercícios Físicos aeróbicos, resistidos, ou combinação de ambos e a IL-6 como biomarcador da imunossenescência celular em humanos. A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi realizada com aplicação do *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2*. **Resultados:** Identificou-se 742 artigos, 618 removidos e 18 elegíveis. Após leitura completa, 13 artigos foram selecionados. O número de estudos incluídos nas revisões variou de 11 a 76, maioria ensaios clínicos randomizados. Amostras oscilaram entre 249 a 1.421 participantes, expressiva no sexo feminino. A idade variou de 17 a 95 anos. As principais doenças foram câncer, diabete e hipertensão arterial. Os exercícios mais aplicados foram aeróbicos (46,15%), combinados (38,46%) e resistidos (15,38%). O exercício aeróbico foi relacionado à redução estatisticamente significativa de IL-6, PCR, e TNF- α . Das 13 revisões analisadas pelo *AMSTAR 2*, 8 foram classificadas com qualidade criticamente baixa (5 aeróbicos, 3 combinados) e 5 como qualidade baixa (2 resistidos, 1 aeróbico, 2 combinados). Não houve revisões sistemáticas consideradas com qualidade metodológica moderada ou alta. **Conclusão:** O exercício aeróbico é visto como fator anti-inflamatório, capaz de modular positivamente os níveis de IL-6, PCR e TNF- α , na imunossenescência. Contudo, a restrita qualidade metodológica das revisões sistemáticas analisadas, indica proeminente demanda de estudos robustos, com qualidade elevada, que possam aprimorar o acesso à informação e as tomadas de decisão em saúde.

Palavras-chave: Exercício Físico, Receptores de Interleucina-6, Imunossenescência, Sistema Imunitário, Revisão Sistemática

⁵

O artigo será submetido a *Geriatrics* (ISSN 2308-3417), (<https://www.mdpi.com/journal/geriatrics>).

EXERCISE, IL-6 AND IMMUNOSENESCENCE: AN OVERVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS

ABSTRACT

Background: Interleukin 6 (IL-6) exerts complex and antagonistic functions with anti-inflammatory and pro-inflammatory actions depending on the intensity, constancy and type of stimulation. During physical exercise, skeletal muscles release IL-6, which is associated with the reduction of inflammatory levels, the regulation of immune mechanisms and the possibility of postponing the onset of cellular senescence. **Aim:** Evaluate the methodological quality of published systematic reviews of randomized and non-randomized clinical trials to synthesize evidence on IL-6, immunosenescence and aerobic and/or resistance exercise. **Methods:** This is an overview of systematic reviews conducted via the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Preferred Reporting Items for Overviews of Systematic Reviews and Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. The study protocol was registered in PROSPERO - International prospective register of systematic reviews. The index databases Cochrane Library, PubMed, Web of Science and Scopus and Google Scholar were consulted. Medical Subject Headings terms were used in the English language. Systematic reviews of randomized and non-randomized clinical trials that analyzed aerobic physical exercise, resisted exercise, or a combination of both, and IL-6 as a biomarker of cellular immunosenescence in humans were included. The assessment of the methodological quality of systematic reviews was performed using the A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2. **Results:** 742 articles were identified, 618 removed and 18 eligible. After full reading, 13 articles were selected. The number of studies included in the reviews ranged from 11 to 76, mostly randomized clinical trials. Samples ranged from 249 to 1,421 participants, mostly female. Age ranged from 17 to 95 years. The main diseases were cancer, diabetes and high blood pressure. The most applied exercises were aerobic (46,15%), combined (38,46%) and resistance (15,38%). Aerobic exercise was related to a statistically significant reduction in IL-6, CRP, and TNF- α . Of the 12 reviews analyzed by AMSTAR 2, 8 were rated critically low quality (5 aerobic, 3 combined) and 5 as low quality (2 resistance, 1 aerobic, 2 combined). There were no systematic reviews considered to be of moderate or high methodological quality.

Conclusions: Aerobic exercise is seen as an anti-inflammatory factor, capable of positively modulating IL-6, CRP and TNF- α levels in immunosenescence. However, the restricted methodological quality of the analyzed systematic reviews indicates a prominent demand for robust, high-quality studies that can improve access to information and decision-making in health.

Keywords: Exercise. Interleukin-6 Receptors. Immunosenescence. Immune System. Systematic Review.

3.1 Introdução

O envelhecimento biológico, na perspectiva evolutiva hormética, pode ser considerado a soma integrada das respostas adaptativas inflamatórias leves e temporariamente limitadas de atividades essenciais como a nutrição/alimentação e a prática constante de exercício físico (MATTSON, 2008a; MEESEN et al., 2019; PEDERSEN et al., 2019; SUZUKI et al., 2020). Tais adaptações orgânicas quando bem sucedidas podem levar ao aperfeiçoamento geral (ou adequada manutenção) do estado de saúde (MATTSON et al., 2014b; FRANCESCHI et al., 2018; SANTORO et al., 2020; REIS et al., 2022a).

Em contrapartida, a gerociência aponta que com o decorrer da idade, as mudanças e os declínios nas respostas imunitárias (Imunossenescência), metabólicas e ao estresse, mediante ao desequilíbrio entre as redes inflamatórias e anti-inflamatórias (*Inflammaging*) (KENNEDY et al., 2014; BARBÉ-TUANA et al., 2020; SANTORO, BIENTINESI, MONTI, 2021), são determinantes, na maioria das doenças crônicas em idades seniores, como nas disfunções cardiovasculares, diabetes tipo 2, Alzheimer, Parkinson, sarcopenia osteoartrite, depressão maior e vários tipos de câncer (CALABRESE et al., 2018; FRANCESCHI et al., 2017; FURMAN et al., 2019).

A *inflammaging* é cenário das ações de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) nas regiões promotoras de genes que codificam para IL-6 e IFN- γ . A variabilidade genética do promotor de IL-6 no locus -174 C/G e seu efeito nos níveis séricos de IL-6 em idosos, incluindo centenários, contribuem para a *inflammaging* (BONAFÈ et al., 2001; SANTORO, BIENTINESI, MONTI, 2021). Portanto, a coexistência dos estados de elevação da autoimunidade e inflamação, com a imunodeficiência, reflete o enigmático paradoxo envolvido no processo de envelhecimento (SARDI et al., 2011; REIS et al., 2022b).

No entanto, do ponto de vista evolutivo, as transformações do sistema imunitário também podem ser consideradas uma forma de adaptação ou reestruturação, em vez de apenas danosas (FRANCESCHI; GRIGNOLIO, 2020; FULOP et al., 2020), já que a combinação de uma resposta inflamatória otimizada, com uma rede anti-inflamatória competente, é essencial para o envelhecimento bem-sucedido e longevidade profusamente almejada (FRANCESCHI et al., 2017; SANTORO, BIENTINESI, MONTI, 2021).

Os efeitos da prática regular de exercícios físicos nos processos decorrentes à idade, tem sido confirmado pelo campo científico, com proeminente destaque para a redução dos níveis inflamatórios, a regulação de mecanismos imunitários e a possibilidade de postergar o início da

senescência celular (SHINKAI et al., 1995; SIMPSON et al., 2015; TURNER; BRUM, 2017; NIEMAN; WENTZ, 2019; MATHOT et al., 2021; RODRIGUES et al., 2021; FANG et al., 2023). O impacto sistêmico em órgãos e tecidos mediante a secreção de substâncias decorrentes do exercício (Exercinas), resulta em profundas ações terapêuticas nos sistemas imunológico, cardiovascular, metabólico e neurológico (CHOW et al., 2022).

Durante o exercício físico, os músculos esqueléticos liberam miocinas/exercinas como a interleucina 6 (IL-6), a qual suscita uma gama de alterações fisiológicas e metabólicas benéficas nos músculos esqueléticos, no tecido adiposo branco, fígado, ossos, células imunes e sistema nervoso central (TANAKA; SAFAR, 2005; FORCINA, FRANCESCHI, MUSARÒ, 2022). Neste sentido, o exercício pode reduzir a inflamação, aprimorar a sensibilidade das células à insulina, e regular o gasto energético (PEDERSEN, 2019; DAS et al., 2020; HUNT et al., 2018; MAKIEL et al., 2023) por ação anti-inflamatória, capaz de modular disfunções imunes, desencadeamentos tumorigênicos e demais complexidades (NIEMAN; WENTZ, 2019; KOELWYN et al., 2015; VALACCHI et al., 2018; CASUSO; HUERTAS, 2021).

Ressaltar-se que a IL-6 suscita ações anti-inflamatórias e pró-inflamatórias, além de diversas implicações hematológicas, endócrinas e metabólicas (BUCKLEY et al., 2001; ZHOU et al., 2021; RODRIGUES et al., 2021; REIS et al., 2022c). Esta exerce, portanto, ação multifacetada que retrata com exatidão sua complexa transdução de sinais, caracterizada por uma vasta série de efeitos, conforme a ativação do sistema receptor e a constância da estimulação (FUSTER et al., 2014; FORCINA, FRANCESCHI, MUSARÒ, 2022).

A IL-6 também atua como principal mediadora entre as fases aguda e crônica da ação inflamatória, com respostas imunitárias celulares e humorais específicas, como a diferenciação de células B em estágio final, secreção de imunoglobulina e ativação de células T (BUCKLEY et al., 2001; RODRIGUES et al., 2021). Ademais, o Receptor da Interleucina-6 (IL-6R) consegue converter o infiltrado leucocitário neutrofílico (eficaz na fase aguda/inflamação) em infiltrado abundante de linfócitos (existente na fase crônica da inflamação), o que resultada em níveis elevados de IL-6 em inúmeras doenças inflamatórias (RODRIGUES et al., 2021; GABAY et al., 2006; UHL et al., 2016; ZHOU et al., 2021).

Devido ao número expressivo de revisões sistemáticas publicadas, envolvendo a IL-6, o exercício físico e a imunossenescência (YANG et al., 2023; KIM e YEUN, 2022; SALIMANS et al., 2022; BAUTMANS et al., 2021; AGUIAR et al., 2021; TUTTLE et al., 2020; KHOSRAVI et al., 2019; DJALILOVA et al., 2019; ZHENG et al. 2019; GREENHAM et al., 2018; BARROS et al., 2017; BRAUER et al., 2017; MONTEIRO JUNIOR et al., 2017; PEREIRA JUNIOR et al., 2015; GJEVESTAD et al., 2015; TONG et al., 2013; PLOEGER,

2009; NG e TSANG, 2009; HAALAND et al., 2008), e perante a ausência da identificação de alguma *overview* de revisões sistemáticas sobre o tema, houve a necessidade da elaboração do presente estudo, com vistas a reunir, avaliar e sintetizar sistematicamente os resultados de evidências científicas, com o intuito de aprimorar o acesso à informação e as tomadas de decisões em saúde (HARTLING et al., 2012; SMITH et al., 2011; HUNT et al., 2018).

Neste sentido, este estudo avalia a qualidade metodológica das revisões sistemáticas publicadas com ensaios clínicos randomizados e não randomizados para sintetizar as evidências sobre a IL-6, imunossenescência e exercícios físicos aeróbicos e/ou resistidos.

3.2 Métodos

Trata-se de uma *Overview* de Revisões Sistemáticas baseada nas diretrizes do manual *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (HIGGINS et al., 2019) no *Preferred Reporting Items for Overviews of Systematic Reviews (PRIO-harms)* (BOUGIOUKAS et al., 2018) e no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* (PAGE et al., 2021). O protocolo do estudo foi registrado no PROSPERO - *International prospective register of systematic reviews* (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>), número de registro CRD42022346142.

Para esta *overview* foram consideradas artigos originais de revisões sistemáticas com ou sem metanálise que atenderam os critérios de elegibilidade. Apenas Revisões Sistemáticas com Ensaios Clínicos Randomizados ou Ensaios Clínicos não Randomizados, publicados na língua inglesa, que incluíram Exercícios Físicos aeróbicos e/ou resistidos ou combinação de ambos e a IL-6 como biomarcador da imunossenescência celular em humanos foram incluídos para análise.

A população participante permeou as faixas etárias: adolescentes (17 anos), adultos (19-64 anos) e idosos (> 65 anos) independente do sexo. Estudos que reportaram metodologia inconsistente, ausência dos procedimentos da pesquisa/intervenção e correlacionadas ao coronavírus (COVID-19/SARS-CoV-2), foram excluídos.

Ressalta-se que os critérios de inclusão seguiram de acordo com a pergunta e o acrônimo PICO: As pessoas que praticam exercícios físicos aeróbicos e/ou resistidos apresentam diferença, ou melhora na IL-6 mediante o processo de imunossenescência, quando comparadas as que não praticam exercícios físicos? Disposta em 3 partes: P (população) adolescentes, adultos e idosos; I (intervenção) exercícios físicos (duração, modalidade, intensidade); C

(comparação) não realizaram/praticaram exercícios físicos; O (*outcomes*) efeito positivo na IL-6 com biomarcador da imunossenescência.

3.2.1 Seleção e extração dos dados

A seleção dos estudos foi realizada por dois autores de forma independente (A.S.L.S.R e A.C.S.S), com a leitura do título e resumo nas bases indexadoras *Cochrane Library*, *PubMed*, *Web of Science* e *Scopus* (com o uso do portal *Periódicos CAPES*) e a ferramenta de busca *Google Scholar*, em julho de 2022, com atualização em fevereiro de 2023. Não houve restrição quanto a data de publicação. Foram utilizadas estratégias de alta sensibilidade na pesquisa, com o uso dos termos *Medical Subject Headings - MeSH*, na língua inglesa, combinados com palavras-chave na estratégia de busca, as quais passaram por ajustes, mediante cada base/porta acessado. Os operadores booleanos *AND* e *OR* foram empregues, assim como a estratégia de busca específica para de revisões sistemáticas do *PubMed*, (https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html), com pequenos ajustes. As referências dos estudos incluídos também foram analisadas, com intuito de ampliar a recuperação de possíveis dados. Os descritores “*Exercise*”, “*Cellular Senescence*”, “*Cytokines*”, “*Inflammation*”, “*Systematic Review*”, “*Aging*” e suas variações foram empregues para intensificar a sensibilidade da estratégia de busca (Apêndice A).

A extração dos dados foi realizada por três autores (A.S.L.S.R., A.C.S.S., G.G.C.L) de modo autônoma, com a leitura completa dos estudos incluídos. Para as discordâncias, um quarto autor experiente (G.F.B) foi consultado. A plataforma gratuita e online, *Rayyan QCRI* (<https://www.rayyan.ai/>) (OUZZANI et al., 2016), foi utilizada para seleção e extração dos dados. O armazenamento, a organização, o compartilhamento dos registros e a remoção das duplicatas foram feitas com auxílio do *software* para gestão das referências *Mendeley*. Os dados foram sistematizados em planilha eletrônica da *Microsoft Excel®*, com as seguintes variáveis: portal, autor, ano, país da amostra, data final da coleta, PICO, protocolo de registro, amostra, sexo, idade, tipo de intervenção, duração, grupos controle/intervenção, método de extração, condição de saúde, amostras biológicas, marcadores imunológicos, *software*, testes, desfechos primários e secundários, instrumento de avaliação/qualidade metodológica, conclusão.

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi realizada por dois autores (A.S.L.S.R, G.F.B) com aplicação do *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2)* (Anexo D). Esta ferramenta de avaliação crítica para revisões sistemáticas de estudos randomizados ou não randomizados contém 16 itens, sendo sete (I.2, I.4, I.7, I.9, I.11, I.13, I.15) considerados domínios críticos e oito (I.1, I.3, I.5, I.6, I.8, I.10, I.12, I.16) não

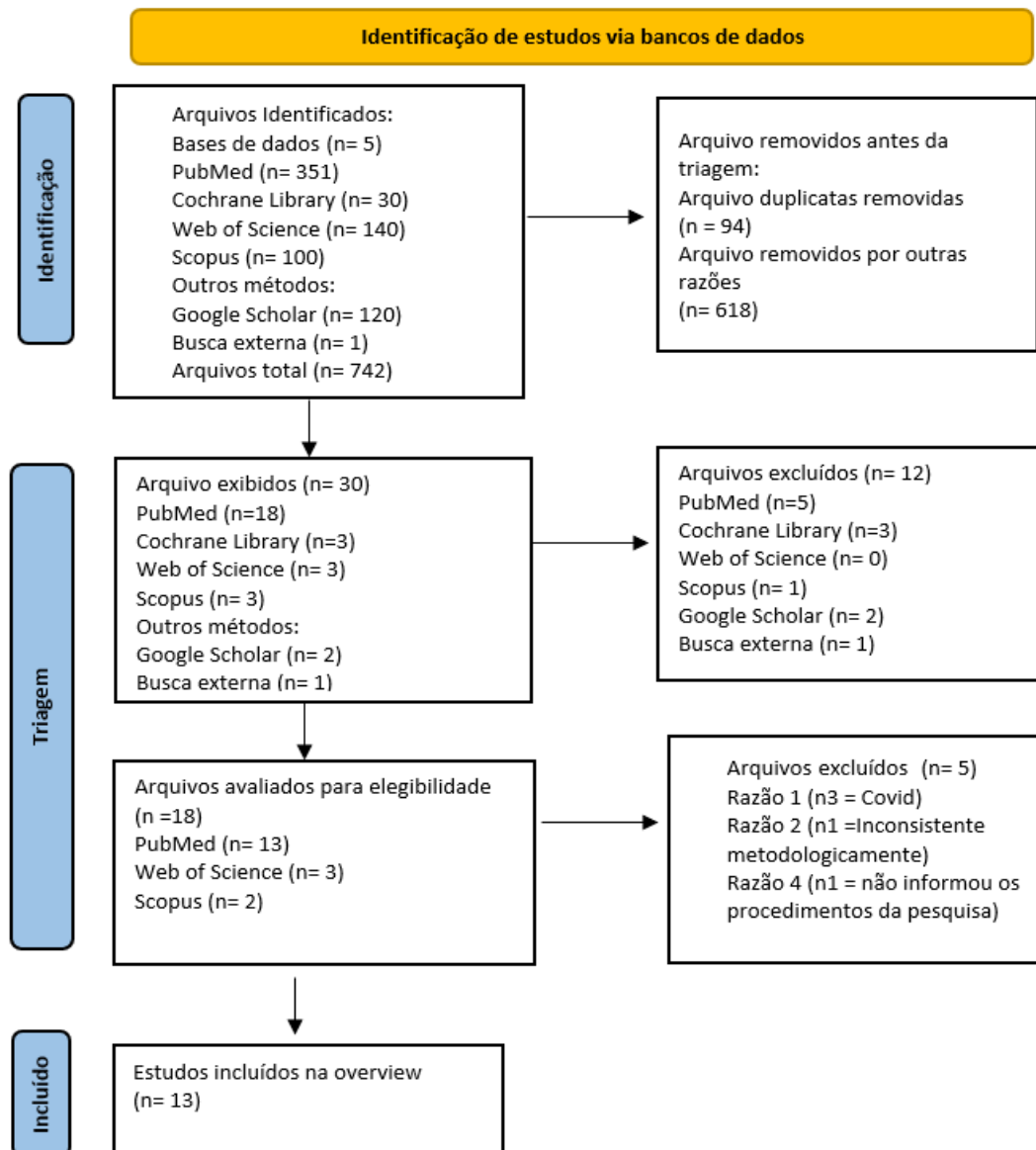
críticos. A classificação da qualidade está disposta em: alta (nenhuma ou uma única fraqueza não crítica), moderada (mais de uma fraqueza não crítica), baixa (uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas), criticamente baixa (mais de uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas) (SHEA et al., 2017).

3.3 Resultados

Inicialmente foram identificados na *Cochrane Library*, *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus* e *Google Scholar*, um total de 742 artigos científicos. Desses, 618 arquivos foram removidos antes da triagem, incluindo as duplicatas. No processo de triagem, 18 arquivos passaram pelo critério de elegibilidade, o que veio adicionar o montante de excluídos. Foram excluídos cinco artigos, sendo três relacionados com o coronavírus (COVID-19/SARS-CoV-2), um pela inconsistência metodológica, e um pela ausência dos procedimentos da pesquisa/intervenção.

Após a leitura completa dos artigos realizada pelos pesquisadores, 13 revisões sistemáticas no total, foram incluídas para a análise final. Todas as etapas efetuadas na seleção dos artigos e as razões de exclusão podem ser acessados no fluxograma (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos



Das 13 revisões sistemáticas incluídas, seis apresentaram metanálise. Doze revisões avaliaram a qualidade metodológica dos estudos incluídos e os instrumentos utilizados foram *Cochrane Collaboration/RoB/RoB2/ROBINS-I* 38,46% (n=5), *Jadad scale* 15,38% (n=2), *PEDro scale* 15,38% (n=2), *NICE guidelines* 7,69% (n=1), *Downs and Black Scale (Modified)* 7,69% (n=1), *Quality Rating Scale* 7,69% (n=1) e instrumento não informado 7,69%(n=1).

O ano da publicação das revisões sistemáticas variou de 2008 a 2023, sendo que oito delas eram com ensaios clínicos randomizados e quatro com ensaios clínicos randomizados e não randomizados. A quantidade de estudos incluídos nas revisões sistemáticas variou de 11 a 76. O número amostral variou de 249 a 1.421 participantes, a maior parte da amostra foi do sexo feminino. Concernente a idade, esta variou de 17 a 95 anos. As principais doenças

mencionadas foram câncer, diabetes e hipertensão arterial. Os exercícios físicos mais aplicados foram os aeróbicos 46,15% (n=6), os combinados 38,46% (n=5) (aeróbicos + resistidos) e os resistidos 15,38% (n=2). As modalidades mais aplicadas foram: caminhada, corrida, ciclismo, natação, tai chi, ioga e musculação.

A duração das intervenções variou de quatro dias a 104 semanas. O método de análise mais utilizado nos estudos foi amostra sanguínea (n=5), citometria de fluxo (n=3) e não informado (n=5). Os desfechos mais proeminentes foram observados nas condições inflamatórias, IL-6, PCR e TNF- α (Tabela 1).

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos na *Overview*:

Autor/ano	Participantes	Nº de estudos	Idade	Sexo	Exercício	Metanálise	Avaliação de qualidade	Desfechos
Yang et al., 2023	853 (diabéticos tipo 2 (IMC ≤ 42, duração doença ≥ 1 ano) Intervenção: 44 anos Controle: 45 anos)	18 ECR	40 a 55 anos >55 anos	Amboos os sexos (amostra equilibrada)	C Aeróbico, resistido, CON, HIIT; 3 semanas a 12 meses	S	Cohrane Collaboration (ROB)	↓IL-6, IL-10, PCR, TNF-α
Kim; Yeun, 2022	539 (268 - grupo de intervenção, 271 controle: cuidados usuais/inatividade 10 intervenções idosos saudáveis e 8 doenças: síndrome metabólica, diabetes tipo 2, comprometimento cognitivo)	18 ECR	62,0 a 82,7 anos, média 70, 2 anos	76,7% F	R Intervenção maquinas, banda elástica; 6 a 32 semanas	S	Cohrane Collaboration (ROB)	↓IL-6, PCR, TNF-α, ↑IL-10
Salimans et al., 2022	835 (284 adultos - Exercício resistido, 17 e 40 anos; 8 Exercício resistido, 60 e 85 anos; Saudáveis)	30 (11 ECR/6 ECR/2 randomizados sem intervenção de controle/ 2 compararam dois grupos de intervenção/exercícios entre si em um estudo não randomizado/ 8 estudo de grupo de intervenção única sem intervenção de controle/ 1 apenas pós-intervenção)	>65 anos	F (649/835, 78%)	R Equipamentos: ginástica e pesos livres; 3 a 12 semanas	N	Cohrane Collaboration (ROB2)	↑IκB-α, MCP-1; *TNF-α, IL-6, IL-6R
Brauer et al., 2021	440 (Exercício agudo (3): teste de corrida (1), bicicleta ergométrica (1), Resistido (1); Treinados: futebol remo, corrida ou exercício resistido. Sedentários: últimos 6 meses, não mais de 2 a 3x/ ou não mais 150 min/semana)	3 ECR/ 4 ECR (não randomizados ou não controlados, 2 estudos de coorte)	18 a 75 anos	173 F; 66 M; 201 NI	C Exercício agudo: teste de corrida, bicicleta ergométrica; Resistido crônico; 6 semanas a 6 meses	N	Cohrane Collaboration (ROB2/ ROBINS-I)	↓ L-6, TNF-α, inflamação, citocinas
Bautmans et al., 2021	985 (8 estudos com saudáveis, 1 em frágeis e 4 idosos doenças: câncer, em hemodialise). 8 Exercício aeróbico: 5 idosos com condição/doença específica; 7 Exercício resistido: 3 em saudável, 1 frágil e 3 idosos com condição/doença específica. 1 Tai Chi em adultos mais velhos/comprometimento cognitivo leve)	19 ECR/3 ECR/ICOR (19 ensaios clínicos randomizados; cruzado; 3 estudos de intervenção controlados não randomizados; 1 estudo de intervenção randomizado)	56 a 83 anos	70 F, 249 M, 666 NI (estimado)	C Exercício resistido, aeróbico e Tai Chi 3 semanas a 12 meses	N	NICE	↓IL-6, PCR, TNF-α

Khosravi et al., 2019	1190 Sobreviventes de câncer (Intervenção: exercício - idade 54,37); Controle - idade 56,71) (13 estudos exercício combinados; 5 aeróbico; 3 resistidos. 5 yoga (n=2), Tai Chi (n=3) Controle cuidados habituais (n = 17), educação (n = 3), terapia (n = 2), avaliação (n = 1), aconselhamento (n = 1), relaxamento (n = 1) e intervenção (n=1). 937	27 ECR	27 a 70 anos	857 F, 40 M, 93 NI (estimado)	C Exercício combinado aeróbico, resistido, yoga, tai chi 2 a 104 semanas	S	PeDRO	↓ M.P.I, PCR, TNF; ↑MCP-1; *IL-6, IL-8, IL-1β, INF-γ
Djalilova et al., 2019	Câncer de mama, colorretal, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial (5 estudos com controles em lista de espera e 4 cuidados habituais ou sem tratamento, 2 educação, 1 tempo e atenção, 2 intervenção de três braços comparando ioga com 2 grupos controles) 15 (10 ensaios controlados randomizados ECR/ 3 quase-experimentais, 2 pré-pós de grupo único)	35 a 66 anos, média 48,54	706 F, 231 M	A Tipos de yoga, Hatha yoga 2 a 8 semanas	N	Quality Rating Scale	↓inflamação em várias condições crônicas	
Zheng et al., 2019	1250 Saudáveis; (Exercícios aeróbicos- grupos de intervenção tai chi (1), esteira (1), step no banco (1), multicomponentes (5))	40 a 95 anos	1.062 F, 188 M, 3 NI (estimado)	A Tai Chi, esteira, step no banco, multicomponentes 2 a 12 meses	S	Cohrane Collaboration	↓IL-6, PCR, TNF-α	
Barros et al., 2017	1.421 Maratonistas, corredores recreativos, sedentários, iniciantes, apenas participantes saudáveis	Média idade: 39,16	163 F, 1.234 M, 24 NI	A maratona, ultramaratona, meia maratona, protocolos de distância (42.195, 21.1, 12, 10 km e esteira, exercício crônico 24 horas a 6 dias	N	Downs and Black scale (Modified)	↓IL-6, TNF-α, ↑IL-10	
Tong et al., 2013	276 (somente de intervenções com exercícios físicos); Câncer/sobreviventes Caminhada, tai chi, Qigong, exercício aeróbico, (moderada e baixa intensidade)	41,5 a 70,43 anos	Ambos os sexos	A Caminhada, tai chi, Qigong, exercício aeróbico (moderada e baixa intensidade) 4 dias a 6 meses	S	Instrumento não informado	→CD4+, CD4+/CD8+, CD3+, NKCA, IL-2; *E.C IL-6, CD8+, TNF-α	

Ploeger, 2009	316 Asma, diabetes mellitus 1 e 2, esclerose múltipla, Doença de obstrução pulmonar crônica, Controle saudáveis. Intervenção (exercício crônico em adultos e agudo em crianças) Controle com 9-110 doença crônica (média: 34,19); Terapia placebo: 12/26; Sem intervenção: 14/26. (estimado)	19 ECR (12 estudos em adultos e 7 estudos em crianças* (*excluídos desta overview)	≤18 e > 19 anos	NI	A Ciclismo agudo e crônico 8 a 12 semanas	N	PeDRO	↑IL-6, TNF-α em doenças crônicas, ↓após 2 horas de exercício agudo /↓IL-6, TNF-α controle saudáveis
Ng, Tsang, 2009	796 (Grupos 9-115 c/ doença crônica: Hipertensão, fibromialgia, câncer, problemas neurológicos. (média: 35,06 pessoas/grupo/qigong), (estimado)	26 ECR	18,5 a 77,5 anos	NI	A Qigong e variações, caminhada 3 a 12 semanas	S	Jadad	↓IL-6, ↑ glóbulos brancos, linfócitos
Haaland et al., 2008	794 (Total estimado) (O tamanho da amostra variou de 13 a 190); Saudáveis. Exercícios aquáticos, Calistenia, Flexibilidade / Tonificação, Força (superior e inferior)	17 ECR (17 estudos e 16 coortes de participantes)	64,6 a 90,6 anos	572F, 201M; 31 NI (estimado)	C Exercícios aquáticos, Calistenia, Flexibilidade/ Tonificação, Força (superior e inferior) 8 semanas a 43 meses	N	Jadad	↓IL-6, IL-1b, IL-2, IL-18, TNF-α

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; ECNR: Ensaio Clínico Não Randomizado; COR: Cross-Over Randomizado; Sim; N: Não; NI: Não informado; F: Feminino; M: Masculino; R: Resistido; A: Aeróbico; C: Combinado (aeróbico + resistido); CON: Contínuo; HIIT: Treino Intervalado de Alta Intensidade; PCR: Proteína C Reativa; IL: Interleucina; IL- 1b: Interleucina 1 beta; TNF: Fator de Necrose Tumoral; TNF-α: Fator de Necrose Tumoral alfa; M.P.I: Marcadores Pró Inflamatórios; E.C: Efeitos combinados; NF-κB: factor nuclear kappa B; IL-6R: Receptor de Interleucina 6; MCP-1: Proteína quimioatrativa de monócitos 1; INF-γ: Interferon-gama; NKCA: Atividade das Células Natural killer; *Não houve mudanças significativas; → Efeito significativo; ↑ aumento; ↓ diminuição.

3.3.1 Exercícios resistidos

Kim e Yeun (2022), mostraram que os exercícios resistidos de intensidade moderada, com frequência de duas a quatro sessões semanais e duração de 20 a 70 minutos, com média de 12 semanas, obteve efeito significativo na redução da IL-6, PCR, IL10 e TNF- α em idosos, de maioria do sexo feminino, saudáveis e com condições crônicas, como câncer e diabetes.

Paralelamente, Salimans et al. (2022), com amostra de pessoas saudáveis, sendo a maioria mulheres de ampla faixa etária, demonstraram que exercícios resistidos agudos/crônicos não apresentaram mudanças significativas nos níveis de IL-6, IL-6R e TNF- α . Todavia conseguiram ativar a via de sinalização do fator nuclear kappa B (NF- κ B) em célula mononuclear do sangue periférico (PBMC) e elevação da MCP-1).

3.3.1.1 Exercícios aeróbicos

A revisão de Zheng et al. (2019), demonstrou impacto significativo na diminuição dos níveis de IL-6, PCR e TNF- α , mas com a prática de exercícios aeróbicos, igualmente de intensidade moderada, com duas a cinco sessões semanais, e duração de 20 a 90 minutos. A amostra foi analisada com pessoas saudáveis, sendo a maioria do sexo feminino.

Em contrapartida, o estudo de Barros et al. (2017), apresenta o aumento dos níveis séricos de IL-10 e TNF- α e a diminuição da quantidade de IL-6, em atletas e não atletas corredores, com maioria do sexo masculino, em sessões agudas e crônicas desta modalidade. Este, portanto, indica o exercício aeróbico como possível intermediador nos processos que envolve os marcadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios.

Tong et al. (2013), também constataram que exercícios aeróbicos, em população com diagnóstico de câncer, ainda que admitido tênues alterações em CD4+, CD4+/CD8+, CD3+, NKCA e IL-2, não logrou apresentar efeitos combinados em IL-6, CD8+ e TNF- α .

Em compensação, a revisão sistemática de Djalilova et al. (2019), com amostra de maioria feminina, diagnóstico de câncer e praticantes de exercícios aeróbicos, observou sensível diminuição em aspectos inflamatórios associados a essa condição crônica, mas com efeitos inexpressivos para IL-6, PCR e TNF- α .

O estudo de Ploeger (2009), observou que sessões de exercícios aeróbicos crônicos, praticados por pessoas com doenças inflamatórias, especificamente diabetes mellitus tipo I, fibrose cística e doença pulmonar obstrutiva crônica, quando comparadas com controle saudáveis, favoreceu o agravamento de tal condição, devido ao aumento dos marcadores pró-

inflamatórios, TNF- α , IL-6 logo após o exercício. No entanto, em pessoas com insuficiência cardíaca crônica e diabetes mellitus tipo 2, os exercícios aeróbicos crônicos, demonstrou atenuar o processo inflamatório sistêmico.

Ng e Tsang (2009), sugere que exercícios aeróbicos de longo prazo, em população com variadas disfunções crônicas, tendeu a reduzir os níveis de IL-6 e o aumento do número de glóbulos brancos e linfócitos, com perceptivas de proporcionar a regulação dos sistemas nervosos simpáticos e parassimpáticos.

3.3.1.2 Exercícios combinados

O estudo de Yang et al. (2023), apresentou reduções significativas nos níveis de IL-6, IL-10, PCR e TNF- α , mediante intervenções de exercícios físicos, do tipo aeróbico, resistido, combinados e exercício intervalado de alta intensidade (HIIT), com duração de 3 semanas a 12 meses, em amostra equilibrada por ambos os sexos, faixa etária de meia-idade/idosos, acometidos de diabetes mellitus tipo 2. Contudo, os exercícios aeróbicos e os combinados foram superiores aos exercícios resistidos e ao HIIT, no decréscimo dos níveis de IL-6 e IL-10, enquanto o HIIT foi superior na redução dos níveis de TNF- α .

Bautmans et al. (2021), também obtiveram resultados positivos na redução de IL-6, PCR e TNF- α em população saudável e com doenças crônicas, sendo a maioria do sexo feminino, com a aplicação de exercícios combinados (aeróbicos + resistidos), com intensidade moderada, frequência semanal de duas a três seções, em média por 12 semanas.

Em simultâneo, o estudo de Brauer et al. (2021), reuni intervenções de exercícios aeróbicos, resistidos e combinados, em sessões agudas e crônicas, com participantes sedentários, atletas e não atletas, a maioria da amostra identificada também foi do sexo feminino. A redução dos níveis inflamatórios, com diminuição da IL-6, TNF- α e células T senescentes e efetoras de memória que expressam os subconjuntos CD45RA (TEMRA) foi destacada, apenas para os exercícios aeróbicos, quando comparado aos resistidos e aos combinados.

Haaland et al. (2008), também aponta que os exercícios aeróbicos efetuados por amostra de maioria idosa, do sexo feminino, em condições saudáveis, conseguiram promover diminuição de IL-1b, IL-2, IL-6, IL-18 e TNFa. Porém, o mesmo, não foi evidenciado com a prática de exercícios resistidos e/ou combinados.

No entanto, o estudo de Khosravi et al. (2019), mencionou que os exercícios aeróbicos, resistidos e combinados praticados, em sua maioria por mulheres, com diagnóstico de câncer,

apesar de apontar para elevação da Proteína quimioatrativa de monócitos 1 (MCP-1) e modesta diminuição dos marcadores pró-inflamatórios PCR e TNF, não foi passível a constatação de alterações nos níveis séricos de IL-6, IL-8, IL-1 β e INF- γ .

Isto posto, e mediante aos desfechos dos exercícios resistidos, aeróbicos e combinados (aeróbico + resistido) na IL-6 como marcador da imunossênescência, foi possível observar que a maioria das revisões sistemáticas, apontam efeito estatisticamente significativo na redução dos marcadores pró-inflamatórios PCR, IL-6 e TNF- α , com a prática constante de exercícios físicos aeróbicos.

Salientar-se que o número de revisões sistemáticas com ensaios clínicos randomizados e não randomizados, com o foco em exercícios resistidos, foi bastante reduzido, quando comparados ao exercício aeróbico, e aos combinados, o que direciona para marcante necessidade da realização de ensaios clínicos de alta qualidade, com esse tipo específico de exercício, no cenário da imunossenescência e IL-6.

3.3.2 Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas

A avaliação e a classificação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas, mediante o *checklist* AMSTAR 2, podem ser acessadas abaixo (Tabelas 2, 3). Do total de 13 revisões sistemáticas analisadas, 8 foram classificadas com qualidade criticamente baixa: Brauer et al. (2021); Bautmans et al. (2021); Djalilova et al. (2019); Barros et al. (2017); Tong et al. (2013); Ploeger (2009); Ng e Tsang (2009); Haaland et al. (2022).

Cinco revisões sistemáticas foram classificadas como qualidade baixa: Yang et al. (2023); Kim e Yeun (2022), Salimans et al. (2022); Khosravi et al. (2019); Zheng et al. (2019). Ademais, não houve revisões sistemáticas consideradas com qualidade metodológica moderada ou alta.

Tabela 2. Avaliação de qualidade das revisões sistemáticas pelo AMSTAR 2:

Autor/ano	I.1	I.2	I.3	I.4	I.5	I.6	I.7	I.8	I.9	I.10	I.11	I.12	I.13	I.14	I.15	I.16	C.G
Yang et al., 2023	N	N	S	P	S	S	p	S	S	N	S	S	S	S	S	S	B
Kim; Yeun, 2022	S	N	S	P	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	B
Salimans et al., 2022	S	S	S	P	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S	S	S	B
Brauer et al., 2021	N	N	S	P	N	N	S	S	S	N	N	N	S	S	N	S	CB
Bautmans et al., 2021	S	N	S	P	S	S	S	S	S	N	N	N	N	N	N	S	CB
Khosravi et al., 2019	S	N	S	P	S	S	S	P	S	N	S	S	S	S	S	S	B
Djalilova et al., 2019	S	N	S	P	N	N	S	P	S	N	N	N	N	N	N	S	CB
Zheng et al., 2019	S	N	S	P	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	B
Barros et al., 2017	S	N	S	P	N	N	S	P	S	N	N	N	N	S	N	S	CB
Tong et al., 2013	S	N	S	P	N	S	P	S	S	N	S	S	S	S	S	N	CB
Ploeger, 2009	N	N	S	P	S	N	S	N	S	N	N	N	S	S	N	N	CB
Ng; Tsang, 2009	S	N	S	P	N	S	S	S	S	N	N	S	S	S	S	N	CB
Haaland et al., 2008	N	N	S	P	N	S	P	P	S	N	N	N	N	N	N	N	CB

I: Item; CG: Classificação Geral; S: Sim; N: Não; P: Parcialmente Sim; B: Baixa; CB: Criticamente Baixa.

Tabela 3 - Classificação de qualidade metodológica das revisões sistemáticas pelo *AMSTAR 2*:

Autor/ano	Tipo de exercício	Classificação Geral
Yang et al. 2023	Combinado	Baixa
Kim; Yeun, 2022	Resistido	Baixa
Salimans et al. 2022	Resistido	Baixa
Brauer et al. 2021	Combinado	Criticamente baixa
Bautmans et al. 2021	Combinado	Criticamente baixa
Khosravi et al. 2019	Combinado	Baixa
Djalilova et al. 2019	Aeróbico	Criticamente baixa
Zheng et al. 2019	Aeróbico	Baixa
Barros et al. 2017	Aeróbico	Criticamente baixa
Tong et al. 2013	Aeróbico	Criticamente baixa
Ng; Tsang, 2009	Aeróbico	Criticamente baixa
Ploeger, 2009	Aeróbico	Criticamente baixa
Haaland et al. 2008	Combinado	Criticamente baixa

Fonte: autores, 2023

3.4 Discussão

O intuito desta *overview* foi analisar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas publicadas com ensaios clínicos randomizados e não randomizados para sintetizar as evidências sobre a IL-6 e a imunossenescência, em pessoas que praticam exercícios físicos aeróbicos e/ou resistidos.

Para tanto, 13 revisões sistemáticas foram analisadas com o auxílio da ferramenta de avaliação de qualidade metodológica de revisões sistemáticas, o *AMSTAR 2*. Os 16 itens que compõem o *checklist* foram empregues em todas as revisões sistemáticas, respeitando os itens críticos e não críticos (SHEA et al., 2017), para efetuar a devida classificação (Tabela 2 e 3).

Das oito revisões sistemáticas classificadas com qualidade metodológica criticamente baixa, cinco compilaram resultados de estudos envolvendo exercícios aeróbicos, Djalilova et al. (2019); Barros et al. (2017); Tong et al. (2013); Ploeger (2009); Ng e Tsang (2009), e três de exercícios combinados, Brauer et al. (2021); Bautmans et al. (2021), e Haaland et al. (2008). Em cinco revisões sistemáticas classificadas como qualidade metodológica baixa, duas foram de exercícios resistidos, Kim e Yeun (2022); Salimans et al. (2022), uma de exercício aeróbico, Zheng et al. (2019), e duas de exercícios combinados, Yang et al. (2023), Khosravi et al. (2019), totalizando 13 revisões sistemáticas (Tabela 3).

Nove revisões sistemáticas: Kim e Yeun (2022); Salimans et al. (2022); Bautmans et al. (2021); Khosravi et al. (2019); Djalilova et al. (2019); Zheng et al. (2019); Barros et al. (2017); Tong et al. (2013); Ng e Tsang (2009); utilizaram nas questões de pesquisa e nos critérios de inclusão, os componentes do PICO (I.1).

O estabelecimento prévio do método empregue na revisão sistemática e possíveis justificavas de desvios, comprovados mediante registro em protocolo (I.2), foi descrito apenas em um único estudo, o de Salimans et al. (2022), registrado no *PROSPERO* e com as devidas informações confirmadas.

Todos os autores das 13 revisões sistemáticas analisadas, mencionaram em seus textos a seleção dos desenhos dos estudos para inclusão na pesquisa (I.3). Boa parte dos autores utilizou uma estratégia abrangente de busca na literatura, mas nenhum dos 13 estudos alcançou com êxito a totalidade dos critérios requeridos (I.4).

Sete revisões: Yang et al. (2023); Kim e Yeun (2022); Salimans et al. (2022); Bautmans et al. (2021); Khosravi et al. (2019); Zheng et al. (2019); Ploeger (2009); explicitaram a seleção dos estudos, por no mínimo dois autores (I.5). Já sobre a extração de dados em duplicata (I.6), observou-se ausência desta informação em quatro investigações: Brauer et al. (2021); Djalilova et al. (2019); Barros et al. (2017); Ploeger (2009).

Sobre a listagem e justificativa dos estudos excluídos (I.7), três revisões: Yang et al.; Tong et al.; Haaland et al.; apresentaram tais informações de forma parcial. A descrição com detalhes adequados dos estudos incluídos nas revisões (I.8), foi relatada parcialmente por quatro estudos: Khosravi et al.; Djalilova et al.; Barros et al.; Haaland et al.; e não foi encontrada apenas em um, Ploeger.

Em relação ao uso de técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais incluídos na revisão (I.9), todos as 13 revisões cumpriram este quesito. As informações sobre fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão (I.10), não foi mencionada em nenhum dos 13 estudos. Nas revisões sistemáticas em que foi realizado meta-análise, o uso de métodos apropriados para combinação estatística de resultados (I.11) foi observado apenas em cinco estudos: Yang et al. (2023); Kim e Yeun (2022); Khosravi et al. (2019); Zheng et al. (2019); Tong et al. (2013)

A avaliação do impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências (I.12), foi descrita em sete revisões: Yang et al. (2023); Kim e Yeun (2022); Salimans et al. (2022); Khosravi et al. (2019); Zheng et al. (2019); Tong et al. (2013); Ng e Tsang (2009).

O risco de viés não foi considerado em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão (I.13) em quatro estudos: Bautmans et al. (2021); Djalilova et al. (2019); Barros et al. (2017); Haaland et al. (2008). O fornecimento de explicação e discussão satisfatórias sobre heterogeneidade nos resultados da revisão (I.14), não foi encontrado em três estudos (Bautmans et al. (2021); Djalilova et al. (2019); Haaland et al. (2008).

Nas revisões que realizaram síntese quantitativa, a investigação adequada do viés de publicação e discussão de provável impacto nos resultados (I.15), não foi mencionado em seis estudos: Brauer et al. (2021); Bautmans et al. (2021); Djalilova et al. (2019); Barros et al. (2017); Ploeger (2009); Haaland et al. (2008).

A menção sobre fontes potenciais de conflito de interesse e possíveis financiamentos para condução das revisões (I.16), não foi relatado em quatro revisões sistemáticas: Tong et al. (2013); Ploeger (2009); Ng e Tsang (2009); Haaland et al. (2008).

Diante do exposto, foi possível verificar as limitações apresentadas nas revisões sistemáticas analisadas. A ausência de registro do protocolo, de informações detalhadas sobre as amostras, a heterogeneidade dos estudos, lacunas na análise do viés de publicação, dentre outras, sinalizam a escassa qualidade metodológica dos estudos.

No entanto, é importante destacar a evolução, nos últimos anos, dos instrumentos que avaliam a qualidade metodológica das revisões sistemáticas. O *AMSTAR*, por exemplo, foi elaborado em 2007 (SHEA et al., 2007) e atualizado em 2017, como *AMSTAR 2* (SHEA, et al., 2017), pelo mesmo grupo de autores, o que promoveu uma configuração mais ampliada e bastante exigente.

Todavia, é comum observar trabalhos recentes que ainda aplicam o *AMSTAR* (SHEA et al., 2007) ou até mesmo, outra variação como o *AMSTAR-R*, publicada em 2010 (KUNG et al., 2010). Esse tipo de prática incide diretamente no resultado da avaliação/classificação metodológica das revisões sistemáticas, já que em instrumentos anteriores ao *AMSTAR 2* (SHEA, et al., 2017), existe flexibilidade nos critérios de avaliação, o que pode gerar resultados extremamente divergentes a depender do instrumento utilizado. Portanto, os pesquisadores devem estar cientes dos potenciais fatores que acarretam prejuízos na confiabilidade de suas conclusões (GATES et al., 2018).

A presente *overview*, pode ser configurada como pioneira ao reunir, avaliar e sintetizar sistematicamente os resultados de evidências científicas, sobre o exercício físico, IL-6 e imunossenescência. Com base nos estudos atuais, o exercício aeróbico como fator anti-inflamatório é capaz de modular positivamente os níveis de IL-6, PCR e TNF- α . Entretanto, a restrita qualidade metodológica das revisões sistemáticas analisadas, indica proeminente demanda de estudos robustos, com qualidade elevada.

As limitações deste estudo podem ser observadas na busca de estudos apenas em língua inglesa, somente publicados como artigo científico (sem a inclusão de outros tipos de documentos), e na utilização de instrumento atual de avaliação da qualidade metodológica, em estudos publicados anterior a sua elaboração.

3.5 Conclusões

Com base nos estudos analisados, o exercício aeróbico é visto como fator anti-inflamatório, capaz de modular positivamente os níveis de IL-6, PCR e TNF- α , nos processos da imunossenescência. Entretanto, a restrita qualidade metodológica das revisões sistemáticas analisadas, indica proeminente demanda de estudos robustos, com qualidade elevada, que

possam de fato aprimorar o acesso à informação e as tomadas de decisão em saúde, baseada em evidências científicas.

Apoio financeiro

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, com bolsa no Programa de Pós-Graduação em Educação Física (Mestrado associado), da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia e Universidade Estadual de Santa Cruz (PPGEF/UESB/UESC).

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses relevantes ao conteúdo deste estudo.

Contribuições dos autores

Todos os autores fizeram contribuições substanciais para concepção, ou delineamento, ou aquisição, ou análise ou interpretação de dados; e redação do trabalho ou revisão crítica; e aprovação final da versão para publicação.

Disponibilidade dos dados e responsabilidade pelos resultados

Todos os autores declaram ter tido total acesso aos dados obtidos e assumem completa responsabilidade pela integridade destes resultados

Referências

- AGUIAR, S. S. et al. Master athletes have longer telomeres than age-matched non-athletes. A systematic review, meta-analysis and discussion of possible mechanisms. **Experimental Gerontology**, v.146, p.111212, 2021.
- BARB'E-TUANA, F. et al. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. **Seminars in Immunopathology**, v. 42, n. 5, p. 545-557, 2020.
- BARROS, E. S. Acute and Chronic Effects of Endurance Running on Inflammatory Markers: A Systematic Review. **Frontiers in Physiology**, n. 8, p. 779, 2017.
- BAUTMANS, I, et al. The effects of exercise interventions on the inflammatory profile of older adults: A systematic review of the recent literature. **Experimental Gerontology**, n.146, p.111236, 2021.
- BONAFÈ, M. et al. A genderdependent genetic predisposition to produce high levels of IL-6 is detrimental for longevity. **European Journal of Immunology**, v.8, p. 2357-61, 2001.
- BOUGIOUKAS, K. I, et al. Preferred reporting items for overviews of systematic reviews including harms checklist: a pilot tool to be used for balanced reporting of benefits and harms. **Journal of Clinical Epidemiology**, v.93, p. 9-24, 2018.
- BRAUER, L. et al. The Effects of Physical Activity on the Aging of Circulating Immune Cells in Humans: A Systematic Review. **Immuno**, v. 10,11 2974, p. 132–159, 2021.

- BUCKLEY, C. D et al. Fibroblasts regulate the switch from acute resolving to chronic persistent inflammation. **Trends in Immunology**, v. 4, p.199-204, 2001.
- CALABRESE, V. et al. Aging and Parkinson's Disease: Inflammaging, neuroinflammation and biological remodeling as key factors in pathogenesis. **Free Radical Biology and Medicine**, v.1, n.115, p. 80-91, 2018.
- CASUSO, R.A, HUERTAS, J. R. Mitochondrial Functionality in Inflammatory Pathology-Modulatory Role of Physical Activity. **Life (Basel)**, v. 11, n. 1 p. 61, 2021.
- CHOW, L. S et al. Exerkines in health, resilience and disease. **Nature reviews Endocrinology**, v. 18, n. 5, p. 273-289, 2022.
- DAS, D. K; GRAHAM, Z. A; CARDOZO, C. P. Myokines in skeletal muscle physiology and metabolism: Recent advances and future perspectives. **Acta Physiologica (Oxford)**, v.228, n.2, p.13367, 2020.
- DJALILOVA, D. M. et al. Impact of Yoga on Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review. **Biological Research For Nursing**, v. 2, p.198-209, 2019.
- FANG, P. et al. Adipose-Muscle crosstalk in age-related metabolic disorders: The emerging roles of adipo-myokines. **Ageing Research Reviews**, v. 84, n.101829, 2023.
- FORCINA, L; FRANCESCHI, C; MUSARÒ, A. The hormetic and hermetic role of IL-6. **Ageing Research Reviews**, v.38, n.101697.
- FULOP, T et al. Immunosenescence is both functional/adaptive and dysfunctional/maladaptive. **Seminars in Immunopathology**, v. 42, n. 5, p. 521-536, 2020.
- FURMAN, D. et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. **Nature medicine**, v. 25, n. 12, p. 1822-1832, 2019.
- FUSTER, J. J; WALSH, K. The good, the bad, and the ugly of interleukin-6 signaling. **The EMBO Journal**, v. 33, n.13, p.1425-7, 2014.
- GABAY C. Interleukin-6 and chronic inflammation. **Ther Arthritis Research e Therapy**, v. 2006, n. 8 Suppl 2, p.3, 2006.
- GATES, A. et al. Evaluation of the reliability, usability, and applicability of AMSTAR, AMSTAR 2, and ROBIS: protocol for a descriptive analytic study. **Systematic Reviews**, v.7, n. 85, 2018.
- GJEVESTAD, G. O.; HOLVEN, K. B, ULVEN, S. M. Effects of Exercise on Gene Expression of Inflammatory Markers in Human Peripheral Blood Cells: A Systematic Review. **Current Cardiovascular Risk Reports**, v. 9, n.7, p. 34, 2015.
- GREENHAM, G. et al. Biomarkers of Physiological Responses to Periods of Intensified, Non-Resistance-Based Exercise Training in Well-Trained Male Athletes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Medicine**, v. 48, n.11, p. 2517-2548, 2018.
- HAALAND, D. A. et al. Is regular exercise a friend or foe of the aging immune system? A systematic review. **Journal of Sport Medicine**, v.18, n. 6, p. 539-48, 2008.
- HARTLING, L. et al. A descriptive analysis of overviews of reviews published between 2000 and 2011. **Open Science Journal**, v. 7, n.11, p. 49667, 2011.
- HIGGINS, J. P. T. et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. **Wiley**; 2019. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119536604>.
- HUNT, H et al. An introduction to overviews of reviews: planning a relevant research question and objective for an overview. **Systematic Reviews**. v. 7, n. 1, p. 39, 2018.
- KENNEDY, B. K. et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. **Cell**, v. 6, n.159, p.709-13, 2014.
- KHOSRAVI, N. et al. Exercise training, circulating cytokine levels and immune function in cancer survivors: A meta-analysis. **Brain, Behavior, and Immunity**, v.81, p. 92-104, 2019.
- KIM, S. D.; YEUN, Y. R. Effects of Resistance Training on C-Reactive Protein and Inflammatory Cytokines in Elderly Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of

- Randomized Controlled Trials. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.19, n. 6, p. 3434, 2022.
- KOELWYN, G. J. et al. Exercise in Regulation of Inflammation-Immune Axis Function in Cancer Initiation and Progression. **Oncology (Williston Park)** v. 29, n. 12, p. 908-20, 2015.
- KUNG, J. et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. **The Open Dentistry Journal**, v. 4, p.84-91, 2010.
- MAKIEL, K, et al. Effect of Exercise Interventions on Irisin and Interleukin-6 Concentrations and Indicators of Carbohydrate Metabolism in Males with Metabolic Syndrome. **Journal of Clinical Medicine**, v.12, n. 1, p. 369, 2023.
- MATHOT, E. et al. Systematic review on the effects of physical exercise on cellular immunosenescence-related markers - An update. **Experimental Gerontology**, v. 149, p. 111318, 2021.
- MATTSON, M. P. et al. Meal frequency and timing in health and disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, vol. 111, n. 47, p. 16647-53. 2014.
- MATTSON, M. P. Hormesis defined. **Ageing Research Reviews**, v 7, n 1p.1-7, 2008.
- MEESSEN, E. C. E. et al. Human Postprandial Nutrient Metabolism and Low-Grade Inflammation: A Narrative Review. **Nutrients**, v. 11, n. 12, p. 3000, 2019.
- MONTEIRO-JUNIOR, R. S. et al. Effect of Exercise on Inflammatory Profile of Older Persons: Systematic Review and Meta-Analyses. **Journal of Physical Activity and Health**, v.15, n. 1, p. 64-71, 2018.
- NG, B. H; TSANG, H. W. Psychophysiological outcomes of health qigong for chronic conditions: a systematic review. **Psychophysiology**, v. 46n. 2, p. 257-69, 2009.
- NIEMAN, D. C et al. Metabolic recovery from heavy exertion following banana compared to sugar beverage or water only ingestion: A randomized, crossover trial. **PloS one**, v. 13, n. 3, 2018.
- OUZZANI, M. et al. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 210, 2016.
- PAGE, M. J, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **British Medical Journal**, v. 29; n. 372, p.160, 2021.
- PEDERSEN, B. K. Physical activity and muscle-brain crosstalk. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 7, p. 383-392, 2019.
- PEREIRA JUNIOR, M. et al. 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**, v. 9, n. 56, p. 597-04, 2015.
- PLOEGER, H. E. et al. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. **Exercise Immunology Review**, v.15, p. 6-41, 2009.
- REIS, A. S. L. S. et al. Efeitos da prática de atividade física no processo de imunossenescência: uma revisão narrativa. In: Fábio Ferreira de Carvalho Junior. (Org.). Ciências da saúde: desafios, perspectivas e possibilidades. 1 ed. Guarujá: **Editora Científica Digital**, v. 4, p. 126-142, 2022a.
- REIS, A. S. L. S. et al. Exercícios, Catecolaminas e Imunossenescência: uma revisão narrativa de literatura. In: José Martins Juliano Eustaquio; Octávio Barbosa Neto. (Org.). Medicina do Exercício e do Esporte: evidências científicas para uma abordagem multiprofissional. 1 ed. São Paulo: **Editora Científica Digital**, v. 1, p. 75-94, 2022b.

- REIS, A. S. L. S. et al. Envelhecimento, imunossenescência e exercício físico: uma revisão narrativa. In: Thais Ranielle Souza de Oliveira; Octávio Barbosa Neto. (Org.). Ciências biológicas e da saúde: integrando saberes em diferentes contextos. 1ed. Guarujá-SP: **Editora Científica Digital**, 2022, v. 1, p. 153-169c.
- RODRIGUES, L. P. et al. Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, v. 2021, n. 59, p. 9-21, 2021.
- SALIMANS, L. et al. Effect of resistance exercise on the immune cell function in humans: A systematic review. **Experimental Gerontology**, v.164, p.111822, 2022.
- SANTORO, A. et al. Inflammaging, hormesis and the rationale for anti-aging strategies. **Ageing Research Reviews**, v. 64, p. 101142, 2020.
- SANTORO, A.; BIENTINESI, E; MONTI, D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity?. **Ageing Research Reviews**, v. 71, p. 101422, 2021.
- SARDI, F. et al. Alzheimer's disease, autoimmunity and inflammation. The good, the bad and the ugly. **Autoimmunity Reviews**, v. 11, n. 2, p. 149-153, 2011.
- SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **British Medical Journal**, v. 2017, n.358p. 4008, 2017.
- SHEA, B. J. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **British Medical Journal Medical Research Methodology**, v. 7, n. 10, 2007.
- SHINKAI, S. et al. Physical activity and immune senescence in men. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 27, n. 11, p.1516-26, 1995.
- SIMPSON, R. J. et al. Exercise and the Regulation of Immune Functions. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, v.135, p.355-80, 2015.
- SMITH, V. et al. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. **British Medical Journal Medical Research Methodology**, v.11, n. 1 p.15, 2011.
- SUZUKI, K. et al. Characterization and modulation of systemic inflammatory response to exhaustive exercise in relation to oxidative stress. **Antioxidants Basel**, v. 9, p. 401, 2020.
- TANAKA, H; SAFAR, M. E. Influence of lifestyle modification on arterial stiffness and wave reflections. **American Journal of Hypertension**, v.18, n. 1, p. 137-44, 2005.
- TONG, G et al. Effects of psycho-behavioral interventions on immune functioning in cancer patients: a systematic review. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 140, n.1, p.15-33, 2014.
- TURNER, J. E.; BRUM, P. C. Does Regular Exercise Counter T Cell Immunosenescence Reducing the Risk of Developing Cancer and Promoting Successful Treatment of Malignancies? **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p.4234765, 2017.
- TUTTLE, C. S. L. et al. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. **Ageing research reviews**, v. 64, p.101185, 2020.
- UHL, B, et al. Aged neutrophils contribute to the first line of defense in the acute inflammatory response. **Blood**, v.128 n.19, p. 2327-2337, 2016.
- VALACCHI, G. et al. OxInflammation: From Subclinical Condition to Pathological Biomarker. **Frontiers in physiology**, v. 9, p. 858, 2018.
- ZHENG, G. et al. Effect of Aerobic Exercise on Inflammatory Markers in Healthy Middle-Aged and Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 26, n.11, p. 98, 2019.
- ZHOU, D.; BORSA, M.; SIMON, A. K. Hallmarks and detection techniques of cellular senescence and cellular ageing in immune cells. **Ageing Cell**, v. 20, n. 2, p.13316, 2021.

APÊNDICE A – Estratégias de busca

Bases de dados	Estratégias de busca
----------------	----------------------

PubMed	#1 ("Exercise"[Mesh] OR (Exercises) OR (Physical Activity) OR (Activities, Physical) OR (Activity, Physical) OR (Physical Activities) OR (Exercise, Physical) OR (Exercises, Physical) OR (Physical Exercise) OR (Physical Exercises) OR (Acute Exercise) OR (Acute Exercises) OR (Exercise, Acute) OR (Exercises, Acute) OR (Exercise, Isometric) OR (Exercises, Isometric) OR (Isometric Exercises) OR (Isometric Exercise) OR (Exercise, Aerobic) OR (Aerobic Exercise) OR (Aerobic Exercises) OR (Exercises, Aerobic) OR (Exercise Training) OR (Exercise Trainings) OR (Training, Exercise) OR (Trainings, Exercise)) AND #2 ((Cellular Senescence"[Mesh] OR (Senescence, Cellular) OR (Cell Senescence) OR (Senescence, Cell) OR (Cell Aging) OR (Cellular Ageing) OR (Ageing, Cellular) OR (Aging, Cell) OR (Senescence, Replicative) OR (Cellular Aging) OR (Aging, Cellular) OR (Replicative Senescence) OR (Cell Ageing) OR (Ageing, Cell) OR ("Aging"[Mesh] OR (Senescence) OR (Biological Aging) OR (Aging, Biological) OR ("Immunocompetence"[Mesh] OR (Immunological Competence) OR (Competence, Immunological) OR (Competence, Immunologic) OR (Immunologic Competence)) AND #3 ("Cytokines"[Mesh] OR (Cytokine) OR ("Interleukins"[Mesh] OR (Interleukin) AND #4 ("Inflammation"[Mesh] OR (Inflammations) OR (Innate Inflammatory Response) OR (Inflammatory Response, Innate) OR (Innate Inflammatory Responses) AND #5 (systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and
---------------	--

	<i>review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])</i>
<i>Cochrane Library</i>	<i>#1 (Exercise OR physical exercise OR Motor Activity OR Physical Activity OR Physical Fitness OR Intensive strength training OR Resistance Training OR Strength training OR Plyometric Exercise OR exhaustive exercise OR Physical Endurance OR Exercise Tolerance OR Aerobic fitness OR Aerobic training OR Strength endurance training OR Strengthening exercise)</i> <i>AND</i> <i>#2 (Cell Physiological Processes OR immunosenescence OR Lymphocytes OR Monocytes OR Macrophages OR Dendritic Cells OR Killer Cells, Natural OR NK Cells OR Neutrophils OR Vaccines OR Cell surface marker)</i> <i>AND</i> <i>#3 ("Inflammation") OR (Inflammations) OR (Innate Inflammatory Response) OR (Inflammatory Response, Innate) OR (Innate Inflammatory Responses)</i> <i>AND</i> <i>#4 ("Cytokines" OR (Cytokine) OR ("Interleukins") OR (Interleukin)</i>
<i>Web of Science, Scopus via Portal Periódicos CAPES</i>	<i>#1 ("Exercise" OR "physical exercise" OR "Motor Activity" OR "Physical Activity" OR "Physical Fitness" OR "Intensive strength training" OR "Resistance Training" OR "Strength training" OR "Plyometric Exercise" OR "exhaustive exercise" OR "Physical Endurance" OR "Exercise Tolerance" OR</i>

	<i>"Aerobic fitness" OR "Aerobic training" OR "Strength endurance training" OR "Strengthening exercise")</i> <i>AND</i> <i>#2 ("Cell Physiological Processes" OR immunosenescence)</i> <i>AND</i> <i>#3 ("Cytokines" OR (Cytokine) OR ("Interleukins") OR (Interleukin)</i> <i>AND</i> <i>#4 ("Meta-Analysis") OR ("Systematic Review")</i>
<i>Google Scholar</i>	<i># 1 "Exercise"[Mesh] OR physical exercise OR Physical Activity</i> <i>AND</i> <i># 2 "Immunosenescence" OR "Aging" OR "Senescence" OR "Biological Aging" OR "Aging, Biological" OR "Elderly" OR "Aged"</i> <i>AND</i> <i># 3 ("Cytokines" OR (Cytokine) OR ("Interleukins") OR (Interleukin)</i> <i>AND</i> <i>#4 ("Meta-Analysis") OR ("Systematic Review")</i>

1.1 ANEXO D - *AMSTAR 2*

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or nonrandomised studies of healthcare interventions, or both

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

For Yes:

- Population
- Intervention
- Comparator group
- Outcome
- Optional (recommended)
- Timeframe for follow-up
- Yes
- No

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

For Partial Yes:

The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:

- review question(s)
- a search strategy
- inclusion/exclusion criteria a risk of bias assessment

For Yes:

As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:

- a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and
- a plan for investigating causes of heterogeneity
- justification for any deviations
- from the protocol

- Yes

- Partial Yes

- No

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

- For Yes, the review should satisfy ONE of the following:

- Explanation for including only RCTs

- OR Explanation for including only NRSI

- OR Explanation for including both RCTs and NRSI

- Yes

- No

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

For Partial Yes (all the following):

- searched at least 2 databases (relevant to research question)

- provided key word and/or search strategy

- justified publication restrictions (e.g. language)

For Yes, should also have (all the following):

- searched the reference lists / bibliographies of included studies

- searched trial/study registries

- included/consulted content

- experts in the field

- where relevant, searched for grey literature

- conducted search within 24 months of completion of the review

- Yes

- Partial Yes

- No

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include
- OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.
- Yes
- No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or nonrandomised studies of healthcare interventions, or both

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies
- OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.
- Yes
- No

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes:

- provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

- Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study
- Yes
- Partial Yes
- No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

- described populations
- described interventions
- described comparators

- described outcomes
- described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

- described population in detail
- described intervention in detail (including doses where relevant)
- described comparator in detail (including doses where relevant)
- described study's setting timeframe for follow-up
- Yes
- Partial Yes
- No

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs

For Partial Yes, must have assessed RoB from

- unconcealed allocation, and
- lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as allcause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

- allocation sequence that was not truly random, and selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

- Yes
- Partial Yes
- No
- Includes only
- NRSI
- NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- from confounding, and

- from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

- methods used to ascertain exposures and outcomes, and
- selection of the reported result from among multiple
- measurements or analyses of a specified outcome
- Yes
- Partial Yes
- No
- Includes only
- RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes

Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies

- Yes
- No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or nonrandomised studies of healthcare interventions, or both

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs

For Yes:

- The authors justified combining the data in a meta-analysis
- AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.
- AND investigated the causes of any heterogeneity
- Yes
- No

-No meta-analysis conducted

For NRSI

For Yes:

- The authors justified combining the data in a meta-analysis
- AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present
- AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available
- AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review

-Yes

-No

- No meta-analysis conducted

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

- included only low risk of bias RCTs
- OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.

-Yes

-No

-No meta-analysis conducted

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

- included only low risk of bias RCTs
- OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results

-Yes

-No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

- There was no significant heterogeneity in the results
- OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review
- Yes
- No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

- performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias
- Yes
- No
- No meta-analysis conducted

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or nonrandomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- The authors reported no competing interests OR
- The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest
- Yes
- No