

---

EDUCAÇÃO FÍSICA

---

**CARINE CASSIANE RUBIRA MAURICIO**

**O PAPEL DOS MACRÓFAGOS NO EFEITO  
ANTI-INFLAMATÓRIO DO EXERCÍCIO FÍSICO**



Rio Claro

2017

CARINE CASSIANE RUBIRA MAURICIO

O PAPEL DOS MACRÓFAGOS NO EFEITO  
ANTI-INFLAMATÓRIO DO EXERCÍCIO FÍSICO

*ORIENTADOR:* PROFº DR. ALEXANDRE GABARRA DE OLIVEIRA

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto de Biociências da  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de  
Mesquita Filho” - Campus de Rio Claro, para  
obtenção do grau de Bacharela em  
Educação Física.

Rio Claro  
2017

Mauricio, Carine Cassiane Rubira  
617.1027 O papel dos macrófagos no efeito anti-inflamatório do  
M455p exercício físico / Carine Cassiane Rubira Mauricio. - Rio  
Claro, 2017  
45 f.: il., figs.

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Educação  
Física) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de  
Bióciências de Rio Claro  
Orientador: Alexandre Gabarra de Oliveira

1. Medicina esportiva. 2. Polarização de macrófagos. 3.  
Exercício. 4. Inflamação. I. Título.

Ficha Catalográfica elaborada pela STATI - Biblioteca da UNESP Campus de Rio Claro/SP -  
Adriana Ap. Puerta Buzzá / CRB 8/7987

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço imensamente aos meus pais Roseli e Mauricio pelo esforço realizado e sonhado comigo durante a graduação. As minhas irmãs Catia e Caren que por muitas vezes me aconselharam e dividiram comigo as alegrias e inquietações desses 4 anos. A todos os professores da UNESP que foram sábios e ditosos em compartilhar seus conhecimentos ao longo desses 4 anos, e especificamente ao meu orientador deste trabalho Prof. Dr ° Alexandre Gabarra de Oliveira que foi paciente e generoso em dividir todo seu conhecimento pelo assunto deste TCC. A todos os meus amigos, dentro e fora da universidade que compartilharam comigo algumas das experiencias da vida universitária, e especialmente ao Eduardo Anderle Garcia que acompanhou sempre com muita paciência, carinho e dedicação toda essa trajetória. E por fim ao meu técnico de basquete Juliano Marcio Brogna, que plantou a semente da Educação Física em mim e que até hoje é o símbolo de onde tudo começou.

## RESUMO

A obesidade é um dos maiores problemas crônicos de saúde do século XXI. Resistência à insulina, mutações nos genes que regulam o metabolismo e o aumento da inflamação do tecido adiposo são algumas consequências dessa doença. No aspecto inflamatório, na última década, o papel dos macrófagos em particular tornou-se cada vez mais implicado na sua patogênese, evidências têm estabelecido um papel importante para a polarização de macrófagos no desenvolvimento de doenças metabólicas. Em uma visão geral na obesidade o que acontece é um desequilíbrio na proporção de macrófagos M1 / M2, com macrófagos "pró-inflamatórios" tipo M1 sendo aumentados em comparação com macrófagos "anti-inflamatórios" tipo M2 sendo regulados para baixo, levando a inflamação crônica e propagação de disfunção metabólica. Paralelamente, o exercício físico vem sendo considerado uma estratégia de baixo custo para prevenir e tratar a obesidade, provavelmente, entre outros aspectos, em virtude de sua ação anti-inflamatória. Está bem estabelecido que o exercício melhora a sensibilidade à insulina nos tecidos alvo e que o treinamento físico tem ação anti-inflamatória. O método mais usado para prevenir e tratar a inflamação crônica subclínica causada pela obesidade é reduzir o peso corporal em ao menos 5%. Pesquisadores indicam que a perda de peso através da dieta e exercício diminui o influxo de macrófagos para o tecido adiposo branco. Sendo assim esse trabalho de conclusão de curso terá como objetivo revisar o papel da polarização de macrófagos no efeito anti-inflamatório do exercício físico, a partir do método de revisão bibliográfica não sistemática de artigos, teses e dissertações em base de dados.

Palavras-chave: Macrófagos, Exercício e Inflamação.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVOS.....	8
3. METODOS .....	8
4. CITOCINAS .....	8
5. O PROCESSO INFLAMÁTÓRIO .....	11
6. RESISTENCIA A INSULINA NA OBESIDADE .....	12
7. INFILTRAÇÃO DE MACROFAGOS .....	13
8. POLARIZAÇÃO DE MACROFAGOS .....	18
9. EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO.....	20
9.1 Efeito na polarização .....	21
9.2 O papel do exercício no efeito anti-inflamatório de doenças .....	24
10. CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS .....	32

## 1. INTRODUÇÃO

Entre as principais doenças desse século a obesidade vem crescendo em grande escala. Sua prevalência mundial está aumentando rapidamente e quase duplicou entre 1980 e 2016, chegando assim a proporções epidêmicas (NG et al., 2014). Consequentemente, tal situação coloca um grande fardo financeiro no sistema público de saúde devido ao aumento da morbidade e da mortalidade (MEHTA et al., 2014). Fatores ambientais, hábitos de estilo de vida como dieta e nível de atividade física, bem como predisposição genética podem aumentar o risco de obesidade, ou ainda colaborar com seu agravamento (PRZELIORZ-PYSZCZEK; REGULSKA-ILOW, 2017). Nesse contexto, estudos indicam que o estilo de vida sedentário é um fator importante relacionado à obesidade. Uma revisão sistemática da literatura, incluindo 20 estudos buscando a associação entre obesidade e nível de atividade física, mostrou uma relação inversa entre atividade física e peso corporal e / ou uma relação direta entre sedentarismo e sobrepeso / obesidade (BLUMEL et al., 2015). O tecido adiposo também funciona como um órgão endócrino, ao lado de sua função primordial de estoque de energia (KERSHAW; FLIER, 2004). Nesse sentido, os adipócitos, o componente celular dominante do tecido adiposo, secretam substâncias conhecidas em seu conjunto como adipocinas como a leptina, adiponectina e proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) (BALISTRERI; CARUSO; CANDORE, 2010). As adipocinas regulam a homeostase da glicose, afetam as funções metabólicas de outros tecidos e modulam as respostas inflamatórias (MEIJER et al., 2011). A alteração da função dos adipócitos com a produção desequilibrada de adipocinas está associada ao desenvolvimento de diversas condições patológicas importantes, incluindo resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovasculares e alguns tipos de câncer (ARMANI et al., 2010). O suprimento extra de glicose e ácidos graxos livres em decorrência da ingestão alimentar exagerada têm como consequência o crescimento do tecido adiposo, que durante sua expansão promove o aumento na secreção de adipocinas como por exemplo, o fator de necrose tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ), que pode desempenhar efeitos inibitórios sobre a via de sinalização de insulina e dessa

forma contribui para o desenvolvimento da resistência à insulina. Esta condição é caracterizada por uma diminuição da ação biológica da insulina nas células alvo, com disfunções na absorção, metabolismo e armazenamento de glicose a concentrações fisiológicas desse hormônio (MUCELLINI et al., 2017).

Um dos mecanismos mais aceitos pelo qual essas adipocinas promovem a resistência à insulina é sem sombra de dúvidas a inflamação crônica subclínica (RULL et al., 2010). Dentro dessa perspectiva inflamatória, é bem conhecido que diversas células imunes residem no tecido adiposo branco de indivíduos magros e obesos, e estas células secretam citocinas pró-inflamatórias durante a obesidade ou não, colaborando assim para o acometimento da função fisiológica da insulina (ABE; HIRASAKA; NIKAWA, 2017).

Os macrófagos são células do sistema imune inato que estão presentes em todos os órgãos. que habitualmente povoam órgãos e tecidos distintos e podem ser consideradas como uma célula imunológica prototípica (LOKER et al., 2004). Macrófagos estão presentes em todo o corpo humano, constituem células efetoras imunitárias importantes e têm papéis variáveis num grande número de configurações patológicas, mas também fisiológicas. É evidente que os macrófagos precisam ajustar seu perfil de ativação em direção a um ambiente em constante mudança que requer a alteração de seu fenótipo, um processo conhecido como polarização de macrófagos. Ainda segundo Brune e colaboradores, a inflamação não é uma doença, é a resposta do sistema imunológico aos danos causados às células de um organismo por diversos agentes patogênicos, insultos físicos, produtos químicos nocivos ou um controle desequilibrado das células imunitárias (LAUTERBACH; WUNDERLICH, 2017). Inflamação geralmente é uma resposta aguda de cura local, mas pode prosseguir para um estado crônico, se o insulto persiste e carrega o risco de progredir para uma resposta para o corpo todo (sepse) com o perigo de proporcionar falência de um órgão principal e morte, numa condição médica conhecida como choque séptico (BRUNE et al., 2013). Como citado a cima a MCP-1 é expressa e secretada no tecido adiposo branco, e encontra-se em grande quantidade na obesidade. Atuando na quimiotaxia de monócitos que se diferencia em macrófagos para as áreas de inflamação, proporcionado assim a



infiltração de macrófagos no tecido adiposo de indivíduos obesos. Quando ativados, os macrófagos secretam citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$  e interleucina-6 (IL-6), acentuando a resposta inflamatória e a resistência à insulina. Desse modo, a MCP-1 favorece, indiretamente, para uma condição de resistência insulínica e redução da captação de glicose (SARTIPY; LOSKUTOFF, 2003).

Em contrapartida, estudos mostram que o exercício físico dependendo de sua intensidade, aumenta ou diminui a ocorrência de infecções, que podem estar relacionadas com as alterações das funções de macrófagos (XIAO et al., 2015). O exercício regular está associado à diminuição da incidência de diferentes tipos de doenças crônicas. Parte do efeito protetor do exercício está relacionado a mudanças na função imunológica, o que pode melhorar vários aspectos da cicatrização de feridas, incluindo a polarização dos macrófagos (GOH; LADIGES, 2014). No caso do colesterol, por exemplo, benefícios podem ser atribuídos ao papel do exercício em elevar as defesas antioxidantes no plasma e parede arterial, bem como, os níveis de colesterol HDL no plasma (PINTO et al., 2015). Estudos mostram que o exercício regular demonstrou uma diminuição na inflamação sistêmica crônica subclínica em humanos (PEDERSEN, 2006). Analisando o papel do exercício como um agente benéfico no contexto anti-inflamatório, pesquisadores apontam que as respostas às citocinas ao exercício difere daquela provocada por infecções graves (SUZUKI et al., 2002). O fato de que as citocinas pró-inflamatórias clássicas, TNF-  $\alpha$  e IL-6, em geral agirem de forma diferente com o exercício, indica que a cascata de citocinas induzida pelo exercício difere marcadamente da cascata de citocinas induzida por infecções. Tipicamente, a IL-6 é a primeira citocina liberada na circulação durante o exercício. O nível de IL-6 circulante aumenta de forma exponencial (até 100 vezes) em resposta ao exercício (SUZUKI et al., 2002; VIEIRA et al., 2009). De forma mais específica, estudo em modelo animal demonstrou que a IL-6 induzida pelo exercício impede a atividade pro-inflamatória do TNF-  $\alpha$  (Ropelle et al Plos Biology 2010 ou 21011). Estes efeitos anti-inflamatórios do exercício podem oferecer proteção contra a resistência à insulina induzida pelo TNF-  $\alpha$  (PEDERSEN, 2006). Um exemplo de como o IL-6 auxilia no efeito anti-inflamatório é que não só o TA mas também músculo esquelético (ME) produz e

libera várias citocinas (KLEIN et al., 2004), e em ME, especialmente, a IL-6 atraiu atenção, uma vez que tanto a expressão de mRNA quanto a liberação de IL-6 do tecido muscular são altamente reguladas em resposta a agudas exercício (PEDERSEN; STEENSBERG; SCHJERLING, 2001).

Portando, é possível afirmar que o exercício regular auxilia nos processos anti-inflamatórios de forma benéfica em diversas patologias.

## **2. OBJETIVO**

Esse trabalho de conclusão de curso tem como objetivo revisar os dados atuais presentes na literatura a respeito do papel da polarização de macrófagos no efeito anti-inflamatório do exercício físico.

## **3. MÉTODOS**

Revisão bibliográfica não sistemática de artigos, teses e dissertações em base de dados como Pubmed, Google Acadêmico, Scielo, Biblioteca Unesp e Sistema Dela publicados nos últimos 15 anos.

## **4. CITOCINAS**

O tecido adiposo branco atualmente é reconhecido como um órgão multifuncional. Além do papel central do armazenamento de lipídios, possui uma função endócrina por secretar vários hormônios, notadamente leptina e adiponectina, e uma variada gama de outros fatores proteicos. Um importante desenvolvimento recente em nossa compreensão da obesidade é o surgimento do conceito de que ela (e diabetes) é caracterizada por um estado de inflamação crônica de baixo grau (YUDKIN et al., 2000). A base para este ponto de vista é que o aumento dos níveis circulantes de vários marcadores de inflamação, tanto citocinas pró-inflamatórias quanto proteínas de fase aguda, se encontram elevados nos obesos. Estes marcadores incluem IL-6, o TNF-  $\alpha$  e proteína C-reativa (PCR) (DAS, 2001). No entanto, é cada vez mais evidente que

o estado inflamatório pode ser causal no desenvolvimento da resistência à insulina e os outros distúrbios associados à obesidade, como hiperlipidemia e síndrome metabólica (HOTAMISLIGIL, 2003). Enquanto o pressuposto geral é que a inflamação é consequente à obesidade, sugeriu-se que a obesidade é, de fato, o resultado de uma doença inflamatória (TRAYHURN; WOOD, 2004).

O tecido adiposo humano é caracterizado pela capacidade de produzir e liberar proteínas inflamatórias, coletivamente conhecidas como adipocinas, por exemplo, adiponectina, TNF –  $\alpha$ , interleucina-6 (IL-6), IL-8 e proteína quimiotratante para MCP-1 (BRUUN et al., 2006). A produção dessas proteínas pelo tecido adiposo é aumentada na obesidade e os níveis circulantes de várias proteínas de fase aguda e citocinas inflamatórias levaram à visão de que os obesos são caracterizados por um estado de inflamação crônica de baixo grau e que isso liga causalmente à resistência à insulina e à síndrome metabólica (TRAYHURN; WOOD, 2004). A IL-6 também ativa a fase aguda e induz a febre. Além disso, atua sobre linfócitos e ativa células citotóxicas ou estimula a diferenciação das células plasmáticas (KYRIAKOU et al., 1997). Dependendo das vias de sinalização que são ativadas após a ligação do receptor, IL-6 também pode ter propriedades anti-inflamatórias (MAUER; DENSON; BRUNING, 2015). IL-1 $\beta$  é um forte pirogênio, mas, além disso, pode induzir a secreção de prostaglandinas no sistema nervoso central. Notavelmente, IL-1 $\beta$  e TNF $\alpha$  são ambos indutores potentes de IL-6 e, assim, amplificam a cascata inflamatória (DINARELLO, 2007). A nível molecular, o TNF $\alpha$  compromete a ativação de fosforilações de tirosina na cascata de sinalização de insulina principalmente de moléculas do substrato do receptor de insulina (SRI), mas também do receptor de insulina. Enquanto naquela época, acreditava-se que os adipócitos eram a fonte de TNF-  $\alpha$  na obesidade, Xu et al. demonstraram que a fração de TAB secreta citocinas pró-inflamatórias que inibem a sinalização de insulina (HOTAMISLIGIL et al., 1994). Além disso, experiências de transplante de medula óssea revelaram que principalmente macrófagos são a fonte de TNF-  $\alpha$  no TAB obeso (XU et al., 2003).

Uma questão central é a origem dos marcadores inflamatórios na obesidade, e existem três possibilidades. A primeira é que reflete a produção e liberação de órgãos diferentes do tecido adiposo, principalmente o fígado (e as células imunes). A segunda explicação é que o tecido adiposo branco é um dos fatores secretores que estimulam a produção de marcadores inflamatórios do fígado e outros órgãos; este pode ser o caso da PCR, onde argumenta-se que a produção hepática é estimulada pelo aumento da IL-6 da massa gordurosa expandida dos obesos (YUDKIN, 2003). A PCR é uma molécula antiga, altamente conservada e um membro da família de proteínas da pentraxina (DUCLOS, 2000). A PCR, secretada pelo fígado em resposta a uma variedade de citocinas inflamatórias, aumenta rapidamente em resposta a trauma, inflamação e infecção e diminui tão rapidamente com a resolução da condição. Assim, a medição de PCR pode ser usada para monitorar estados inflamatórios. PCR tem um papel na função do sistema imune inato (COOK et al., 2000). A PCR ativa o complemento, liga-se aos receptores Fc e atua como uma opsonina para vários agentes patogênicos. A ligação dos receptores PCR a Fc leva à geração de citocinas pró-inflamatórias. A PCR pode reconhecer moléculas autônomas alteradas com base no reconhecimento de padrões. Assim, níveis avançados de PCR podem ser usados como marcador de inflamação (VISSER et al., 1999). Outro fator importante é que as concentrações elevadas de PCR podem ser atribuídas ao aumento da expressão da IL-6 no tecido adiposo e sua liberação para a circulação (CRICHTON et al., 1996). A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que estimula a produção de PCR no fígado (BANKS et al., 1995). O maior teor de tecido adiposo da IL-6 tem sido associado a níveis mais elevados de PCR no sangue de indivíduos obesos (BASTARD et al., 1999). A PCR pode causar um aumento de três vezes na produção solúvel de receptor de IL-6 (SIL-6R) e promover uma perda de IL-6R ligada à membrana, (JONES, S. A. et al., 1999) indicando que a PCR pode afetar eventos inflamatórios mediados por IL-6. A PCR previne a adesão de neutrófilos às células endoteliais (ZOUKI et al., 1997) e inibe o recrutamento de neutrófilos em modelos de inflamação (AHMED et al., 1996), sugerindo que a PCR também desempenha uma função anti-inflamatória. Como o número de sinais proteicos reconhecidos como secretos do tecido adiposo aumentou rapidamente, tornou-se útil conceder-lhes um nome coletivo.

O termo inicialmente introduzido foi 'adipocitocinas' (FUNAHASHI et al., 1999), e isso tem sido amplamente utilizado. Embora o nome tenha mérito, é potencialmente enganador, uma vez que existe uma inferência de que as proteínas segregadas com adipócitos são citocinas ou citocinas. Embora este seja o caso de algumas, como TNF-  $\alpha$  e IL-6, claramente não é assim com a maioria. A secreção é a característica crítica de uma adipocina, e enfatizamos isso, já que o termo também foi usado em conexão com outras proteínas adipocitocinas, como a adiponutrina (WIESNER et al., 2004) que é uma proteína transmembrana em vez de um produto secretor. A "adipocina" também foi empregada para descrever uma proteína que é secretada pelo tecido adiposo, e não por adipócitos. No entanto, é preferível restringir o termo às proteínas que são liberadas pelos próprios adipócitos. O principal motivo disso é que células como macrófagos que também secretam sinais de proteínas são encontradas em vários órgãos, além de estar presentes no tecido adiposo (WEISBERG et al., 2003).

As proteínas são, no entanto, claramente não a única classe de molécula segregada de adipócitos. Além dos ácidos gordurosos, que quantitativamente são muito o maior produto secretor, existem outras substâncias lipídicas, incluindo colesterol, hormônios esteroides, prostaglandinas e prostanóides, e retinol (nem o retinol nem o colesterol são sintetizados nos adipócitos, mas são armazenados e liberados) (XU et al., 2003). As substâncias lipídicas e os adipocinomas em conjunto podem ser considerados como "secreto" do adipócito.

## **5. O PROCESSO INFLAMATÓRIO**

Um importante desenvolvimento recente em nossa compreensão da obesidade é o surgimento do conceito de que ela é caracterizada por um estado de inflamação crônica de baixo grau (YUDKIN et al., 2000). A base para este ponto de vista é que o aumento dos níveis circulantes de vários marcadores de inflamação, tanto citocinas pró-inflamatórias quanto proteínas de fase aguda, são elevados nos obesos. Estes marcadores incluem IL-6, o TNF-  $\alpha$  e proteína

PCR (DAS, 2001). No entanto, é cada vez mais evidente que o estado inflamatório pode ser causal no desenvolvimento da resistência à insulina e os outros distúrbios associados à obesidade, como hiperlipidemia e síndrome metabólica (HOTAMISLIGIL, 2003). Enquanto o pressuposto geral é que a inflamação é consequente à obesidade, sugeriu-se que a obesidade é, de fato, o resultado de uma doença inflamatória (TRAYHURN; WOOD, 2004).

## **6. RESISTENCIA A INSULINA NA OBESIDADE**

A insulina é produzida pelas células beta pancreáticas em resposta ao aumento dos níveis de glicose no sangue, levando assim à absorção de glicose em órgãos sensíveis à insulina. A glicose excessiva é armazenada no TAB como lipídios e no fígado como glicogênio que pode ser convertido de volta à glicose durante o jejum ou períodos de aumento da demanda de energia. Todos esses processos metabólicos e muitos mais são controlados pela insulina (SALTIEL, 2016).

Com relação ao metabolismo da glicose, a insulina visa principalmente os músculos, fígado e tecido adiposo, e as respostas desses alvos à insulina e outros hormônios determinam concentrações circulantes de glicose, ácidos graxos e outros metabolitos (OBERBACH et al., 2006). Os níveis de glicose no sangue são determinados principalmente pelo equilíbrio da produção de glicose pelo fígado, que é reprimido pela insulina e absorção de glicose pelo músculo, estimulado pela insulina (STUMVOLL; GOLDSTEIN; VAN HAEFTEN, 2005). No tecido adiposo, a insulina promove a absorção e o armazenamento de ácidos graxos sob a forma de triglicerídeos e inibe a lipólise dos triglicerídeos armazenados (OLEFSKY; GLASS, 2010). A obesidade induz um estado resistente a insulina em todos os três tecidos alvo, resultando em redução da absorção de glicose estimulada por insulina no músculo, supressão prejudicada da produção de glicose no fígado e aumento da liberação de ácidos graxos do tecido adiposo (FACCHINI et al., 2001) As ações de insulina são mediadas por ligação ao receptor de insulina (RI) (BOUCHER; KLEINRIDDERS; KAHN, 2014). O RI é a tirosina quinase receptora que utiliza moléculas adaptadoras para a sua sinalização (KADOWAKI et al., 1996). Essas moléculas pertencem à família de

proteínas do substrato do receptor de insulina que após o engajamento do IR ou receptor de fator 1 de crescimento similar à insulina são fosforilados com a tirosina, levando a uma ativação de fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) (JAGER; APARICIO-VERGARA; AOUADI, 2016). Em pacientes com diabetes, a ação da insulina é prejudicada. Enquanto os pacientes com diabetes tipo 1 exibem perda de células beta produtoras de insulina devido a reações autoimunes contra o pâncreas, a diabetes tipo 2 se desenvolve como consequência da resistência à insulina que é frequente em pacientes obesos (CAI et al., 2005). Na obesidade, a absorção de glicose comprometida em órgãos metabólicos induz a hiperglicemia, por sua vez, a acelera a produção de insulina pelas células beta. A produção excessiva de insulina pode compensar parcialmente a diminuição da sensibilidade à insulina, mas avança para o aumento de massa da célula beta e, em última instância, para a morte das células beta (LAUTERBACH; WUNDERLICH, 2017).

Existem evidências de que a inflamação está envolvida no desenvolvimento e / ou progressão do DM2 (SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006). Os níveis circulantes elevados de proteínas de fase aguda, como a PCR, bem como citocinas e quimiocinas, são encontrados em indivíduos com DM2 (PICKUP et al., 1997) e níveis elevados de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-1ra e PCR também são observados.

## **7. INFILTRAÇÃO DE MACRÓFAGOS**

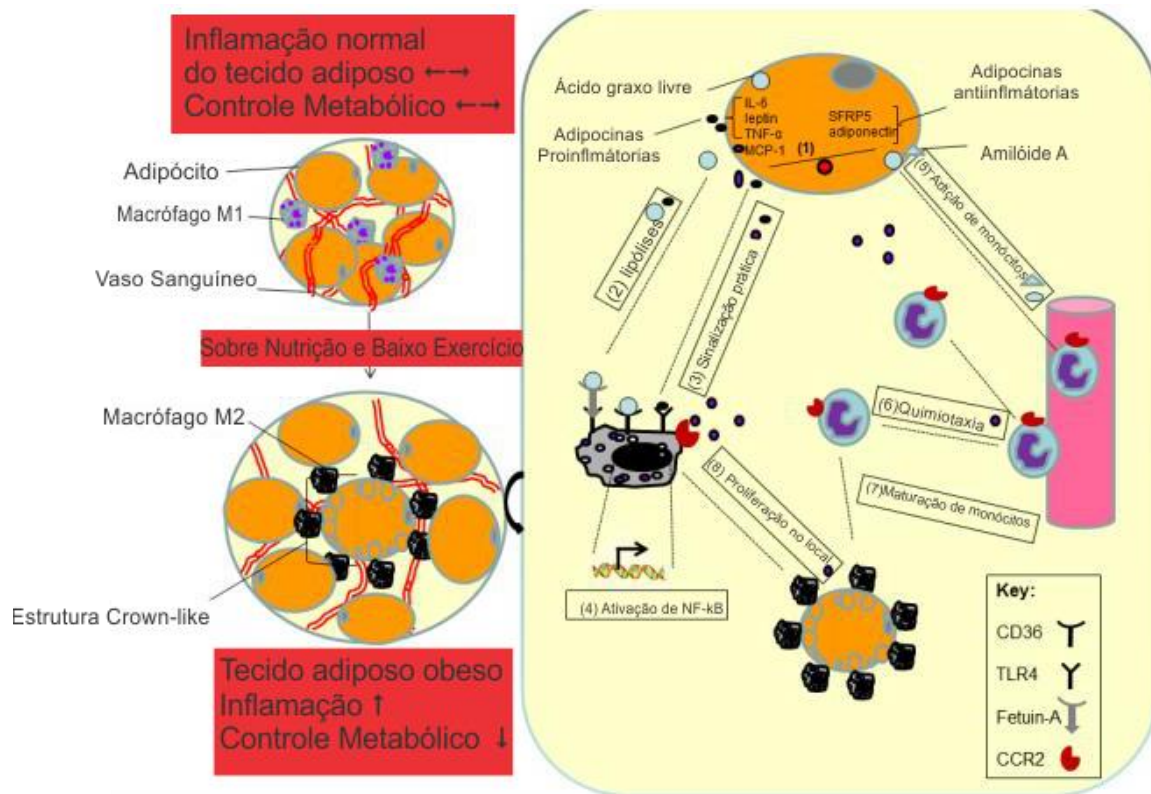
A descoberta de que os macrófagos pró-inflamatórios são recrutados para o tecido adiposo obeso provocou um maior interesse pela interação entre as células imunes e o metabolismo. Desde essa descoberta, muitos trabalhos foram publicados investigando os fatores que levaram ao recrutamento de macrófagos, a mudança fenotípica de macrófagos de tecido adiposo e disfunções metabólicas (BAI; SUN, 2015). A obesidade é caracterizada como um estado crônico de inflamação de baixo grau com infiltração de células imunes progressivas em tecido adiposo TA. A incidência de distúrbios metabólicos, incluindo resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doença cardiovascular (DCV), são

aumentadas com obesidade e são associadas conseqüentemente para surgir a partir da inflamação crônica (OUCHI et al., 2011). Segundo apontamento de estudos a expansão genética ou adipocitária induzida por dieta promove o acúmulo de macrófagos no TA de camundongos e a maioria dos pacientes obesos (APOVIAN et al., 2008; WEISBERG et al., 2003; XU et al., 2003). Após a ativação, os monócitos periféricos derivados da medula óssea imaturos migram para o local da inflamação e se diferenciam em macrófagos de tecidos (GEISSMANN et al., 2010). Estudos apontam ainda que o número de macrófagos e / ou a expressão do gene pro inflamatório no TA está positivamente associada ao tamanho de adipócitos em camundongos obesos e está associada negativamente à perda de peso em seres humanos obesos (CLEMENT et al., 2004; WEISBERG et al., 2003). Além do armazenamento de energia sob a forma de lipídios, o TA tem sido reconhecido como o maior órgão endócrino que secreta vários hormônios, como leptina e adiponectina (IWABU et al., 2010; MAFFEI et al., 1995), fatores de crescimento (fator de crescimento endotelial vascular) (HAGBERG et al., 2012), mediadores pró e anti-inflamatórios, interleucina (IL) -6, IL-1 $\beta$  e TNF-  $\alpha$  (LAGATHU et al., 2006; WANG et al., 2014). Estes fatores que são liberados por TA são coletivamente referidos como adipocinas (BERG; SCHERER, 2005). O TA é composto principalmente de adipócitos que regulam a massa gorda e a homeostase de nutrientes e liberam adipocinas no tecido (SEARS et al., 2009). O TA também inclui uma constelação heterogênea de células endoteliais, precursores de adipócitos, terminais nervosos, fibroblastos, vasos sanguíneos e leucócitos denominados coletivamente como "estroma vacular" (LEE; WU; FRIED, 2010; SEARS et al., 2009). Cada uma dessas células e componentes estruturais contribuem para a síntese e rotação de componentes de matriz extracelular que coletivamente criam microambientes únicos dentro do TA dependendo dos depósitos adiposos, sexo, idade, dieta e espécies (LEE et al., 2010). Os macrófagos e seus precursores de monócitos são populações celulares altamente heterogêneas. Na polarização das citoquinas, os macrófagos são divididos em macrófagos ativados de forma clássica (M1) e macrófagos alternativamente ativados (M2), que apresentam diferentes ativadores, marcadores e funções. M1 pode ser induzido sozinho ou em conjunto com estímulos microbianos ou citocinas, enquanto M2 pode ser induzido por IL-4, IL-10, IL13 e IL-33 (LOCATI;



MANTOVANI; SICA, 2013) em geral, M1 são caracterizados por um fenótipo de IL-12 alto, IL-23 alto e IL-10 baixo, em contraste, as várias formas de M2 expressam geralmente um fenótipo de IL-10high, IL-12low e IL-23low (LOCATI et al., 2013). M1 participa como células indutoras e efetoras em respostas Th1 polarizadas e medeia a resistência contra parasitas e tumores intracelulares, enquanto a função de M2 geralmente expressa altos níveis de receptores tipo scavenger, manose e galactose MGL e contribui para o remodelamento tecidual (MANTOVANI et al., 2013), promoção de angiogênese e progressão tumoral (BISWAS; MANTOVANI, 2010). Em 2007, Lumeng et al. estendeu este paradigma de macrófagos M1/M2 aos MTAs (LUMENG; BODZIN; SALTIEL, 2007). Seus dados indicaram que o fenótipo de MTA mudou de um estado polarizado anti-inflamatório M2 para um estado M1 pró-inflamatório quando ocorreu obesidade, o que contribuiu para a inflamação crônica de baixo grau da obesidade. Com o aumento excessivo de peso, os aumentos extremos no tamanho dos adipócitos são acompanhados por uma frequência elevada de morte de adipócitos e recrutamento de macrófagos (CINTI et al., 2005; FINK; COOKSON, 2005). A taxa de mortalidade elevada de adipócitos pode ser explicada em parte por hipoperfusão, causando um suprimento inadequado de oxigênio frente à expansão de TA (PATEL; BURAS; BALASUBRAMANYAM, 2013). A remodelação do TA associada à obesidade foi descrita pela primeira vez por Cinti em 2005 como a existência de números significativos das chamadas "estruturas tipo coroa" (ETC), constituídas por macrófagos que envolvem adipócitos mortos em ambos os camundongos obesos e em humanos. A prevalência de ETC é altamente correlacionada à inflamação do TA e ao transtorno metabólico e considerada lesão patológica no TA de indivíduos obesos (AOUADI et al., 2013). Durante a remodelação do TA, a morte de adipócitos pode ser suficiente para iniciar a infiltração de macrófagos e induzir a inflamação (LEE et al., 2010). Esta hipótese foi ainda mais comprovada pelo estudo, demonstrando que a preponderância dos MATs em camundongos e humanos obesos é seletivamente localizada em adipócitos mortos individuais e que a frequência de morte de adipócitos é aumentada em mais de 30 vezes em ratos obesos, bem como em seres humanos obesos (CINTI et al., 2005). Foi observada uma remodelação quase completa do depósito de gordura epididimal em um modelo de obesidade induzido por dieta lipídica caracterizada como

frequência da morte de adipócitos, aumento do peso do depósito e acumulação de MATs (STRISSEL et al., 2007). Apesar da associação estreita da morte de adipócitos com a infiltração de macrófagos, o modo como os macrófagos respondem ou contribuem diretamente para a morte de adipócitos ainda não estão claros. Os pesquisadores trazem como hipótese que as moléculas pequenas liberadas por adipócitos mortos podem ativar receptores toll-like (RTLs) nos macrófagos e adipócitos vizinhos, induzindo a liberação de fatores pró-inflamatórios (LEE et al., 2010). A interação entre adipócitos e macrófagos agrava a inflamação crônica na obesidade no TA (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2003). As adipocinas pró-inflamatórias, como a MCP-1 e o TNF- $\alpha$  (SCHMOKER et al., 2009) e as demais liberadas por adipócitos interagem com o complexo TLR4, induzindo a ativação de NF-kB em macrófagos residentes (SCOTT; OWENS, 2008; SUGANAMI; NISHIDA; OGAWA, 2005). Inversamente, os macrófagos ativados também liberam quimiocinas pró-inflamatórias, incluindo MCP-1, recrutando os monócitos de circulação para o local de inflamação no TA (KAMEI et al., 2006). Uma vez infiltrado no TA, os monócitos tornam-se amadurecidos e interagem com adipócitos de forma parácrina através da produção de TNF- $\alpha$ , aumentando a produção de adipocinas pró-inflamatórias e reduzindo a produção de adiponectina anti-inflamatória (SUGANAMI et al., 2005). Esta relação entre adipócitos e macrófagos estabelece e mantém o estado de inflamação crônica no TA obesa através do recrutamento persistente de novos macrófagos/monócitos da circulação (BAI; SUN, 2015)(Figura 1).



Adaptado de (BAI; SUN, 2015)

Figura 1: (1) adipócitos obesos expandem seus tamanhos e quebram o equilíbrio entre os níveis de adipocinas pró inflamatórias e anti-inflamatórias; (2) a obesidade causa um aumento na concentração local de ácidos graxos extracelulares através da regulação positiva da lipólise basal, que envolve múltiplas adipocinas, bem como outras proteínas derivadas de tecido adiposo; ácidos graxos livres podem ligar macrófagos diretamente através de CD36 ou indiretamente através de Fetuin-A; (3) os adipócitos comunicam-se com macrófagos através de adipocinas pró-inflamatórias em uma via parácrina; estas adipocinas ligam macrófagos via TLR4 ou CCR2; (4) após a ligação a ácidos graxos e adipocinas, os macrófagos residentes podem ser ativados e, em seguida, transmitir o sinal para o núcleo onde NF-κB é ativado, contribuindo assim para a liberação de quimiocinas pró-inflamatórias, como MCP-1; (5) os adipócitos também secretam amiloide A que ativa as moléculas de adesão, promovendo o tráfego de monócitos; (6) os monócitos movem-se em direção à maior concentração de MCP-1 via ligação a CCR2, que é o processo conhecido como quimiotaxia; (7) monócitos amadurecidos contribuem para a acumulação

*de macrófagos dentro do TA; (8) A proliferação no local de MCP-1 dos macrófagos também contribui para a acumulação de macrófagos; Os macrófagos cercam os adipócitos mortos causados pela obesidade, formando uma estrutura crown-like. RTL: receptor toll-like; CD36: cluster de diferenciação 36; MCP-1: proteína quimiotática de monócitos-1; CCR2: receptor de quimiocina C-C tipo 2; NF- $\kappa$  B: fator nuclear- $\kappa$ B.*

Conforme descrito acima, o TA foi reconhecido como o maior órgão endócrino que secreta uma variedade de adipocinas. Após o início da obesidade, o estado secretor dos adipócitos pode ser modificado pelas alterações na composição celular do tecido, incluindo alterações no número, fenótipo e localização de células imunes, vasculares e estruturais (BALISTRERI et al., 2010). Evidências recentes sugerem que as alterações induzidas pela obesidade na secreção de adipocinas podem influenciar a função do TA ao recrutar as células imunes e promover respostas inflamatórias (OUCHI et al., 2011). A obesidade não só recruta mais macrófagos, mas também aumenta a expressão de quimiocinas e seus receptores no TA (XU et al., 2003). Os MATs parecem secretar a maioria das quimiocinas inflamatórias e sua acumulação contribui para o desenvolvimento de RI sistêmica (BAI; SUN, 2015).

## **8. POLARIZAÇÃO DE MACRÓFAGOS**

A polarização de macrófagos induzida por obesidade e exercício requer uma integração de crosstalk metabólica e imune. Em primeiro lugar, o excesso de disponibilidade de lipídios adipócitos durante a obesidade aumenta a disponibilidade de ácidos graxos para a ativação de mediadores imunes e metabólicos da resposta inflamatória, incluindo o receptor toll-like (RTL)-4, o fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) I $\kappa$ B quinase (IKK) - $\beta$ , Jun quinase (JNK) -1, entre outros (HOTAMISLIGIL; ERBAY, 2008). No estado obeso, as concentrações aumentadas de ácidos gordos saturados ativam RTL4 tanto em adipócitos quanto em macrófagos (SHI et al., 2006), NF- $\kappa$ B em adipócitos, e JNK em adipócitos, todos os quais ativam citocinas e proteínas inflamatórias a jusante, como TNF- $\alpha$  e IL-6(AJUWON; SPURLOCK, 2005; MEDZHITOV, 2008).

Os causadores de inflamação mais estudados na obesidade são TNF- $\alpha$  e IL-6, mas também incluem IL-17, CCL-2 e muitos outros (MAUER et al., 2015). A seguir, delinearemos como a sinalização induzida por TNF- $\alpha$  e IL-6 tem impacto na cascata de sinalização de insulina. Embora os tecidos e os tipos de células envolvidos nesta resposta inflamatória não sejam totalmente compreendidos, existe um interesse significativo no papel dos macrófagos de tecidos adiposos (MTAs) nas alterações inflamatórias características da obesidade (NEELS; OLEFSKY, 2006). Tanto em seres humanos como em roedores, os MTAs acumulam-se em tecido adiposo com aumento do peso corporal e sua quantidade correlaciona-se com medidas de resistência à insulina (CANCELLO et al., 2005). Em indivíduos obesos, o conteúdo de MTA é maior no tecido adiposo visceral do que no subcutâneo, consistente com a hipótese de que a gordura visceral desempenha um papel mais proeminente na resistência à insulina (CANCELLO et al., 2006). Os MTAs são uma fonte proeminente de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IL-6 que podem bloquear a ação da insulina nos adipócitos, proporcionando uma ligação potencial entre a inflamação e a resistência à insulina (HARKINS et al., 2004). MTAs estão presentes em quantidades moderadas em tecido adiposo de camundongos magros em que os sinais inflamatórios são baixos ou inexistentes (WEISBERG et al., 2003), e seu papel não é claro. Isso sugere que fatores dependentes e independentes do eixo MCP-1 / C-C receptor de quimiocinas tipo 2 (CCR2) estão envolvidos no recrutamento de macrófagos para gordura e, além disso, que nem todos MTAs são programados para sinalização pró-inflamatória (CANCELLO et al., 2006). Os macrófagos mostram heterogeneidade significativa na função, os fatores ambientais locais determinam suas propriedades e estado de ativação (GORDON; TAYLOR, 2005). As propriedades diferenciais ativam os macrófagos para expressar padrões distintos de quimiocinas, marcadores de superfície e enzimas metabólicas que, em última instância, geram a diversidade da função de macrófagos observada em configurações inflamatórias e não inflamatórias. A ativação do macrófago foi definida operacionalmente em 2 estados de polarização separados, M1 e M2 (GORDON; TAYLOR, 2005; MANTOVANI et al., 2004). Estes estados foram largamente definidos in vitro, e macrófagos de tecidos provavelmente são ativados ao longo de um contínuo entre esses estados in vivo. Os macrófagos M1 ou "classicamente ativados" são induzidos

por mediadores pró-inflamatórios, como LPS (lipopolissacarídeo) e IFN- $\gamma$ . Os macrófagos M1 têm uma produção avançada de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12) e grande capacidade em gerar espécies reativas de oxigênio, como NO, via ativação de iNOS. (LUMENG et al., 2007). Já M2 ou macrófagos "alternativamente ativados" são gerados in vitro por exposição a IL-4 e IL-13 (GORDON, 2003). Os macrófagos M2 têm pouca expressão de citocinas pró-inflamatórias e, em vez disso, geram altos níveis de citocinas anti-inflamatórias, IL-10 e IL-1Ra (LUMENG et al., 2007). Além disso, a produção de arginase é aumentada em macrófagos polarizados com M2. Esta enzima bloqueia a atividade de iNOS por uma variedade de mecanismos, incluindo a competição pelo substrato de arginina que é necessário para a produção de NO (BRONTE; ZANOVELLO, 2005). No geral, acredita-se que os macrófagos M2 participam do bloqueio das respostas inflamatórias e na promoção do reparo tecidual (GORDON; TAYLOR, 2005). A polarização M2 pode ocorrer na ausência de IL-4 ou IL-13, sugerindo que este estado pode ser induzido por vários fatores diferentes (DUPASQUIER et al., 2006). A este respeito, é mostrado aqui que os MTAs passam por uma mudança fenotípica de um estado de polarização anti-inflamatório M2 para um estado de polarização pró-inflamatório M1 após a alimentação com alto teor de gordura, no processo perdendo a capacidade de proteção (LUMENG et al., 2007).

## **9. O EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO**

O exercício aumenta o tom parassimpático, promove a inflamação e aumenta a acetilcolina do cérebro e os níveis de dopamina, eventos que suprimem o apetite. A acetilcolina e a insulina inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias e fornecem um circuito de feedback negativo para a inibição pós-prandial da ingestão de alimentos, em parte, regulando a ação da leptina (DAS, 2001). Além disso, a perda de peso leva a uma redução em ambos os marcadores inflamatórios e conteúdo MTA (CANCELLO et al., 2006).

## 9.1 EFEITO NA POLARIZAÇÃO

O treinamento de exercícios aumenta a expressão específica de genes e proteínas de adipócitos de AMPK (RUSCHKE et al., 2010), o que, por sua vez, aumenta a  $\beta$ -oxidação e a biogênese mitocondrial, permitindo uma maior oxidação lipídica por mitocôndria. A  $\beta$ -oxidação mitocondrial melhorada reduz o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial, limitando assim a produção de citocinas pró-inflamatórias e reduzindo os sinais de inflamação mediada pelo estresse (CHOI et al., 2009). A função melhorada e o estresse reduzido em ambos os organelos como consequências diretas ou indiretas do treinamento de exercícios podem, assim, atenuar a polarização ou o recrutamento de macrófagos M1 através de sinalização de estresse reduzida (SONG et al., 2010). A oxidação lipídica induzida por exercício melhorada atenua a necessidade de transporte de excesso de ácidos graxos.

Vários mecanismos possíveis foram descritos em relação aos efeitos benéficos anti-inflamatórios da atividade física regular, incluindo: redução da massa gordurosa visceral (com subsequente diminuição da produção e liberação de adipocinas pró-inflamatórias), redução na expressão de RTLs em monócitos e macrófagos (FLYNN; MCFARLIN, 2006), e indução de várias moléculas anti-inflamatórias de leucócitos e músculos esqueléticos (ABBASI et al., 2014). Além disso, a inibição da infiltração de monócitos/macrófagos em tecido adiposo e a mudança fenotípica de macrófagos no TA (PEDERSEN; FEBBRAIO, 2008) foram propostas recentemente. Os dois últimos mecanismos são de grande importância, uma vez que a obesidade é acompanhada por infiltração de MTAs no TA e induz uma mudança fenotípica na polarização do MTA de um fenótipo M2 anti-inflamatório para um fenótipo M1 pró-inflamatório e, portanto, contribuindo para a resistência à insulina (ARON-WISNEWSKY et al., 2009).

A função anti-inflamatória do exercício pode prevenir doenças inflamatórias crônicas através da indução de mudança fenotípica de macrófagos M1 a M2, além de inibir a infiltração de macrófagos em tecido adiposo. Existem poucos estudos que investigam o papel do treinamento físico na troca de fenótipos de macrófagos em tecidos adiposos. Em um estudo anterior de Kawanishi e colegas (2010), esses pesquisadores mostraram, pela primeira vez,

que o treadmill running (16 semanas) diminuiu significativamente a expressão do mRNA do marcador CD11c (marcador de macrófagos M1) e o aumento da expressão do ARNm CD163 (marcador de macrófagos M2) em tecidos adiposos de camundongos obesos (KAWANISHI et al., 2010). Em um estudo recente, esses autores mostraram que o treinamento de exercícios diminuiu os níveis de TNF- $\alpha$  em mRNA e CD11c nos tecidos adiposos de ratos obesos com dieta rica em gordura (KAWANISHI et al., 2013). Observações semelhantes também foram relatadas em outros estudos pré-clínicos (LINDEN et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2013). Primeiro, Oliveira et al (2013) relataram que dois episódios únicos de exercício de natação de 3 h cada e separados por 45 min de repouso, induziram uma mudança de fenótipo M1 para M2 em TAB e fração vascular estromal de ratos com dieta rica em gordura, como evidenciado pelo aumento da expressão proteica da lectina de tipo C do tipo galactose de macrófagos 1, um marcador de macrófagos M2. Em contraste, a expressão proteica de TNF- $\alpha$  e iNOS foi regulada negativamente na fração vascular estromal. Do mesmo modo, o treinamento de esteira (até 12 semanas) resultou na atenuação da CD11c no tecido adiposo de ratos em dietas ricas em gordura, embora, surpreendentemente, a expressão gênica de dois marcadores de M2, Arg1 e CD206, foi aumentada em sedentários ratos na dieta rica em gordura e diminuiu em ratos cronicamente treinados, também na dieta com alto teor de gordura (LINDEN et al., 2014). Os autores sugerem que as melhorias nos perfis inflamatórios nesses camundongos podem envolver uma atenuação dos macrófagos M1 e M2 no tecido adiposo.

Nos humanos, um estudo (AUERBACH et al., 2013) investigou os resultados envolvendo a polarização de macrófagos após o treinamento físico. Neste estudo controlado randomizado que durou 12 semanas, sobrepeso (IMC: 25-30 kg, gordura corporal > 25%), os homens jovens foram estratificados em um dos quatro grupos experimentais: grupo de treinamento de resistência, dieta grupo de controle, treinamento de resistência e aumento da dieta sem grupo de perda de peso, e grupo controle. A expressão de proteína de CD68, um marcador de macrófago, não foi significativamente diferente entre as quatro condições; no entanto, CD163, um marcador de macrófagos M2 foi aumentado no tecido

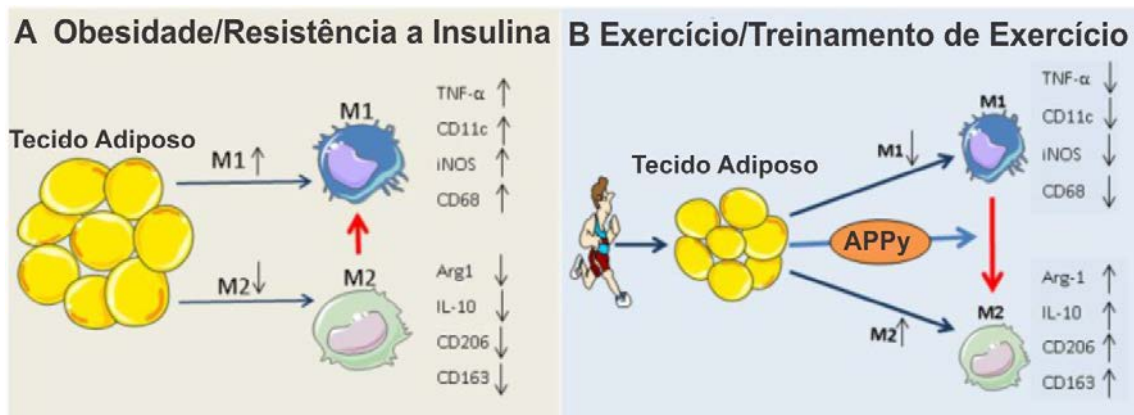


adiposo subcutâneo de ambos os grupos de exercícios, mas não no grupo de controle dietético ou no grupo controle.

O mecanismo pelo qual o exercício induz a polarização de macrófagos em direção a um fenótipo M2 provavelmente estará relacionado à indução do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (APP $\gamma$ ) e seus cofatores gamma co-ativador 1-alfa (GCA-1 $\alpha$  /  $\beta$ ). O APP $\gamma$  e o GCA-1 $\alpha$  são conhecidos por seus papéis importantes na regulação da utilização eficiente da energia e da fosforilação oxidativa, que são reduzidas na obesidade e na resistência à insulina (HAMMARSTEDT et al., 2003; SEMPLE et al., 2004). Em particular, o APP $\gamma$  desempenha um papel importante no controle da inflamação do tecido adiposo e da resistência à insulina através da ativação e infiltração de macrófagos M2 (BOUHLEL et al., 2007; STIENSTRA et al., 2008). Um estudo anterior (ODEGAARD et al., 2007) mostrou que a deficiência de APP $\gamma$  em macrófagos prejudica a ativação de macrófagos M2 e predispõe os animais ao desenvolvimento de obesidade induzida por dieta, resistência à insulina e intolerância à glicose. Mais evidências para o papel do APP $\gamma$  na ativação de macrófagos decorre de estudos realizados por Stienstra et al (2008) que mostraram uma repolarização de macrófagos de tecidos adiposos em um fenótipo M2 após o tratamento de camundongos com agonista de APP $\gamma$ . Os autores especularam que os macrófagos M2 podem desempenhar um papel na expansão e remodelação dependentes de APP $\gamma$  do tecido adiposo.

A hipótese sobre APP $\gamma$  torna-se mais convincente, uma vez que a participação em programas de exercícios ativa os eventos de sinalização mediada por APP $\gamma$  em tecidos adiposos e monócitos/macrófagos (RUSCHKE et al., 2010; STANFORD; MIDDELBECK; GOODYEAR, 2015) e que a ativação induzida pelo exercício de macrófagos M2 é mediada via APP $\gamma$  e seus cofatores PGC-1 $\alpha$ / $\beta$  (YAKEU et al., 2010). O papel benéfico do APP $\gamma$  induzido pelo exercício nos perfis lipídicos séricos (aumento do colesterol HDL e diminuição do colesterol total, LDL-colesterol e triglicerídeos) também foi relatado anteriormente (BUTCHER et al., 2008). Assim, a ativação de APP $\gamma$  específica para adipócitos e/ou monócitos ativados por macrófagos pode constituir um raciocínio adicional para o exercício de prescrição na obesidade e na diabetes

tipo 2. A hipótese de trabalho de como o exercício modula a polarização dos macrófagos é resumida na Figura 2.



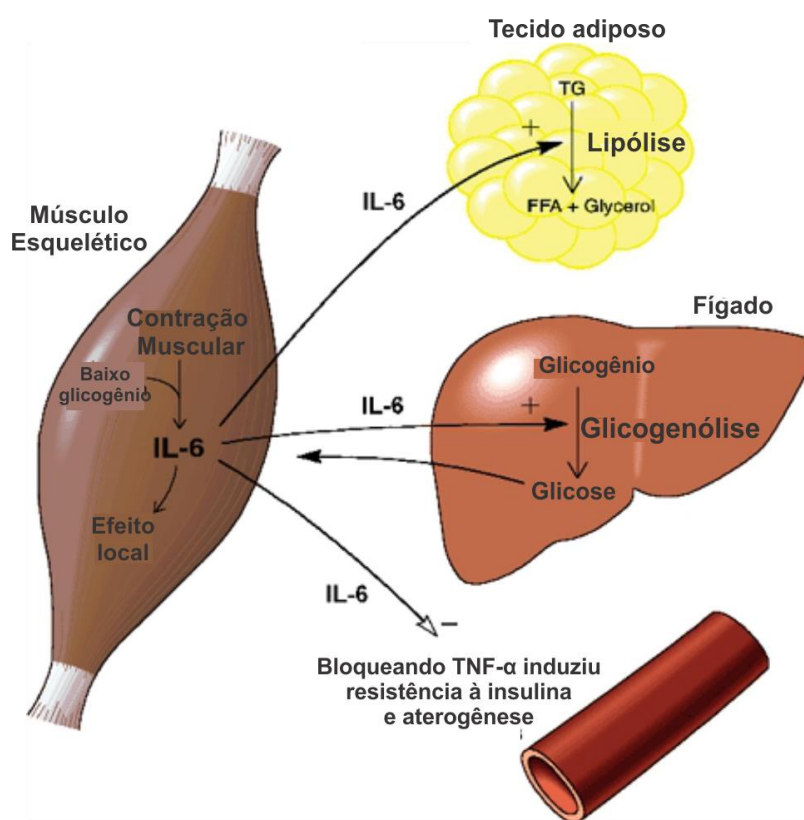
Adaptado de (GOH; GOH; ABBASI, 2016)

*Figura 2: (A) Obesidade e resistência à insulina induzem um interruptor fenotípico na polarização de macrófagos de tecido adiposo de macrófagos tipo M2 para tipo M1. Isto é acompanhado pela indução de marcadores específicos de M1 (como TNF-α e iNOS) e redução de marcadores M2 (IL-10, arginase-1). (B) O exercício regular pode induzir uma mudança de um fenótipo M1 para um fenótipo de macrófagos M2. Isso, por sua vez, pode contribuir para uma redução na liberação de citocinas pró-inflamatórias (como IL-6 e TNF) e um aumento na liberação de citocinas anti-inflamatórias (como IL-10, arginase-1 e adiponectina) a partir de tecido adiposo. O interruptor fenotípico induzido pelo exercício no tipo de macrófagos pode ser mediado pela ativação de APPy.*

## 9.2 O PAPEL DO EXERCÍCIO NO EFEITO ANTI-INFLAMATORIO DE DOENÇAS

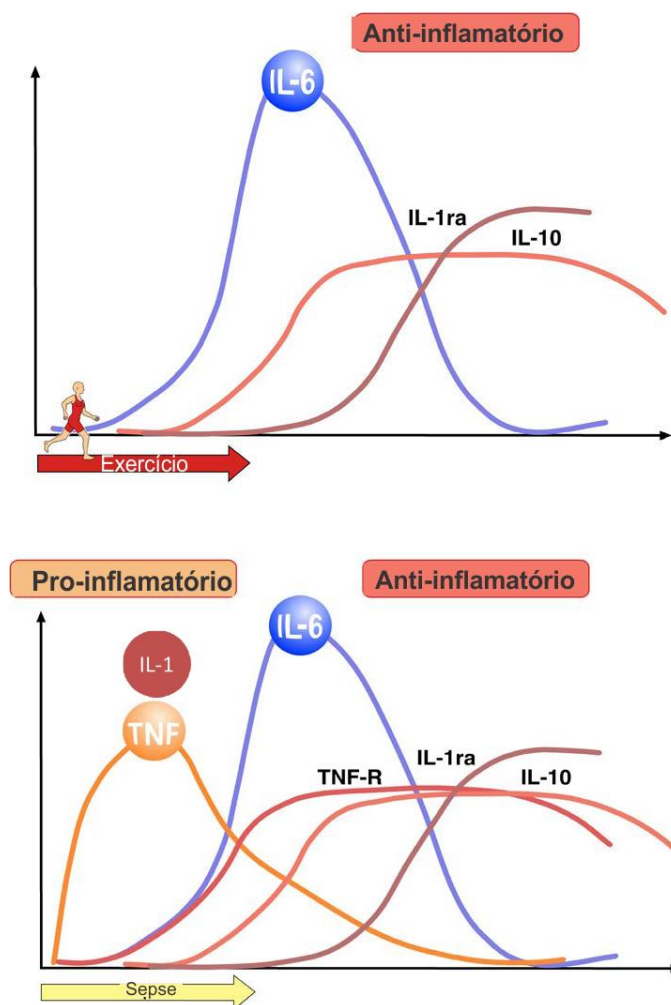
Por si só, o treinamento moderado a longo prazo para exercícios parece não ter efeito sobre os níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias (NICKLAS et al., 2004). No entanto, combinado com uma dieta hipocalórica, o treinamento de exercícios moderados reduz a inflamação mais do que a dieta sozinha (YOU et al., 2004). A relação entre a obesidade (visceral), a inflamação de baixo grau e a resistência à insulina é complexa, mas a evidência acumulada indica uma possível interação entre o TA humano e ME (TOMAS et al., 2004). Um dos possíveis vínculos entre o TA e o ME pode ser a adiponectina de proteína

adiposa específica, que é encontrada em altas concentrações na circulação de indivíduos magros (ARITA et al., 1999). Curiosamente, baixos níveis de adiponectina estão associados ao aumento da morbidade (HOTTA et al., 2000) e níveis elevados de PCR e IL-6 (BRUUN et al., 2003; ENGELI et al., 2003) Segundo Pedersen et al., 2006 a IL-6 é produzida localmente no trabalho do músculo esquelético e pode explicar o aumento da IL-6 no plasma durante o exercício. A produção de IL-6 durante o exercício está relacionada à intensidade e duração do exercício, e o baixo conteúdo de glicogênio muscular estimula a produção (HIBI; NAKAJIMA; HIRANO, 1996). A IL-6 derivada de músculo é liberada na circulação durante o exercício em quantidades elevadas e é provável que funcione de forma semelhante a um hormônio, exercendo um efeito no fígado e no tecido adiposo, contribuindo assim para a manutenção da homeostase da glicose durante o exercício e a mediação lipólise induzida por exercício (PEDERSEN et al., 2001). A IL-6 derivada de músculo também pode funcionar para inibir os efeitos das citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$  (Figura 3).



Adaptado de (PEDERSEN et al., 2001)

Contudo é importante ressaltar que há uma linha tênue sobre a quantidade de IL-6 apresentada em diferentes condições. Durante o exercício, a IL-6 é a primeira citocina detectável liberada das células musculares do corpo esquelético no sangue. A IL-6 derivada de músculo aumenta com o exercício e contribui para um aumento acentuado nos níveis circulantes de IL-6. Uma grande diferença entre a condição inflamatória e a produção induzida por exercício de citocinas é a ausência de aumento de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  no último estado. No entanto, um aumento comparável nas concentrações plasmáticas de IL-6 é encontrado em ambas as condições (PEDERSEN; FEBBRAIO, 2008) Figura 3.



Adaptado de (PEDERSEN, 2017)

Figura 3: Durante a sepse, há um aumento marcado e rápido no TNF circulante e IL- $\beta$ , que é seguido por um aumento na IL-6. Em contraste, durante o exercício, o aumento marcado da IL-6 não é precedido por TNF e IL- $\beta$  elevados (PEDERSEN, 2017).

In vitro, a adiponectina diminui as propriedades pró-inflamatórias do TNF- $\alpha$  (OUCHI et al., 1999) e aumenta as citocinas anti-inflamatórias, como o anticorpo do receptor IL-10 e IL-1 (WOLF et al., 2004). Segundo Bruun et al exemplifica a relação entre o TA e o ME em seu estudo os participantes foram recrutados de tratar obesidade severa. 27 sujeitos (15 mulheres e 12 homens) indivíduos com obesidade grave foram incluídos consecutivamente em um período de 15 semanas no programa de intervenção de estilo de vida constituído em uma dieta hipocalórica e atividade física diária moderada. A dieta hipocalórica foi calculada para reduzir o peso corporal do sujeito em - 1% /semana de acordo com o gênero, idade, peso corporal e nível de atividade física. O programa de exercícios individuais consistiu em pelo menos 2-3 h de atividade física de intensidade moderada (por exemplo, caminhada, natação, aeróbica) 5 dias/semana. E os resultados apontam redução de peso corporal, redução do IMC, melhora a sensibilidade a insulina, diminuição significativa nos níveis circulantes de PCR, IL-6, IL-8 e MCP-1, bem como um aumento significativo nos níveis circulantes de adiponectina.

Outras doenças de origem imune associadas com o estado inflamatório podem ter seus efeitos inflamatórios reduzidos com o exercício, como é o caso do câncer. A manipulação farmacológica do sistema imunológico está emergindo como um tratamento viável e robusto para alguns pacientes com câncer. A modulação induzida pelo exercício do sistema imune pode ser outra estratégia adjuvante para inibir a iniciação e progressão do tumor. Em indivíduos saudáveis, o exercício demonstrou modular uma série de subconjuntos de células envolvidos na imunidade inata e adaptativa (KOELWYN et al., 2015). Ao longo das últimas 2 décadas, surgiu uma base de evidências cada vez mais diversificada, investigando a tolerabilidade e a eficácia inicial da atividade física geral, bem como de intervenções estruturadas de treinamento de exercícios aeróbicos, na prevenção e/ou diminuir o impacto fisiológico e psicossocial adverso do câncer e terapias associadas citotóxicas e de suporte (ROCK et al., 2012). O exercício demonstrou modular os processos inflamatórios locais e sistêmicos. Conforme descrito em análises por Gleeson et al e Walsh et al, o exercício é postulado para modular a inflamação em seres humanos através de uma série de processos (GLEESON et al., 2011). O exercício leva a uma redução

na massa de gordura visceral e a uma subsequente redução na secreção de adipocinas pró-inflamatórias, bem como a uma redução na infiltração de macrófagos em tecido adiposo (KAWANISHI et al., 2010; ROSS; BRADSHAW, 2009). O exercício também pode induzir polarização de macrófagos no tecido adiposo em direção ao M2, reduzindo assim a inflamação sistêmica independente das mudanças na massa de gordura (KAWANISHI et al., 2010).

Poucos estudos avaliaram os efeitos do exercício sobre os efetores pró-inflamatórios em câncer, embora os dados preliminares pareçam promissores. Por exemplo, Jones et al randomizaram 20 pacientes com câncer de mama localmente avançado para uma prescrição de exercício não linear de 12 semanas (JONES, L. W. et al., 2013). Os resultados demonstraram reduções significativas em várias citocinas circulantes (por exemplo, IL-1 $\beta$ , IL-2). No entanto, não houve alterações nas citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF- $\alpha$ , um achado que foi apoiado por Ergun (ERGUN et al., 2013) Os últimos pesquisadores também não relataram alterações em um painel de citocinas inflamatórias (por exemplo, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ ) após 12 semanas de exercício após tratamento em pacientes com câncer de mama. Glass et al (GLASS et al., 2015) descobriram que 12 semanas de exercício supervisionado foram associadas a uma redução significativa nos níveis circulantes de IL-4, proteína beta inflamatória de macrófagos beta (MIP-1 $\beta$ ) e TNF- $\alpha$  em estudos heterogêneos de 44 pacientes com tumores sólidos que estavam recebendo terapia citotóxica. Apesar desses dados iniciais promissores, atualmente não há evidências suficientes para tirar conclusões definitivas sobre a capacidade do exercício para modular os níveis circulantes de efetores inflamatórios em qualquer cenário de câncer (KOELWYN et al., 2015).

Demais doenças de origem ou subsequentes do estado de inflamação também apresentam estudos que apontam a relação da melhora com exercício físico. Agora está bem estabelecido que a inflamação crônica, indicada por níveis moderados de citocinas, contribui para o desenvolvimento e progressão de doenças crônicas não transmissíveis, como DM2 e DCV. Estudos apontam uma possível comunicação entre o ME humano resistente à insulina e as células  $\beta$  primárias que envolvem TNF- $\alpha$ , o que sugere um mecanismo pelo qual o músculo resistente à insulina pode causar função prejudicada das células  $\beta$

(BOUZAKRI et al., 2011). Ainda segundo Bouzakri et al, sugere uma possível via de comunicação entre o músculo esquelético e as células  $\beta$  que é modulada pela resistência à insulina e pode contribuir para a massa funcional das células  $\beta$  em indivíduos saudáveis, bem como para a diminuição observada no DM2. Estudos correlacionais mostram que a IL-6 está fortemente associada a estados inflamatórios crônicos, incluindo inflamação de baixo grau associada à obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005). Como resultado desses achados, a IL-6 tem sido reconhecida como um iniciador da resistência à insulina. No entanto, um crescente corpo de evidências identifica a IL-6 como um regulador homeostático da energia e do metabolismo da glicose (TIMPER et al., 2017). O "dogma" de que a IL-6 induz resistência à insulina foi desafiado pelos achados de que a IL-6 é produzida (TIMPER et al., 2017) e posteriormente liberada (STEENSBERG et al., 2000) com a contração de células do músculo esquelético, porque o treinamento físico é conhecido por aumentar sensibilidade à insulina (KING et al., 1988). Como a leptina, IL-6 mostrou ativar o AMPK tanto no músculo esquelético quanto no tecido adiposo (KELLY et al., 2004). A ativação da AMPK pode aumentar a absorção de glicose (FISHER et al., 2002) através de mecanismos que se pensa que envolvem transdução de sinal de insulina melhorada (CAREY et al., 2006). Além disso, as concentrações elevadas de IL-6 em resposta ao exercício estimulam a secreção de péptido-1 semelhante a glucagon de células L intestinais e células  $\beta$  pancreáticas, o que melhora a secreção de insulina (ELLINGSGAARD et al., 2011), sugerindo que a IL-6 está envolvida em um ciclo endócrino, implicando IL-6 em uma regulação benéfica da secreção de insulina, o que pode contribuir para proteger contra DM2 ou progressão da doença. Levando em consideração esses achados, a elevação induzida pelo exercício da IL-6 pode servir como um mecanismo adaptativo na tentativa de aumentar a produção de insulina e melhorar a tolerância à glicose (PEDERSEN, 2017). Além disso, IL-6 estimula IL-1ra, inibindo a sinalização de IL-1 e, portanto, limitando o dano do pâncreas. A descoberta de que a IL-6 inibe a produção de TNF- $\alpha$  pode contribuir para estimular a sensibilidade periférica à insulina (ELLINGSGAARD et al., 2011). Estudos apontam ainda programas de exercício para determinadas doenças. Um estudo (MALLARD et al., 2017) para comparar 12 semanas de treinamento físico em duas intensidades sobre estresse oxidativo, antioxidantes e biomarcadores inflamatórios em pacientes

com DM2. Onde trinta e seis participantes com DM2 foram randomizados para completar 12 semanas de treinamento intervalado e alta intensidade (HIIT) ou treinamento contínuo de intensidade moderada (TCIM), seguido de 40 semanas de treinamento domiciliar nas mesmas intensidades. A inflamação plasmática, o estresse oxidativo e os biomarcadores antioxidantes (F2-isoprostanos, proteínas carbonilas, capacidade antioxidante total, atividade da peroxidase da glutathione, interleucina-10, interleucina-6, interleucina-8 e TNF- $\alpha$ ) foram medidos no início, 12 semanas e 1 ano. Segundo resultados não houve alterações significativas no estresse oxidativo e biomarcadores de inflamação desde a linha de base até as 12 semanas em qualquer das intervenções. Observou-se uma diminuição da capacidade antioxidante total no grupo TCIM desde a linha de base até 1 ano. Porém houve uma diferença significativa quando os grupos foram separados por sexo com mulheres no grupo TCIM com uma diminuição de 22,1% em proteínas carbonilas desde a linha de base até 1 ano. Entretanto o estudo concluiu que HIIT e TCIM não tiveram efeito agudo sobre o estresse oxidativo e biomarcadores inflamatórios em pacientes com DM2, em contra partida o mesmo estudo de Mallard et al (2017) ressalta a descoberta de que aqueles atribuídos à intervenção HIIT foram capazes de manter a capacidade antioxidante total enquanto que aqueles no grupo TCIM não eram, sugerindo um benefício um pouco superior de HIIT quando realizado durante um período de tempo mais longo.

Outras doenças são citadas em estudos que combinam o exercício e a melhora no quadro inflamatório. Um estudo (LO; XIA; LEUNG, 2017) com doze pacientes com artrite reumatoide (AR) foram recrutados na comunidade e foram randomizados em um grupo experimental e de controle. No grupo experimental, ensinaram-se aos sujeitos um conjunto de exercícios de mobilização nervosa, enquanto os sujeitos do grupo controle receberam ensinamentos de mobilização articular suave. Ambos os grupos foram instruídos a praticar os exercícios diariamente. Após um período de 4 semanas, examinaram-se a escala de dor de AR e os escores de dor, bem como a PCR e a taxa de sedimentação de eritrócitos. Os sujeitos no grupo experimental apresentaram melhorias nos escores de dor após 4 semanas de exercícios de mobilização nervosa, enquanto os valores de PCR e eritrócitos permaneceram inalterados. Esses dados



preliminares mostraram que os exercícios de mobilização nervosa podem ser benéficos no controle da dor nas articulações em pacientes com AR e minimiza o processo inflamatório.

## **10. CONCLUSÃO**

O papel dos macrófagos em nosso corpo vem sendo extensamente estudado a muitos anos, e é inegável sua importância para saúde, quer na prevenção ou no combate de doenças e um estilo de vida mais ativo e saudável. Fato também é que o estado inflamatório e anti-inflamatório dos macrófagos é associado constantemente com o exercício, mais precisamente seu efeito anti-inflamatório na obesidade e na prevalência de outras doenças derivadas dessa crescente problemática na população. Estudos mostram que o efeito do exercício é benéfico quando se trata da polarização de macrófagos e os efeitos negativos desencadeados pelo processo inflamatório, porém quanto ao tipo de exercício, intensidade e outras variáveis sobre treinamento não são muito evidenciadas ou fortemente detalhadas na maioria das pesquisas citadas nessa revisão. Entretanto, quando mencionado o tipo de treinamento e intensidade faltam estudos que apontem claramente qual tipo de treinamento seria mais indicado ou mais eficaz quando se trata dos efeitos anti-inflamatórios do exercício. Mais pesquisas nessa área são necessárias para esclarecer aspectos em aberto sobre o efeito do exercício em conjunto com macrófagos. Contudo, a ciência avança para um caminho de novas descobertas e pesquisas no assunto.

## REFERÊNCIAS

- ABBASI, A. et al. Exhaustive exercise modifies different gene expression profiles and pathways in LPS-stimulated and un-stimulated whole blood cultures. **Brain Behav Immun**, v. 39, p. 130-41, Jul 2014.
- ABE, T.; HIRASAKA, K.; NIKAWA, T. Involvement of Cbl-b-mediated macrophage inactivation in insulin resistance. **World J Diabetes**, v. 8, n. 3, p. 97-103, Mar 15 2017.
- AHMED, N. et al. Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein exhibit diminished chemotactic factor-induced alveolitis. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 153, n. 3, p. 1141-7, Mar 1996.
- AJUWON, K. M.; SPURLOCK, M. E. Palmitate activates the NF-kappaB transcription factor and induces IL-6 and TNFalpha expression in 3T3-L1 adipocytes. **J Nutr**, v. 135, n. 8, p. 1841-6, Aug 2005.
- AOUADI, M. et al. Gene silencing in adipose tissue macrophages regulates whole-body metabolism in obese mice. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 110, n. 20, p. 8278-83, May 14 2013.
- APOVIAN, C. M. et al. Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 28, n. 9, p. 1654-9, Sep 2008.
- ARITA, Y. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 257, n. 1, p. 79-83, Apr 02 1999.
- ARMANI, A. et al. Cellular models for understanding adipogenesis, adipose dysfunction, and obesity. **J Cell Biochem**, v. 110, n. 3, p. 564-72, Jun 01 2010.
- ARON-WISNEWSKY, J. et al. Human adipose tissue macrophages: m1 and m2 cell surface markers in subcutaneous and omental depots and after weight loss. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, n. 11, p. 4619-23, Nov 2009.
- AUERBACH, P. et al. Differential effects of endurance training and weight loss on plasma adiponectin multimers and adipose tissue macrophages in younger, moderately overweight men. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 305, n. 5, p. R490-8, Sep 2013.

BAI, Y.; SUN, Q. Macrophage recruitment in obese adipose tissue. **Obes Rev**, v. 16, n. 2, p. 127-36, Feb 2015.

BALISTRERI, C. R.; CARUSO, C.; CANDORE, G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. **Mediators Inflamm**, v. 2010, p. 802078, 2010.

BANKS, R. E. et al. The acute phase protein response in patients receiving subcutaneous IL-6. **Clin Exp Immunol**, v. 102, n. 1, p. 217-23, Oct 1995.

BASTARD, J. P. et al. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. **Circulation**, v. 99, n. 16, p. 2221-2, Apr 27 1999.

BERG, A. H.; SCHERER, P. E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. **Circ Res**, v. 96, n. 9, p. 939-49, May 13 2005.

BISWAS, S. K.; MANTOVANI, A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. **Nat Immunol**, v. 11, n. 10, p. 889-96, Oct 2010.

BLUMEL, J. E. et al. Obesity and its relation to depressive symptoms and sedentary lifestyle in middle-aged women. **Maturitas**, v. 80, n. 1, p. 100-5, Jan 2015.

BOUCHER, J.; KLEINRIDDER, A.; KAHN, C. R. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v. 6, n. 1, Jan 01 2014.

BOUHLEL, M. A. et al. PPARgamma activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties. **Cell Metab**, v. 6, n. 2, p. 137-43, Aug 2007.

BOUZAKRI, K. et al. Bimodal effect on pancreatic beta-cells of secretory products from normal or insulin-resistant human skeletal muscle. **Diabetes**, v. 60, n. 4, p. 1111-21, Apr 2011.

BRONTE, V.; ZANOVELLO, P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. **Nat Rev Immunol**, v. 5, n. 8, p. 641-54, Aug 2005.

BRUNE, B. et al. Redox control of inflammation in macrophages. **Antioxid Redox Signal**, v. 19, n. 6, p. 595-637, Aug 20 2013.

BRUUN, J. M. et al. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 290, n. 5, p. E961-7, May 2006.

BRUUN, J. M. et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 285, n. 3, p. E527-33, Sep 2003.

BUTCHER, L. R. et al. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPARgamma. **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, n. 7, p. 1263-70, Jul 2008.

CAI, D. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. **Nat Med**, v. 11, n. 2, p. 183-90, Feb 2005.

CANCELLO, R. et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. **Diabetes**, v. 54, n. 8, p. 2277-86, Aug 2005.

CANCELLO, R. et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. **Diabetes**, v. 55, n. 6, p. 1554-61, Jun 2006.

CAREY, A. L. et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. **Diabetes**, v. 55, n. 10, p. 2688-97, Oct 2006.

CHOI, K. M. et al. Effect of exercise training on A-FABP, lipocalin-2 and RBP4 levels in obese women. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 70, n. 4, p. 569-74, Apr 2009.

CINTI, S. et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. **J Lipid Res**, v. 46, n. 11, p. 2347-55, Nov 2005.

CLEMENT, K. et al. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. **FASEB J**, v. 18, n. 14, p. 1657-69, Nov 2004.

COOK, D. G. et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. **Atherosclerosis**, v. 149, n. 1, p. 139-50, Mar 2000.

CRICHTON, M. B. et al. Expression of transcripts of interleukin-6 and related cytokines by human breast tumors, breast cancer cells, and adipose stromal cells. **Mol Cell Endocrinol**, v. 118, n. 1-2, p. 215-20, Apr 19 1996.

DAS, U. N. Is obesity an inflammatory condition? **Nutrition**, v. 17, n. 11-12, p. 953-66, Nov-Dec 2001.

DINARELLO, C. A. Historical insights into cytokines. **Eur J Immunol**, v. 37 Suppl 1, p. S34-45, Nov 2007.

DU CLOS, T. W. Function of C-reactive protein. **Ann Med**, v. 32, n. 4, p. 274-8, May 2000.

DUPASQUIER, M. et al. The dermal microenvironment induces the expression of the alternative activation marker CD301/mMGL in mononuclear phagocytes, independent of IL-4/IL-13 signaling. **J Leukoc Biol**, v. 80, n. 4, p. 838-49, Oct 2006.

ELLINGSGAARD, H. et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. **Nat Med**, v. 17, n. 11, p. 1481-9, Oct 30 2011.

ENGELI, S. et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. **Diabetes**, v. 52, n. 4, p. 942-7, Apr 2003.

ERGUN, M. et al. Effects of exercise on angiogenesis and apoptosis-related molecules, quality of life, fatigue and depression in breast cancer patients. **Eur J Cancer Care (Engl)**, v. 22, n. 5, p. 626-37, Sep 2013.

FACCHINI, F. S. et al. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, n. 8, p. 3574-8, Aug 2001.

FINK, S. L.; COOKSON, B. T. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. **Infect Immun**, v. 73, n. 4, p. 1907-16, Apr 2005.

FISHER, J. S. et al. Activation of AMP kinase enhances sensitivity of muscle glucose transport to insulin. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 282, n. 1, p. E18-23, Jan 2002.

FLYNN, M. G.; MCFARLIN, B. K. Toll-like receptor 4: link to the anti-inflammatory effects of exercise? **Exerc Sport Sci Rev**, v. 34, n. 4, p. 176-81, Oct 2006.

FUNAHASHI, T. et al. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. **Intern Med**, v. 38, n. 2, p. 202-6, Feb 1999.

GEISSMANN, F. et al. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. **Science**, v. 327, n. 5966, p. 656-61, Feb 05 2010.

GLASS, O. K. et al. Effect of aerobic training on the host systemic milieu in patients with solid tumours: an exploratory correlative study. **Br J Cancer**, v. 112, n. 5, p. 825-31, Mar 03 2015.

GLEESON, M. et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nat Rev Immunol**, v. 11, n. 9, p. 607-15, Aug 05 2011.

GOH, J.; GOH, K. P.; ABBASI, A. Exercise and Adipose Tissue Macrophages: New Frontiers in Obesity Research? **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 7, p. 65, 2016.

GOH, J.; LADIGES, W. C. Exercise enhances wound healing and prevents cancer progression during aging by targeting macrophage polarity. **Mech Ageing Dev**, v. 139, p. 41-8, Jul 2014.

GORDON, S. Alternative activation of macrophages. **Nat Rev Immunol**, v. 3, n. 1, p. 23-35, Jan 2003.

GORDON, S.; TAYLOR, P. R. Monocyte and macrophage heterogeneity. **Nat Rev Immunol**, v. 5, n. 12, p. 953-64, Dec 2005.

HAGBERG, C. E. et al. Targeting VEGF-B as a novel treatment for insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature**, v. 490, n. 7420, p. 426-30, Oct 18 2012.

HAMMARSTEDT, A. et al. Reduced expression of PGC-1 and insulin-signaling molecules in adipose tissue is associated with insulin resistance. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 301, n. 2, p. 578-82, Feb 07 2003.

HARKINS, J. M. et al. Expression of interleukin-6 is greater in preadipocytes than in adipocytes of 3T3-L1 cells and C57BL/6J and ob/ob mice. **J Nutr**, v. 134, n. 10, p. 2673-7, Oct 2004.

HIBI, M.; NAKAJIMA, K.; HIRANO, T. IL-6 cytokine family and signal transduction: a model of the cytokine system. **J Mol Med (Berl)**, v. 74, n. 1, p. 1-12, Jan 1996.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory pathways and insulin action. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 27 Suppl 3, p. S53-5, Dec 2003.

HOTAMISLIGIL, G. S.; ERBAY, E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. **Nat Rev Immunol**, v. 8, n. 12, p. 923-34, Dec 2008.

HOTAMISLIGIL, G. S. et al. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 91, n. 11, p. 4854-8, May 24 1994.

HOTTA, K. et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 20, n. 6, p. 1595-9, Jun 2000.

IWABU, M. et al. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1alpha and mitochondria by Ca(2+) and AMPK/SIRT1. **Nature**, v. 464, n. 7293, p. 1313-9, Apr 29 2010.

JAGER, J.; APARICIO-VERGARA, M.; AOUBADI, M. Liver innate immune cells and insulin resistance: the multiple facets of Kupffer cells. **J Intern Med**, v. 280, n. 2, p. 209-20, Aug 2016.

JONES, L. W. et al. Modulation of circulating angiogenic factors and tumor biology by aerobic training in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. **Cancer Prev Res (Phila)**, v. 6, n. 9, p. 925-37, Sep 2013.

JONES, S. A. et al. C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. **J Exp Med**, v. 189, n. 3, p. 599-604, Feb 01 1999.

KADOWAKI, T. et al. Signal transduction mechanism of insulin and insulin-like growth factor-1. **Endocr J**, v. 43 Suppl, p. S33-41, Oct 1996.

KAMEI, N. et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. **J Biol Chem**, v. 281, n. 36, p. 26602-14, Sep 08 2006.

KAWANISHI, N. et al. Exercise attenuates M1 macrophages and CD8+ T cells in the adipose tissue of obese mice. **Med Sci Sports Exerc**, v. 45, n. 9, p. 1684-93, Sep 2013.

KAWANISHI, N. et al. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic

switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. **Exerc Immunol Rev**, v. 16, p. 105-18, 2010.

KELLY, M. et al. AMPK activity is diminished in tissues of IL-6 knockout mice: the effect of exercise. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 320, n. 2, p. 449-54, Jul 23 2004.

KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 6, p. 2548-56, Jun 2004.

KING, D. S. et al. Effects of exercise and lack of exercise on insulin sensitivity and responsiveness. **J Appl Physiol (1985)**, v. 64, n. 5, p. 1942-6, May 1988.

KLEIN, S. et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. **N Engl J Med**, v. 350, n. 25, p. 2549-57, Jun 17 2004.

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, Dec 2015.

KYRIAKOU, D. et al. Serum soluble IL-6 receptor concentrations correlate with stages of multiple myeloma defined by serum beta 2-microglobulin and C-reactive protein. **Int J Hematol**, v. 66, n. 3, p. 367-71, Oct 1997.

LAGATHU, C. et al. Long-term treatment with interleukin-1beta induces insulin resistance in murine and human adipocytes. **Diabetologia**, v. 49, n. 9, p. 2162-73, Sep 2006.

LAUTERBACH, M. A.; WUNDERLICH, F. T. Macrophage function in obesity-induced inflammation and insulin resistance. **Pflugers Arch**, v. 469, n. 3-4, p. 385-396, Apr 2017.

LEE, M. J.; WU, Y.; FRIED, S. K. Adipose tissue remodeling in pathophysiology of obesity. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 13, n. 4, p. 371-6, Jul 2010.

LINDEN, M. A. et al. Moderate exercise training provides modest protection against adipose tissue inflammatory gene expression in response to high-fat feeding. **Physiol Rep**, v. 2, n. 7, Jul 16 2014.

LO, C. N.; XIA, G.; LEUNG, B. P. The effect of nerve mobilization exercise in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. **Reumatismo**, v. 69, n. 3, p. 111-118, Sep 21 2017.



LOCATI, M.; MANTOVANI, A.; SICA, A. Macrophage activation and polarization as an adaptive component of innate immunity. **Adv Immunol**, v. 120, p. 163-84, 2013.

LOKER, E. S. et al. Invertebrate immune systems--not homogeneous, not simple, not well understood. **Immunol Rev**, v. 198, p. 10-24, Apr 2004.

LUMENG, C. N.; BODZIN, J. L.; SALTIEL, A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **J Clin Invest**, v. 117, n. 1, p. 175-84, Jan 2007.

MAFFEI, M. et al. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 92, n. 15, p. 6957-60, Jul 18 1995.

MALLARD, A. R. et al. Exercise intensity, redox homeostasis and inflammation in type 2 diabetes mellitus. **J Sci Med Sport**, v. 20, n. 10, p. 893-898, Oct 2017.

MANTOVANI, A. et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. **J Pathol**, v. 229, n. 2, p. 176-85, Jan 2013.

MANTOVANI, A. et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. **Trends Immunol**, v. 25, n. 12, p. 677-86, Dec 2004.

MAUER, J.; DENSON, J. L.; BRUNING, J. C. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. **Trends Immunol**, v. 36, n. 2, p. 92-101, Feb 2015.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 428-35, Jul 24 2008.

MEHTA, T. et al. Obesity and mortality: are the risks declining? Evidence from multiple prospective studies in the United States. **Obes Rev**, v. 15, n. 8, p. 619-29, Aug 2014.

MEIJER, K. et al. Human primary adipocytes exhibit immune cell function: adipocytes prime inflammation independent of macrophages. **PLoS One**, v. 6, n. 3, p. e17154, Mar 23 2011.

MUCCELLINI, A. B. et al. Hippocampal insulin resistance and altered food decision-making as players on obesity risk. **Neurosci Biobehav Rev**, Mar 22 2017.

NEELS, J. G.; OLEFSKY, J. M. Inflamed fat: what starts the fire? **J Clin Invest**, v. 116, n. 1, p. 33-5, Jan 2006.

NG, M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, v. 384, n. 9945, p. 766-81, Aug 30 2014.

NICKLAS, B. J. et al. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial. **Am J Clin Nutr**, v. 79, n. 4, p. 544-51, Apr 2004.

OBERBACH, A. et al. Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. **Eur J Endocrinol**, v. 154, n. 4, p. 577-85, Apr 2006.

ODEGAARD, J. I. et al. Macrophage-specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance. **Nature**, v. 447, n. 7148, p. 1116-20, Jun 28 2007.

OLEFSKY, J. M.; GLASS, C. K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. **Annu Rev Physiol**, v. 72, p. 219-46, 2010.

OLIVEIRA, A. G. et al. Acute exercise induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization in diet-induced obese rats. **Obesity (Silver Spring)**, v. 21, n. 12, p. 2545-56, Dec 2013.

OUCHI, N. et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. **Circulation**, v. 100, n. 25, p. 2473-6, Dec 21-28 1999.

OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nat Rev Immunol**, v. 11, n. 2, p. 85-97, Feb 2011.

PATEL, P. S.; BURAS, E. D.; BALASUBRAMANYAM, A. The role of the immune system in obesity and insulin resistance. **J Obes**, v. 2013, p. 616193, 2013.

PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. **Essays Biochem**, v. 42, p. 105-17, 2006.

\_\_\_\_\_. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. **Eur J Clin Invest**, v. 47, n. 8, p. 600-611, Aug 2017.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. **Physiol Rev**, v. 88, n. 4, p. 1379-406, Oct 2008.

PEDERSEN, B. K.; STEENSBERG, A.; SCHJERLING, P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. **J Physiol**, v. 536, n. Pt 2, p. 329-37, Oct 15 2001.

PICKUP, J. C. et al. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. **Diabetologia**, v. 40, n. 11, p. 1286-92, Nov 1997.

PINTO, P. R. et al. Aerobic exercise training enhances the in vivo cholesterol trafficking from macrophages to the liver independently of changes in the expression of genes involved in lipid flux in macrophages and aorta. **Lipids Health Dis**, v. 14, p. 109, Sep 16 2015.

PRZELIORZ-PYSZCZEK, A.; REGULSKA-ILOW, B. The role of macronutrient intake in reducing the risk of obesity and overweight among carriers of different polymorphisms of FTO gene. A review. **Rocz Panstw Zakl Hig**, v. 68, n. 1, p. 5-13, 2017.

ROCK, C. L. et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. **CA Cancer J Clin**, v. 62, n. 4, p. 243-74, Jul-Aug 2012.

ROSS, R.; BRADSHAW, A. J. The future of obesity reduction: beyond weight loss. **Nat Rev Endocrinol**, v. 5, n. 6, p. 319-25, Jun 2009.

RULL, A. et al. Insulin resistance, inflammation, and obesity: role of monocyte chemoattractant protein-1 (or CCL2) in the regulation of metabolism. **Mediators Inflamm**, v. 2010, 2010.

RUSCHKE, K. et al. Gene expression of PPARgamma and PGC-1alpha in human omental and subcutaneous adipose tissues is related to insulin resistance markers and mediates beneficial effects of physical training. **Eur J Endocrinol**, v. 162, n. 3, p. 515-23, Mar 2010.

SALTIEL, A. R. Insulin Signaling in the Control of Glucose and Lipid Homeostasis. **Handb Exp Pharmacol**, v. 233, p. 51-71, 2016.

SARTIPY, P.; LOSKUTOFF, D. J. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 100, n. 12, p. 7265-70, Jun 10 2003.

SCHMOKER, J. D. et al. Cerebrovascular response to continuous cold perfusion and hypothermic circulatory arrest. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 137, n. 2, p. 459-64, Feb 2009.

SCOTT, T.; OWENS, M. D. Thrombocytes respond to lipopolysaccharide through Toll-like receptor-4, and MAP kinase and NF-kappaB pathways leading to expression of interleukin-6 and cyclooxygenase-2 with production of prostaglandin E2. **Mol Immunol**, v. 45, n. 4, p. 1001-8, Feb 2008.

SEARS, D. D. et al. 12/15-lipoxygenase is required for the early onset of high fat diet-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. **PLoS One**, v. 4, n. 9, p. e7250, Sep 29 2009.

SEMPLE, R. K. et al. Expression of the thermogenic nuclear hormone receptor coactivator PGC-1alpha is reduced in the adipose tissue of morbidly obese subjects. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 28, n. 1, p. 176-9, Jan 2004.

SHI, H. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. **J Clin Invest**, v. 116, n. 11, p. 3015-25, Nov 2006.

SHOELSON, S. E.; LEE, J.; GOLDFINE, A. B. Inflammation and insulin resistance. **J Clin Invest**, v. 116, n. 7, p. 1793-801, Jul 2006.

SONG, J. et al. Metformin reduces lipid accumulation in macrophages by inhibiting FOXO1-mediated transcription of fatty acid-binding protein 4. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 393, n. 1, p. 89-94, Feb 26 2010.

STANFORD, K. I.; MIDDELBEEK, R. J.; GOODYEAR, L. J. Exercise Effects on White Adipose Tissue: Being and Metabolic Adaptations. **Diabetes**, v. 64, n. 7, p. 2361-8, Jul 2015.

STEENSBERG, A. et al. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. **J Physiol**, v. 529 Pt 1, p. 237-42, Nov 15 2000.

STIENSTRA, R. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation promotes infiltration of alternatively activated macrophages into adipose tissue. **J Biol Chem**, v. 283, n. 33, p. 22620-7, Aug 15 2008.

STRISSEL, K. J. et al. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. **Diabetes**, v. 56, n. 12, p. 2910-8, Dec 2007.

STUMVOLL, M.; GOLDSTEIN, B. J.; VAN HAEFTEN, T. W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. **Lancet**, v. 365, n. 9467, p. 1333-46, Apr 9-15 2005.

SUGANAMI, T.; NISHIDA, J.; OGAWA, Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 25, n. 10, p. 2062-8, Oct 2005.

SUZUKI, K. et al. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. Cytokine kinetics. **Exerc Immunol Rev**, v. 8, p. 6-48, 2002.

TIMPER, K. et al. IL-6 Improves Energy and Glucose Homeostasis in Obesity via Enhanced Central IL-6 trans-Signaling. **Cell Rep**, v. 19, n. 2, p. 267-280, Apr 11 2017.

TOMAS, E. et al. Metabolic and hormonal interactions between muscle and adipose tissue. **Proc Nutr Soc**, v. 63, n. 2, p. 381-5, May 2004.

TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **Br J Nutr**, v. 92, n. 3, p. 347-55, Sep 2004.

VIEIRA, V. J. et al. Effects of exercise and low-fat diet on adipose tissue inflammation and metabolic complications in obese mice. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 296, n. 5, p. E1164-71, May 2009.

VISSER, M. et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. **JAMA**, v. 282, n. 22, p. 2131-5, Dec 08 1999.

WANG, J. et al. Sphingosine kinase 1 regulates adipose proinflammatory responses and insulin resistance. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 306, n. 7, p. E756-68, Apr 01 2014.

WEISBERG, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J Clin Invest**, v. 112, n. 12, p. 1796-808, Dec 2003.

WELLEN, K. E.; HOTAMISLIGIL, G. S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. **J Clin Invest**, v. 112, n. 12, p. 1785-8, Dec 2003.

\_\_\_\_\_. Inflammation, stress, and diabetes. **J Clin Invest**, v. 115, n. 5, p. 1111-9, May 2005.

WIESNER, G. et al. Food restriction regulates adipose-specific cytokines in pituitary gland but not in hypothalamus. **J Endocrinol**, v. 180, n. 3, p. R1-6, Mar 2004.

WOLF, A. M. et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 323, n. 2, p. 630-5, Oct 15 2004.

XIAO, W. et al. The Impaired Function of Macrophages Induced by Strenuous Exercise Could Not Be Ameliorated by BCAA Supplementation. **Nutrients**, v. 7, n. 10, p. 8645-56, Oct 21 2015.

XU, H. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. **J Clin Invest**, v. 112, n. 12, p. 1821-30, Dec 2003.

YAKEU, G. et al. Low-intensity exercise enhances expression of markers of alternative activation in circulating leukocytes: roles of PPARgamma and Th2 cytokines. **Atherosclerosis**, v. 212, n. 2, p. 668-73, Oct 2010.

YOU, T. et al. Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 4, p. 1739-46, Apr 2004.

YUDKIN, J. S. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 27 Suppl 3, p. S25-8, Dec 2003.

YUDKIN, J. S. et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? **Atherosclerosis**, v. 148, n. 2, p. 209-14, Feb 2000.

ZOUKI, C. et al. Prevention of In vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. **J Clin Invest**, v. 100, n. 3, p. 522-9, Aug 01 1997.

---

Prof. Drº Alexandre Gabarra de Oliveira

---

Carine Cassiane Rubira Mauricio