

## Respostas das concentrações de miocinas a partir do estímulo do exercício físico: uma revisão sistemática

### Responses of myokines concentrations from exercise stimulus: a systematic review

Leandro Paim da Cruz Carvalho<sup>1</sup> , Matheus Borges da Cruz Gomes<sup>2</sup> , Ícaro Cerqueira da Silva Oliveira<sup>1</sup> , Pedro Henrique Silva Santos<sup>3</sup> , Ariel Custódio de Oliveira II<sup>1</sup> , Lorena Mariel González Vitavar<sup>4</sup> , Heitor Barbosa Alves<sup>2</sup> .

1. Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, PE, Brasil.

2. Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, BA, Brasil.

3. Fundação Estatal de Saúde da Família/Fundação Oswaldo Cruz (FESF/FioCruz), Salvador, BA, Brasil.

4. Facultad de Ciencias de la Salud – Universidad Adventista del Plata, Libertador San Martín, Entre Ríos, Argentina.

#### RESUMO

**Introdução:** O músculo esquelético é o maior órgão endócrino do corpo humano e possui esse papel a partir de peptídeos e proteínas conhecidos como miocinas. As miocinas são citocinas que são produzidas e secretadas pelo músculo em resposta ao estímulo das contrações, podendo agir localmente e/ou cair na circulação e influenciar outros tecidos distantes. O exercício físico é um potente estímulo para adaptações moleculares no organismo e, quando regularmente executado, induz adaptações estruturais e funcionais no músculo esquelético. Sendo assim, o exercício físico possui ação direta nas concentrações dessas miocinas.

**Objetivo:** Baseado nisso, essa pesquisa teve como objetivo investigar, através de uma revisão sistemática de literatura, as respostas das concentrações de miocinas a partir do estímulo do exercício físico.

**Métodos:** As buscas foram realizadas por dois pesquisadores de forma independente, nos bancos de dados do Scielo, Pubmed e BVS, analisando artigos publicados entre 2009 e 2020. Após processo de seleção criterioso em quatro etapas, os trabalhos que chegaram até a terceira etapa foram lidos na íntegra e submetidos a uma análise de qualidade por via formulário de revisão crítica.

**Resultados:** Ao final do processo, foram selecionados 12 artigos para compor a discussão.

**Conclusão:** Os artigos revisados demonstram que o exercício físico, tanto de forma aguda quanto de forma crônica, é capaz de modular de forma significativa a concentração de diversas miocinas promovendo o aumento da concentração das mesmas, por exemplo da IL-6, IL-15, BDNF e Apelina, além de diminuição significativa de miostatina muscular.

**Palavras-chave:** exercício físico, fibras musculares esqueléticas, citocinas.

#### ABSTRACT

**Introduction:** The skeletal muscle is the largest endocrine organ of human body, and have this role through peptides and proteins known as myokines. The myokines are cytokines that are produced and secreted by the skeletal muscle in response to the stimulus of contraction, acting locally and/or be released in the circulation and influence other distant tissues. Physical exercise is a potent stimulus for molecular adaptations in the organism, and when practiced with regularity, promotes structural and functional adaptations in skeletal muscle. Therefore, physical exercise has a direct action on the concentrations of myokines.

**Objective:** Based on this, this research investigated, through a systematic literature review, the responses of myokines concentrations from the stimulus of physical exercise.

**Methods:** Searches were carried out by two researchers independently, in the Scielo, Pubmed and Virtual Healthy Library databases, analyzing articles published between 2009 and 2020, after a careful selection process in four stages, the works that reached the third stage were read in full and submitted to quality analysis using a critical review form.

**Results:** At the end of the process, 12 articles were selected to compose the discussion.

**Conclusion:** The analyzed articles shows that physical performance, both acute and chronic, is capable of significantly modulating the concentration of several myokines, promoting an increase in many such as IL-6, IL-15, BDNF and Apelin, in addition to a significant decrease in muscle myostatin.

**Key-words:** exercise, skeletal muscle fibers, cytokines.

Recebido em: 10 de setembro de 2020; Aceito em: 16 de setembro de 2020.

Correspondência: Leandro Paim da Cruz Carvalho, Rua Santo Amaro, 133, Chácara São Cosme, Feira de Santana BA. leandroopaim@hotmail.com

## Introdução

O músculo esquelético (ME) é um tecido dotado de grande capacidade adaptativa, sendo a sinalização intracelular promovida pela contração muscular um forte mecanismo para adaptação molecular e funcional do músculo. Mediante estímulos regulares impostos pela prática de exercício físico (EF), é possível aumentar a síntese proteica no ME, promovendo assim maior capacidade funcional e de performance dos indivíduos [1].

O EF é largamente recomendado tanto na prevenção quanto no tratamento de doenças metabólicas por conta de suas ações anti-inflamatórias (AI) e de regulação do metabolismo. Isso se deve, dentre outros fatores, a produção de citocinas e outros peptídeos, expressados e secretados pelo ME, e que foram batizadas por Pedersen et al. [2], em 2003, como miocinas.

Essas miocinas, em diversos casos, assumem atuação AI, não apenas dentro do músculo, mas podem cair na circulação e serem transportadas até outros órgãos e tecidos, estimulando respostas imunológicas e contrapondo-se aos efeitos deletérios das citocinas secretadas pelo tecido adiposo (TA) [3,4].

Além disso, a literatura demonstra que o EF impacta diretamente na dinâmica das miocinas, potencializando a produção e a liberação de diversas delas, como as interleucinas (IL), IL-15 e IL-6 [4,5].

Apesar de ser notável a importância das miocinas, pois permitem a comunicação entre o ME e outros tecidos, ainda não se sabe com clareza como elas respondem a diferentes tipos, intensidades e volumes de exercícios. Sendo assim, o conhecimento dessas respostas pode ajudar a promover uma prescrição de EF mais assertiva e melhor direcionada para os benefícios específicos promovidos por altas concentrações dessas miocinas.

Apesar disso, já existem alguns estudos que analisaram os efeitos do EF sobre a concentração circulante de miocinas, o que nos leva a considerar relevante uma revisão, sumarizando sistematicamente o que há de mais atual na literatura científica sobre o tema. A partir do entendimento das respostas das miocinas, o profissional que atua com EF pode direcionar sua prescrição de modo a obter os benefícios de uma adequada concentração de uma ou mais miocina. Diante do exposto, o objetivo desta revisão sistemática foi verificar as respostas das concentrações de miocinas a partir do estímulo do EF.

## Métodos

### *Determinação das bases de dados, estratégia de busca e combinações*

A revisão sistemática de literatura foi realizada a partir de pesquisas bibliográficas de estudos que analisaram as respostas biológicas de miocinas a partir do estímulo do EF. As buscas dos artigos foram realizadas por dois pesquisadores independentes no ano de 2019 (dezembro), nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Scielo e BVS.

A seleção dos descritores utilizados foi realizada a partir dos descritores em ciências da saúde. Nas buscas dos artigos foram utilizados os descritores e os termos “myokines” e “effects of exercise” nas seguintes combinações nas línguas inglesa e portuguesa “skeletal muscle” AND “myokines”, “Effects of exercise” AND “production of myokines”.

Foi utilizada a estratégia PICO: P – Participantes em estudos com EF que dosaram miocinas; I – Intervenções com EF sistematizado de qualquer natureza C- Com-

parações dos resultados com os momentos pré-intervenção; O – Efeitos do EF nas concentrações circulantes de miocinas.

Para maior organização das referências elas foram tabuladas em uma planilha do software Excel 2013.

### *Etapas do plano de busca*

O plano de busca foi dividido em quatro etapas. Na primeira etapa foram identificadas 197 publicações potencialmente elegíveis para a revisão. Em seguida, na segunda etapa, foram utilizados os filtros de ano “2009 a atual” e “humanos” para encontrar estudos mais próximos ao tema proposto, resultando 45 estudos.

Na terceira etapa, foi realizada a leitura dos títulos, resumos e conclusões dos estudos a fim de verificar a adequação ao propósito dessa revisão. Além disso, foram aplicados pelos pesquisadores, os critérios de inclusão estabelecidos para a seleção dos artigos. Foram incluídos os estudos: a) Trabalho original de corte transversal ou longitudinal; b) com pelo menos uma sessão de EF ou treinamento físico e c) que reportassem os efeitos do EF sobre as concentrações de miocinas. Após a análise dos estudos, 18 publicações foram selecionadas, pois preencheram os critérios de inclusão e passaram a ser analisados na etapa seguinte.

Na quarta etapa da seleção de artigos, foram aplicados os critérios de exclusão estabelecidos conforme o objetivo proposto. Inicialmente foram lidos na íntegra por dois pesquisadores independentes e foram excluídos os artigos: a) duplicados; b) estudos que não atingissem 10 ou mais pontos no formulário de revisão crítica de Law *et al.* [6]; c) miocinas que não foram analisadas por pelo menos dois artigos diferentes encontrados na busca.

## **Resultados**

Ao final da quarta etapa, permaneceram 12 publicações para revisão. É importante ressaltar que em todas as etapas de busca e análise dos estudos pelos dois pesquisadores independentes, foi analisado no software estatístico SPSS 22.0, o teste de concordância Kappa [7], para conferir o nível de concordância entre os examinadores. Tendo como resultado valores sempre acima de 0,80, com  $P < 0,001$ . O que indica concordância quase perfeita entre os pesquisadores. Nessa análise, valores até 0,19 indicam concordância pobre, entre 0,20-0,39 concordância leve, 0,40-0,59 concordância moderada, 0,60-0,79 concordância substantiva e entre 0,80-1,00 indica concordância quase perfeita [7]. Para melhor entendimento dos resultados, na Figura 1 estão apresentadas o quantitativo de estudos durante todas as etapas pré-estabelecidas.

A Tabela I mostra a pontuação obtida pelos estudos selecionados no formulário de revisão crítica de Law *et al.* [6]. Este instrumento, objetiva classificar a qualidade dos estudos, possuindo originalmente 15 quesitos. Contudo, o quesito 4, não pontua, pois é apenas para distinguir o tipo de estudo, desse modo, o quesito 4 foi retirado da nossa análise e o quesito 5 tornou-se o 4 e assim sucessivamente, totalizando, 14 quesitos que foram pontuados abaixo na tabela. Foi definido um ponto de corte de qualidade de 10 pontos, ou seja, o artigo que não pontuasse ao menos 10 quesitos estaria eliminado da revisão. Os quesitos que foram pontuados, foram marcados com um “x” enquanto os que não pontuaram foram deixados em branco.

O perfil dos 12 estudos selecionados que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão foi descrito no Quadro 1. O número total de participantes foi 224 indivíduos, sendo 74,2% (166) do sexo masculino e apenas 13,8% (31) do sexo feminino. Dois estudos não relataram o sexo da amostra. A faixa etária dos participantes dos estudos variou entre 18 e 65 anos.

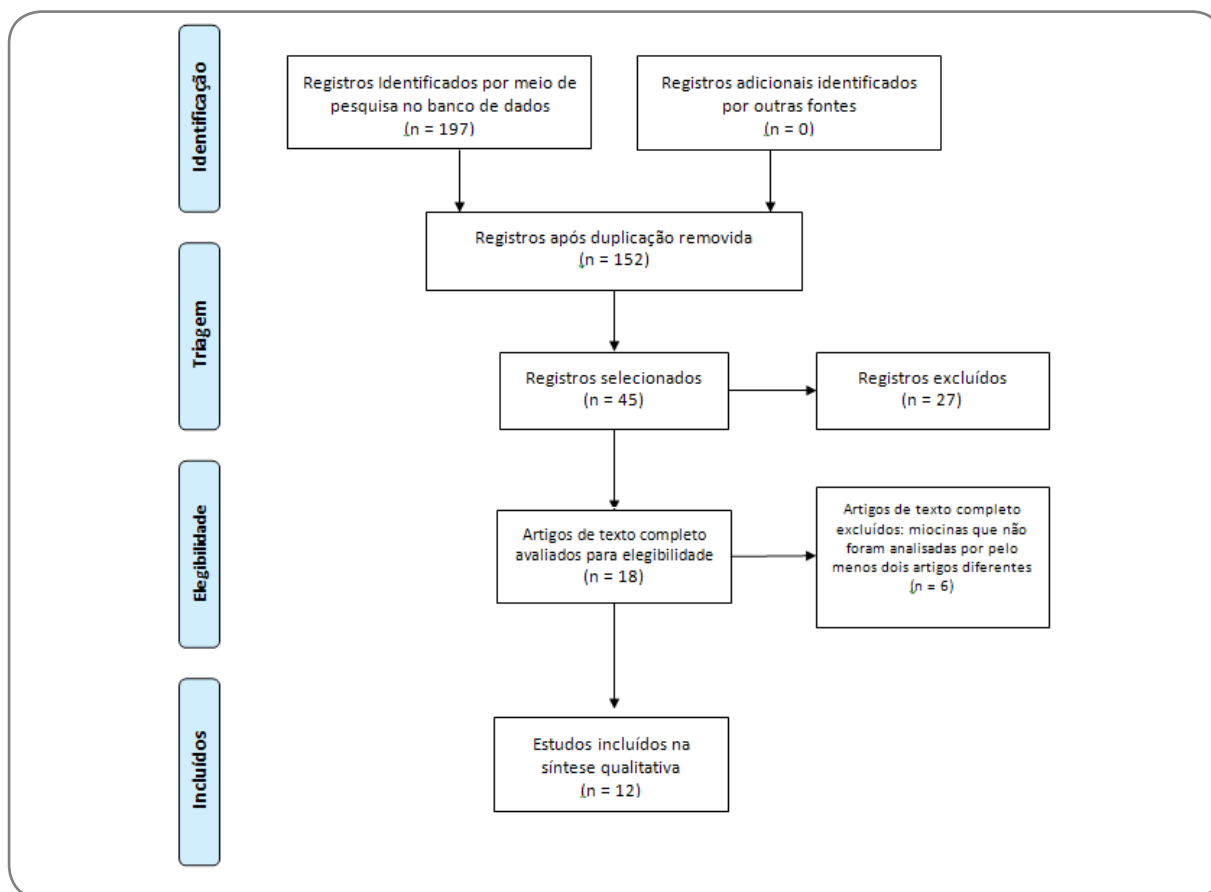


Figura 1 - Fluxograma das etapas da revisão sistemática.

Tabela I - Pontuação dos estudos no formulário de revisão crítica de Law et al. (1998).

Autor	1-Objetivo claro?	2-Literatura revisada?	3- Amostra detalhada?	4-Cálculo Amostral	5-Confiança Medidas	6-Validade medidas	7-Descrição intervenção	8-Contaminação evitada?	9-Cointervenção evitada?	10-Reporte resultados	11-Analise estatística	12-Importância clínica	13-Drop out	14-Conclusões	Total
Bugera et al. (2018)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	14
Oliver et al. (2016)	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	13
Sanchis-Gomar et al. (2015)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	13
Wahl et al. (2015)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	13
Carvalho et al. (2018)	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X		X	12
Fortunato et al. (2018)	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	12
Hittel et al. (2010)	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	12
Pérez - López et al. (2018)	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X		X	12
Zembron-Lancy et al. (2010)	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X		X	12
Hjorth et al. (2016)	X	X	X		X	X	X		X	X	X	X		X	11
Kerschman-Schindl et al. (2015)	X	X	X		X	X	X		X	X	X	X		X	11
Tamura et al. (2011)		X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	11

Em relação aos desenhos dos estudos, 75% (9) foram de caráter transversal, enquanto apenas 25% (3) avaliaram as respostas biológicas de forma longitudinal. A resposta de miocinas mediante o estímulo de exercícios resistidos (ER) foi avaliada em 50% (6) estudos. Por sua vez, 50% (6) dos estudos analisaram exercícios aeróbicos (EA). Por fim, o Kit Elisa foi o método enzimático de análise mais utilizado nas pesquisas.

**Quadro 1** - Perfil dos estudos selecionados.

Autor/ano	Amostra (N e sexo)	Método de análise	Miocina(s) analisada(s)/Tipo de exercício
Bugera et al. (2018)	N = 9 H; 18-35 anos; Fisicamente ativos, (pelo menos 1 ano de prática de TR).	Human ELISA Kit KHC0061, Thermo Fisher Scientific, Waltham, WA, EUA;	IL-15 Extensão bilateral do joelho Exercício com restrição de fluxo sanguíneo
Oliver et al. (2016)	N = 10 H; 27 ± 4 anos; saudáveis, praticantes de TR.	Rød custom Premixed magnetic bead-based multiplex kit, fcstm14-02 (rød systems inc., minneapolis, mn).	IL-6 e IL-15 Agachamento
Sanchis-Gomar et al. (2015)	N = 15 H; 27 ± 5 anos; Jogadores profissionais de futebol.	CSB-EL007669HU, Cusabio, Wuhan, China e EIAAPC, RayBiotech, Norcross, GA, EUA; respectivamente.	Apelina Uma temporada de futebol.
Wahl et al. (2015)	N = 13; 24,8 ± 3,7 anos; Saudáveis, não fumantes.	Quantikine HS ELISA-HS600B, RøD Systems, EUA.	IL-6 e BDNF Cicloergômetro
Carvalho et al. (2018)	N = 61 (30M; 31H); 20-45 anos; Adultos sedentários com IMC normal e indivíduos obesos.	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); Quantikine human immunoassays (rød systems, inc. Minneapolis, usa).	Miostatina Teste máximo em esteira; Avaliação de força e resistência em equipamento isocinético
Fortunato et al. (2018)	N = 20 H; Saudáveis; 18-35 anos; Praticantes (TG) e não praticantes (UTG) de TR.	Hmyomag-56k milliplex® map e luminex®	Apelina e BDNF Leg press, extensão de joelho e flexão de perna
Hittel et al. (2010)	N = 10 H; 40-60 anos; Sedentários hiperinsulínicos e acima do peso (IMC = 27.9).	ELISA Kit	Miostatina EA moderado (esteira, elíptico, bicicleta)
Pérez – Lopez et al. (2018)	N = 14; 18-35 anos; Praticantes de TR (pelo menos 1 ano de prática).	ELISA kit (rød systems, minneapolis, mn, usa)	IL-15 Leg press
Zembron-Lacny et al. (2010)	N = 16 H; 20,7 ± 0,9 anos; Não treinados, fisicamente ativos.	Enzyme immunoassay commercial kits (rød systems, usa)	IL-6 Esteira + Esteira com 10% de inclinação
Hjorth et al. (2016)	N = 24 H; 40-65 anos; Sedentários, GC (n = 13) glicemia normal e GD disglucêmicos (n=11).	Taq- man assays applied biosystems	Miostatina Cicloergômetro; TR
Kersch-Schindl et al. (2015)	N = 19 (18H; 1M); 41-48 anos; Praticantes da Ultramaratona	Colorimetric competitive immunoassay, immundiagnostik; bensheim, Germany.	Miostatina Ultramaratona
Tamura et al. (2011)	N = 13 H; Saudáveis, não treinados, ativos fisicamente.	Human IL-15 quantiglo ELISA Kit, RøD systems, Minneapolis, MN, USA.	IL-15 Esteira

EA = Exercício Aeróbio; GC = Grupo Controle; GD = Grupo disglucêmico; H\* homens; M\* mulheres; RM = Repetição Máxima; IMC = Índice de Massa Corporal; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; TG (do inglês trained group: Grupo treinado); TR = Treinamento Resistido; UTG (do inglês untrained group: Grupo não treinado).



O Quadro 2 apresenta as respostas das concentrações de miocinas a partir do estímulo do EF nos estudos analisados nessa revisão. Observa-se que IL-6, IL-15 e miostatina foram alvo de 4 estudos cada, destacando-se, como as miocinas de maior interesse da literatura quando se trata de respostas mediante o EF.

**Quadro 2 - Respostas biológicas ao treinamento físico.**

Autor/ano	Exercício aplicado/ Treinamento	Frequência semanal	Respostas biológicas ao exercício/treinamento	Conclusão
Bugera <i>et al.</i> (2018)	Extensão bilateral dos joelhos. BFR-RE:30 reps a 30% 1RM + 3 séries de 15 reps, com 30 segundos de descanso. O HL-RE: 4 séries de 7 repetições com 1' de descanso entre as séries. A carga total: 80% 1RM. LL-RE: Replicou os métodos da BFR-RE mas sem restrição do fluxo.	1 sessão; estudo transversal.	IL-15 não mostrou * entre as condições, tão pouco nas medidas pós-exercício, 1h pós-exercício e 24h pós-exercício em nenhum dos métodos.	Não houve diferença na concentração de IL-15 pós-exercício em nenhum dos grupos.
Oliver <i>et al.</i> (2016)	4 séries de 10 reps a 70% 1 RM. TRD: intervalo de 180 seg intraséries. Cluster: intervalo 30 seg intra reps e 150 seg intra séries.	1 Sessão; estudo transversal	Não houve ↑ * para IL-15 e IL-6 em nenhuma das condições e em nenhum dos momentos	Não houve ↑ * das miocinas IL-15 e IL-6
Sanchis-Gomar <i>et al.</i> (2015)	Temporada competitiva de futebol masculino (de janeiro a maio.)	6 meses; estudo longitudinal;	No período competitivo (janeiro-março) houve ↑* de apelina de 341,8 ng/mL para 433,3 ng/mL. Porém, no retorno das férias (maio-julho) nenhuma mudança * foi encontrada.	O acompanhamento de uma temporada do futebol profissional demonstrou ↑ * de apelina apenas no período competitivo e não houve correlação com o desempenho
Wahl <i>et al.</i> (2015)	3 Condições: A= Ciclismo (C); B= Ciclismo e eletroestimulação (C + E); C= eletroestimulação (E). 60 Min/ 70% da potência pico.	1 sessão; estudo transversal	C + E e E ↑* os níveis de IL-6 nos momentos, 0', 30' e 60' após o EF. 30' após C+E os valores de IL-6 ↑* comparados ao C. Os níveis de IL-6 ↓ * nos momentos 0', 30' e 60' após E comparado com C+E e C. C+E e C ↑* BDNF no momento 0' após EF comparado ao pré. Níveis de BDNF ↑ * nos momentos 0' e 30' após E comparado ao C+E e C. 240' após o exercício C+E ↑ * comparado ao C.	IL-6 apresentou maiores ↑ após C+E seguido de C e E. Níveis séricos de BDNF eram * mais altos no C e C+E, enquanto E induziu mudanças não *.
Carvalho <i>et al.</i> (2018)	1 min extensão concêntrica de joelho e 5 seg de extensão isométrica em dinamômetro. Teste isocinético definido a 70° com velocidade de 60°/s, para o teste isométrico a posição fixa foi 60°.	1 sessão; estudo transversal	Grupo peso normal; Grupo saudável obeso; Grupo não saudável obeso. A miostatina foi considerada elevada apenas nos obesos não saudáveis, Mulheres tiveram valores mais elevados que os homens para miostatina miostatina teve fraca correlação * positiva com síndrome metabólica (r = 0.26); Níveis de insulina (r = 0.25) e TNF a (r = 0.39), e associações negativas com adiponectina (r = 0.40 e sensibilidade a insulina (r = 0.27)	Os níveis de miostatina podem ser usados para identificar fenótipos não saudáveis em adultos jovens com obesidade

Quadro 2 - Continuação.

Autor/ano	Exercício aplicado/ Treinamento	Frequência semanal	Respostas biológicas ao exercício/treinamento	Conclusão
Fortunato <i>et al.</i> (2018)	4 séries de leg press, extensão de joelho e flexão de perna a 65% de 1RM, com 90s de recuperação	1 sessão; estudo transversal	Dois grupos: (GNT) e o grupo treinado (GT). O treinamento de força ↑ * os níveis de apelina no GNT no momento 2 horas após e 24 horas após, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) ↑ * apenas no GT no momento imediatamente após.	Uma sessão aguda de treino de força aumentou * os níveis de apelina e os níveis de BDNF
Hittel <i>et al.</i> (2010)	TA moderado 40-55% VO <sub>2</sub> máx (esteira, elíptico e bicicleta) 9 meses total (3 meses de adaptação e 6 de treino)	9 meses; estudo longitudinal	Foi encontrado uma correlação negativa no pré treino entre miostatina e sensibilidade a insulina (r <sub>2</sub> = -0.82). Após o treinamento essa correlação foi de (r <sub>2</sub> = 0.49) A miostatina ↓ * de 28.7 ± 3.1 para 22.8 ± 2.0 ng/mL com EA	Os níveis de miostatina diminuíram após 6 meses de TA.
Pérez-López <i>et al.</i> (2018)	Exercício bilateral de resistência das pernas: 4 séries de leg press e 4 séries de extensão dos joelhos na cadeira extensora a 75% de 1RM até a falha.	1 sessão; estudo transversal	IL-15 sérica ↑ * em ~ 5.3 vezes após o EF. A concentração de IL-15 foi correlacionada negativamente com a força muscular no leg press (r = -0.80) e cadeira extensora (r = -0.63)	A sinalização da IL-15 e seu receptor IL-15 é ativada em resposta a uma única sessão de ER, aumentando * a concentração de IL-15 pós-exercício.
Zembron-Lacny <i>et al.</i> (2010)	Ex.1: 90' de corrida a 65% VO <sub>2</sub> máx e depois no Ex.2: 90' de corrida a 65% do VO <sub>2</sub> máx, fase excêntrica de 15'. O período entre o Ex.1 e o Ex.2 foi de 3 meses.	1 sessão; estudo transversal	↑*IL-6 na fase excêntrica. IL-6 correlacionou-se com a concentração de NO após Ex.2 (r = 0.66).	O trabalho excêntrico é um fator importante para aumentar a concentração de citocinas considerando que na fase excêntrica os níveis de IL-6 aumentaram *.
Hjorth <i>et al.</i> (2016)	12 semanas de treinamento em indivíduos saudáveis e com disglucemia supervisionado com 2 sessões/semana de bicicleta intervalado (60') e 2 sessões/semana de treinamento de força de corpo inteiro (60'). Antes e após as 12 semanas de treinamento, foi realizado um teste na bicicleta, com duração de 45 minutos a 70% do VO <sub>2</sub> máx medidas antes, logo após e 2 h após os dois testes	TA 2x/ semana; TR 2x/semana; 12 semanas; Estudo longitudinal	A concentração plasmática de miostatina ↓ * em 7,5% após 12 semanas de treinamento A expressão de miostatina correlacionou-se positivamente com as fibras de ação rápida (r = 0.53) e negativamente com fibras de ação lenta (r = -0.52) Houve correlação negativa entre expressão de miostatina no músculo e sensibilidade a insulina (r = -0.53)	A expressão de miostatina no músculo se correlacionou com sensibilidade prejudicada a insulina
Kerschman-Schindl <i>et al.</i> (2015)	Ultramaratona (246 km); Coleta de sangue venoso 3 vezes: no dia anterior à prova, 15' após o final da prova e 3 dias após a prova.	Ultramaratona; estudo transversal	Os níveis médios de miostatina ↑* pós-prova comparados com os níveis pré-prova. Níveis médios pré-prova: 23,73 (ng/ml); Níveis médios pós-prova: 26,73 (ng/ml)	O aumento dos níveis séricos de miostatina parecem refletir o catabolismo muscular induzido por exercício extremo.
Tamura <i>et al.</i> (2011)	30 min. na esteira a 70% da FCmáx.	1 sessão; estudo transversal	A concentração sérica de IL-15 ↑* em 10' após a corrida de 30' na esteira em comparação aos níveis pré-exercício. A concentração de IL-15 voltou aos valores basais após 3 horas.	Exercícios extremos de alta intensidade parecem não ser necessários para aumentar os níveis circulantes de IL-15.

\*Diferenças significativas; BFR = Resistência ao fluxo sanguíneo; BFR-RE = Exercício de resistência restrito ao fluxo sanguíneo; BDNF: Brain derived neurotrophic factor; C = Ciclismo; CLU = Cluster Teste; E = Eletroestimulação; EA = Exercício Aeróbio; EF = Exercício Físico; FCmáx. = Frequência cardíaca máxima; GNT = Grupo não treinado; GT = Grupo treinado; HL-RE = Exercício de resistência de alta carga; IL-6 = Interleucina-6; IL-15 = Interleucina-15; IP = Imediatamente após; LL-RE = Exercício de resistência de baixa carga; pg/ML: Piocograma por mililitro; ng/mL = Nanograma por mililitro; NO = Óxido nítrico; TA = Treinamento Aeróbio; TNF $\alpha$  = fator de necrose tumoral alfa; TR = Treinamento Resistido; TRD = Configuração de Teste Tradicional; YAU = Yukon arctic ultra; IMC = Índice de Massa Corporal; VO<sub>2</sub> = consumo de oxigênio.

## Discussão

O objetivo do presente estudo foi revisar na literatura, de forma sistematizada, as respostas das concentrações de miocinas a partir do estímulo do EF. Para melhor compreensão dos dados, inicialmente iremos abordar as ações das miocinas que serão discutidas, para posteriormente descrever os efeitos do EF sobre elas.

### Ações das miocinas

A IL-6, primeira miocina descrita na literatura e apresentada por Steensberg *et al.* [8], em 2000, além de ser produzida no ME em decorrência de contrações musculares também pode ser produzida em outros tecidos. Existe evidência de que a IL-6 atua estimulando a proliferação de células satélites após dano agudo e, portanto, possuindo um papel na hipertrofia muscular [9].

Quando em EF, a liberação da IL-6 se faz de forma independente da liberação do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) [10], possuindo, assim, capacidade AI. Nessas condições, a IL-6 atua inibindo a produção e secreção de TNF- $\alpha$  e seus receptores solúveis, bem como bloqueia os receptores de IL-1 e IL-10 [11]. Cronicamente, é observado que os níveis circulantes de IL-6 são diminuídos após um programa de EF, no entanto, também é observado um melhor estado AI nos indivíduos que praticaram EF [12]. Uma possível explicação para esse paradoxo pode ser o fato de que o EF modula a liberação de IL-6 em outros tecidos, como no sistema imune, conseqüentemente, diminui a liberação da IL-6 associada ao TNF- $\alpha$ . A literatura científica demonstra que níveis circulantes elevados de IL-6 estão associados com inatividade física e o risco aumentado de síndrome metabólica [3,11,13].

Uma outra miocina que vem sendo estudada nos últimos anos é a IL-15. Essa miocina, bem como várias outras moléculas produzidas no organismo, promove diversos efeitos em vários órgãos. Esses efeitos incluem a sinalização para anabolismo muscular, além de atuar sobre o metabolismo lipídico [14], reduzindo a deposição de lipídios e reduzindo a massa dos adipócitos brancos. No sistema imunológico, essa miocina atua mobilizando células natural killers (NK), que por sua vez auxiliam na contenção do crescimento tumoral [15]. No tecido ósseo em conjunto com o fator de crescimento de fibroblasto (FGF) 21, a IL-15 ajuda na mineralização óssea, conseqüentemente auxiliando na formação e reparo ósseo pós fratura [3,16].

Sabemos que nem todas as substâncias oriundas do secretoma muscular auxiliam na síntese de outros tecidos e um bom exemplo de uma miocina que age como limitadora do crescimento é a miostatina. A miostatina se caracteriza como uma reguladora negativa do crescimento muscular, sendo observado maiores níveis plasmáticos dessa miocina em indivíduos obesos e sedentários do que em indivíduos ativos [17,18]. Além desse efeito limitador no crescimento muscular, essa miocina possui papel importante também no tecido ósseo e no TA. No tecido ósseo, a miostatina atua de forma oposta a IL-15, dificultando a mineralização e o reparo pós-fratura. Já no TA, interessantemente, a evidência aponta que a atividade da miostatina sinaliza para o crescimento do adipócito [16].

Quando praticado de forma crônica e sistematizada, a realização de EF sinaliza para diminuição dos níveis de miostatina nos diversos tecidos citados anteriormente [19]. Evidências apontam para uma redução de grande magnitude (56%) nos níveis de miostatina após uma única sessão de exercício de resistência (ER) e, de forma longitudinal, observou-se redução de 34% das suas concentrações. Além disso, em idosos praticantes de ER foi observada redução de 48% [20].



Uma outra miocina importante modulada pelo EF é o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) que, no sistema nervoso central, atua na manutenção ou melhora da atividade cognitiva através da regulação da sobrevivência neuronal, facilitação da plasticidade sináptica, neurogênese e do processo de memória. Além disso, o BDNF também tem papel neuroprotetor contra a ansiedade e a depressão [16,21].

Por fim, a apelina é uma miocina que tem receptores em diversos órgãos como os rins, pulmões, glândula adrenal, coração, pâncreas e no cérebro. Ela é importante no aumento da força da contração cardíaca e está associada ao metabolismo da insulina. Além disso, uma outra função relevante da apelina é sua capacidade de promover melhora da capacidade mitocondrial no ME e redução do dano muscular [22].

## Exercício físico e miocinas

### IL-6

O estudo de Oliver *et al.* [23] avaliou, de forma aguda tardia, as respostas de miocinas no agachamento tradicional e no agachamento cluster (com 30s de intervalo intraséries e 150s de intervalo entre as séries), ambos a 70% de uma Repetição Máxima. Nesse estudo foi demonstrado aumento significativo da concentração de IL-6 entre os momentos pré e pós, porém não houve diferença significativa entre as condições de agachamento. Essas respostas ao ER podem ser explicadas, ao menos parcialmente, pelo fato de que, além de atuar como um mecanismo AI, a IL-6 também atua como um sensor energético da célula [24]. Quando há alta demanda energética e considerável glicogenólise, há concomitante aumento na expressão de IL-6, cuja liberação é influenciada tanto pela intensidade quanto principalmente pela duração do treino.

Em um trabalho conduzido por Wahl *et al.* [25], ao analisar a resposta da IL-6 em três situações distintas 1) no ciclismo com um esforço correspondente a 70% da potência pico, durante um período de 60 minutos, 2) o ciclismo mais eletroestimulação e 3) somente eletroestimulação, os autores observaram que a concentração de IL-6 teve aumento significativo durante a atividade, tanto nos indivíduos que combinaram o ciclismo com eletroestimulação quanto com o ciclismo isolado, mas não em sujeitos que realizaram apenas eletroestimulação. Esse achado corrobora a ideia de que a produção e liberação de IL-6 estejam relacionadas com o estímulo da mecanotransdução de grande magnitude.

Em um estudo conduzido por Zembron-Lacny *et al.* [26], ao analisarem a resposta aguda tardia da IL-6 na corrida normal e na corrida com ênfase excêntrica, encontrou-se aumento significativo da concentração no EF com ênfase excêntrica. Esse achado pode ser explicado por dois fatores que se complementam. Primeiro, na contração excêntrica há maior tendência a microlesões no sarcômero. E segundo, a IL-6 também atua na reparação muscular, induzindo a proliferação de células satélites [9]. Dessa maneira, o EF com ênfase excêntrica aumenta a expressão do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) da IL-6 no músculo.

O trabalho de Bugera *et al.* [27] avaliou extensão bilateral dos joelhos com e sem oclusão de fluxo sanguíneo em intensidade baixa, e sem oclusão em alta intensidade em indivíduos experientes em ER, não encontrando níveis séricos detectáveis de IL-6. Devido ao fato de haver pouco tempo de exposição ao EF e ao fato de que a IL-6 conjuntamente com a “proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) serem os mais potentes sensores energéticos da célula, aumentando sua expressão quando há uma alta demanda metabólica compatível com o treinamento cíclico de maiores volumes, no ER esses sensores não são ativados. Um outro fato que

explica isso é que, durante o ER, há uma maior ativação da via da PI3K-AKT-mTOR que, além de sinalizar para a síntese de proteínas, inibe a via da AMPK [28].

Os estudos acima corroboram o que a literatura afirma sobre a IL-6 possuir um papel de sensor metabólico e sua concentração tender a aumentar a medida em que os estoques intramusculares de glicogênio decaem. Por outro lado, de forma crônica, evidências apontam para a redução da concentração plasmática após o EF [12].

### IL-15

Encontramos estudos analisando a miocina IL-15 apenas de forma aguda. No estudo de Perez-Lopez *et al.* [29] foi avaliada a resistência na extensão de joelhos bilateral e no leg press, encontrando aumento significativo de IL-15 pós ER de aproximadamente 5,3 vezes em relação a concentração basal. Esse achado pode ser explicado devido ao papel mediador da IL-15 na elevação da síntese proteica miofibrilar observada no ME após uma única sessão de ER. Esse achado corrobora o estudo de Oliver *et al.* [23] que também encontrou aumento significativo pós EF para membros inferiores.

Por outro lado, Bugera *et al.* [27] ao avaliar o ER com e sem restrição de fluxo sanguíneo não encontrou diferença significativa nas concentrações de IL-15 pós EF. Ao contrário das duas pesquisas citadas anteriormente, Bugera *et al.* [27] adotaram um protocolo de exercícios submáximos e o volume total de exercício também foi menor. Em nossa opinião, esses resultados apontam para a necessidade da aplicação de alto volume para estimular a resposta dessa miocina. Além disso, a fadiga parece ter um papel importante na secreção da IL-15, como nos estudos de Oliver *et al.* [23] e Perez-Lopez *et al.* [29], uma vez que essa miocina tem papel na resposta à fadiga muscular.

O estudo de Tamura *et al.* [30], por sua vez, avaliou a resposta aguda de IL-15 no exercício aeróbico (EA) realizado na esteira durante 30 minutos a 70% da frequência cardíaca máxima, encontrando aumento significativo após 10 minutos na recuperação em comparação aos níveis basais. Os estudos supracitados apontam que independentemente do tipo de EF, seja aeróbico ou resistido, a atividade contrátil do ME pode sinalizar a produção e liberação da IL-15, podendo ter influência na mediação dos benefícios sistêmicos e locais a partir do EF. A partir desses estudos, nos parece que o volume é uma variável mais importante no ER do que no EA para liberação da IL-15.

### Miostatina

Em um interessante estudo conduzido por Carvalho *et al.* [18] foi avaliada, de forma aguda tardia, a resposta da miostatina após um teste máximo em esteira e exercício isocinético para membros inferiores em três grupos distintos compostos por indivíduos eutróficos (IE), indivíduos obesos metabolicamente considerados saudáveis (OS) e indivíduos obesos metabolicamente não saudáveis (ONS), sendo classificados como ONS os indivíduos que tivessem resistência à insulina e pelo menos três dos cinco critérios para Síndrome Metabólica de acordo com o Painel III de tratamento de adultos do Programa Nacional de Educação em Colesterol [31].

Os resultados apontaram que a miostatina se encontrava elevada apenas nos ONS, isso porque a obesidade não saudável se associou a eventos como resistência à insulina, síndrome metabólica, TNF- $\alpha$  e baixa massa muscular. Além disso, e talvez mais importante, os autores determinaram nesse estudo também o ponto de corte ideal para concentração de miostatina, sendo este > 505,1 pg/ml. Esses achados podem vir a ser úteis em estudos futuros e no acompanhamento de distúrbios cardio-metabólicos.

A resposta da miostatina foi avaliada de forma longitudinal no EA de intensidade moderada por Hittel *et al.* [32]. Os autores analisaram os níveis da miocina após 9 meses de treinamento em indivíduos sedentários hiperinsulinêmicos, por dois métodos distintos: método *western blotting* e método ELISA. No método *western blotting* encontraram 37% de redução nos níveis de miostatina, contudo, por meio do método ELISA, foi encontrada uma redução de 21% nesses níveis. Em nossa visão, essa discrepância de valores deve ser observada com cautela, uma vez que a maioria dos estudos aqui revisados adotaram o método ELISA como forma de quantificar as concentrações de miocinas.

O estudo de Hjorth *et al.* [33] avaliou concentração plasmática de miostatina, de forma longitudinal, durante 12 semanas de EA e ER em dias alternados em indivíduos saudáveis e indivíduos com disglucemia. Os autores encontraram uma queda significativa de 7,5% na concentração plasmática de miostatina após as 12 semanas no grupo que realizou as sessões de treinamento (grupo com disglucemia). Porém, de forma aguda, a concentração plasmática sofria leve aumento e, além disso, foi encontrada correlação positiva moderada com as fibras glicolíticas, indicando que quanto maior consumo de glicose, maior a concentração sérica de miostatina. Esse achado é corroborado, pela correlação moderada negativa para concentração de miostatina e fibras oxidativas de contração lenta.

Kerschman-Schindl *et al.* [34] avaliaram os níveis de miostatina pós ultramaratona de 246 km, os autores encontraram aumento de 12% nos níveis de miostatina no momento pós-prova em relação ao pré-prova. Apesar desse trabalho encontrar maiores níveis de miostatina após o EF, possivelmente devido ao nível de esforço exigido em uma ultramaratona, a tendência demonstrada nos estudos citados anteriormente é que a miostatina se apresente diminuída após o treinamento físico realizado cronicamente. Ainda, a literatura científica não é clara ao explicar o motivo para essa redução, mas sabe-se que há um crosstalk entre o músculo esquelético e o fígado, onde, nesse caso, a liberação da folistatina é aumentada pelo fígado e essa substância atua inibindo a produção e liberação da miostatina pelo ME, o que poderia cronicamente levar a esses achados [3].

#### *Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)*

No estudo de Fortunato *et al.* [35], houve aumento da expressão de BDNF apenas para o grupo treinado em ER em comparação com o grupo controle. Já no estudo de Wahl *et al.* [25], os autores encontraram maiores aumentos na concentração de BDNF após 60 minutos no cicloergômetro isolado, seguido da condição cicloergômetro mais eletroestimulação. Esses achados contribuem com a noção de que a contração muscular é uma potente estimuladora da liberação de BDNF. Recentemente tem sido discutido o funcionamento de duas vias de interação-ação (crosstalk) entre músculo-cérebro.

Na primeira via, o EF de moderada a alta intensidade estimula a secreção da miocina catepsina B, que consegue atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e estimular a produção do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) do BDNF [36]. Na segunda via, o EF estimula a liberação da miocina irisina na corrente sanguínea e essa, por sua vez, seria capaz de atravessar a BHE e estimular a produção de BDNF na região do hipocampo [37].

#### *Apelina*

No estudo de Fortunato *et al.* [35] foi evidenciado que os exercícios de força foram capazes de aumentar os níveis plasmáticos de apelina no grupo com pessoas

não treinadas em ER, após 2 horas e 24 horas do término da sessão. No estudo de Sanchis-Gomar *et al.* [38] a apelina foi avaliada de forma longitudinal durante uma temporada de futebol profissional, ocorrendo aumento significativo da concentração da mesma, nos três primeiros meses da temporada. Contudo, apesar dessa miocina ter relação com a melhora da capacidade mitocondrial [39], esse aumento não se correlacionou com o desempenho esportivo dos jogadores. A partir disso, os autores consideram que essa miocina não deve ser considerada como um biomarcador de desempenho. Em nossa opinião, mais estudos precisam ser realizados com essa temática, não apenas no futebol, mas em outras modalidades esportivas.

Levando em conta os resultados agudos dos estudos acima. Consideramos importante destacar o efeito hipotensor da apelina já demonstrado na literatura e como sua secreção pode beneficiar indivíduos hipertensos. Isso se dá devido a fosforilação da enzima óxido nítrico sintetase endotelial, consequentemente provocando um aumento na produção de óxido nítrico [40]. Em sujeitos hipertensos, os níveis de apelina são diminuídos, devido principalmente a mudanças hemodinâmicas provocados pela patologia [41]. De forma longitudinal, o estudo de Izadi *et al.* [42] demonstrou que o treinamento intervalado de alta intensidade tem a capacidade de aumentar a secreção de apelina e óxido nítrico em indivíduos hipertensos.

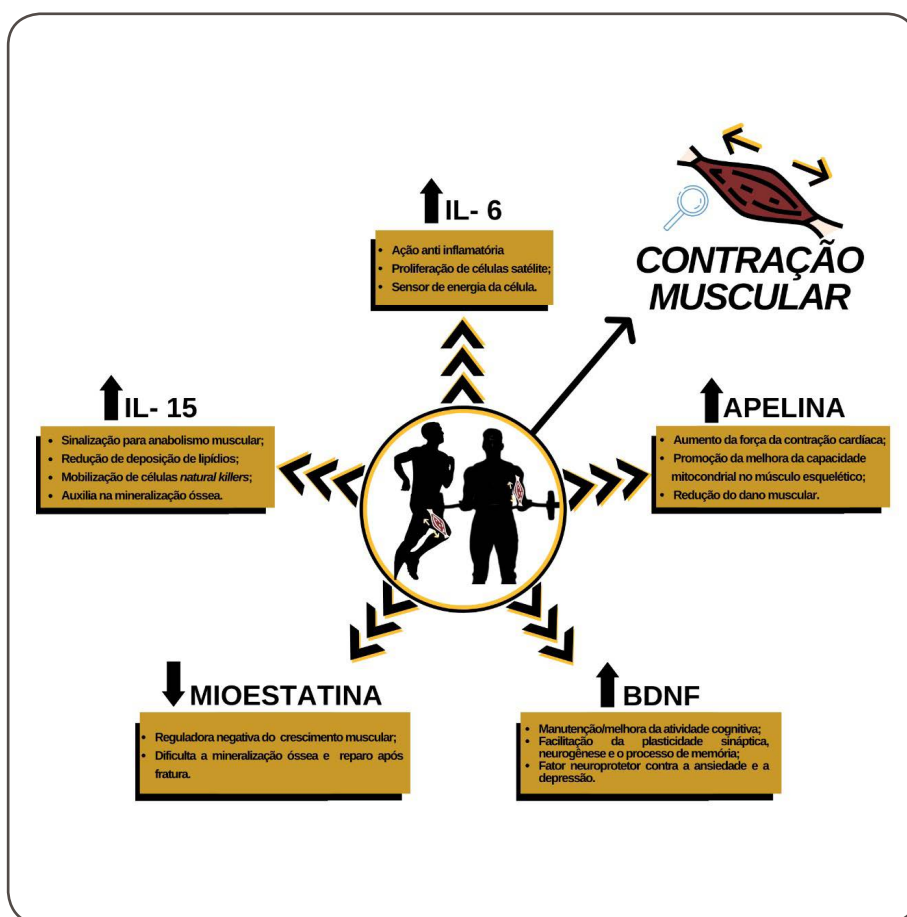


Figura 2 - Esquema síntese das respostas e ações das miocinas.

### Limitações e futuros direcionamentos

Destacamos como limitações, o fato que dos artigos selecionados, um número pequeno de estudos (apenas três), avaliaram as respostas das miocinas ao EF de forma crônica e que diferentes metodologias de intervenção resultaram em dificuldade de comparação dos achados. Como futuras direções, sugerimos que um padrão na meto-

dologia de intervenção, no que diz respeito ao volume e intensidade, seja replicado em diferentes estudos, com o objetivo de verificar se há diferença entre os resultados e que sejam produzidos trabalhos investigando o efeito de diferentes temperaturas ambientais e condições de exercício nas respostas das miocinas para aumentar a validade externa e aplicação da prescrição de exercício considerando as concentrações das miocinas.

## Conclusão

Baseado nos achados desta revisão fica evidenciada a capacidade do exercício aeróbio e do exercício de resistência em estimular alterações nas concentrações de diferentes miocinas. Observa-se também que o volume e a intensidade do exercício físico têm papel regulador na produção e secreção de miocinas.

Além disso, foi possível observar que, tanto de forma aguda quanto de forma crônica, a prática de exercício físico propiciou mudanças significativas na liberação de miocinas e que nem todas respondem da mesma forma, a exemplo da IL-6 e BDNF que aumenta após a prática de exercício físico, e por outro lado, a miostatina tende a diminuir.

Foi possível verificar também que os estudos fazem, em sua maioria, análise da IL-6, IL-15 e miostatina, o que sugere um interesse específico da literatura em investigar as concentrações dessas miocinas. Por outro lado, isso gera uma lacuna no estudo de outras miocinas que devem ser mais investigadas, como a apelina e o BDNF.

### Potencial conflito de interesse

Nenhum conflito de interesses com potencial relevante para este artigo foi reportado.

### Fontes de financiamento

Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE).

### Contribuição dos autores

**Concepção e desenho da pesquisa:** Carvalho LPC. **Obtenção de dados:** Alves HB, Gomes MBC, Oliveira ICS. **Obtenção de financiamento:** Não se aplica. **Redação do manuscrito:** Alves HB, Gomes MBC, Carvalho LPC, Oliveira ICS, Santos PHS, Oliveira II AC, Lorena Mariel González Vitavar. **Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:** Carvalho LPC.

## Referências

1. Abreu P, Leal-Cardoso JH, Ceccatto VM. Adaptação do músculo esquelético ao exercício físico: considerações moleculares e energéticas. *Rev Bras Med Esporte* [Internet]. 2017;23(1):60-5. <http://doi.org/10.1590/1517-869220172301167371>
2. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P *et al*. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil* 2003;24(2):113. <https://doi.org/10.1023/A:1026070911202>
3. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012;3(8):457-65. <https://doi.org/10.1023/A:1026070911202>
4. Giudice J, Taylor JM. Muscle as a paracrine and endocrine organ. *Curr Opin Pharmacol* 2017;34:49-55. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.05.005>
5. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol Rev* 2008;88(4):1379-406. <https://doi.org/10.1152/physrev.90100.2007>
6. Law M, Stewart D, Letts L, Pollock N, Bosch J, Westmorland M. Guidelines for critical review of qualitative studies. *McMaster Univ Occup Ther evidence-based Pract Res Gr* 1998;
7. Silva RS, Paes ÂT. Por Dentro da Estatística: teste de concordância de Kappa. *Educ Contin Saú-*



de Einstein 2012;10(4):165–6. Disponível em: [papers2://publication/uuid/3E5F4C37-E639-43D6-89C-9-96597CA6AB40](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2201070/)

8. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Pedersen BK. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol* 2000;529(1):237–42. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00237.x>

9. Toth KG, McKay BR, De Lisio M, Little JP, Tarnopolsky MA, Parise G. IL-6 Induced STAT3 signalling is associated with the proliferation of human muscle satellite cells following acute muscle damage. Smith J, editor. *PLoS One* 2011 9;6(3):e17392. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017392>

10. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev* 2006;12:6–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17201070>

11. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005;98(4):1154–62. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00164.2004>

12. Oberbach A, Lehmann S, Kirsch K, Krist J, Sonnabend M, Linke A, et al. Long-term exercise training decreases interleukin-6 (IL-6) serum levels in subjects with impaired glucose tolerance: effect of the –174G/C variant in IL-6 gene. *Eur J Endocrinol* 2008;159(2):129–36. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0220>

13. Moldoveanu AI, Shephard RJ, Shek PN. The cytokine response to physical activity and training. *Sports Med* 2001;31(2):115–44. <https://doi.org/10.2165/00007256-200131020-00004>

14. Nielsen AR, Pedersen BK. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32(5):833–9. <https://doi.org/10.1139/H07-054>

15. Idorn M, Hojman P. Exercise-Dependent regulation of NK cells in cancer protection. *Trends Mol Med* 2016;22(7):565–77. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.05.007>

16. Hoffmann C, Weigert C. Skeletal muscle as an endocrine organ: the role of myokines in exercise adaptations. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017;7(11):a029793. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029793>

17. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 1997;387(6628):83–90. <https://doi.org/10.1038/387083a0>

18. Carvalho LP, Basso-Vanelli RP, Di Thommazo-Luporini L, Mendes RG, Oliveira-Junior MC, Vieira RP, et al. Myostatin and adipokines: The role of the metabolically unhealthy obese phenotype in muscle function and aerobic capacity in young adults. *Cytokine* 2018;107:118–24. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.12.008>

19. Allen DL, Hittel DS, McPherron AC. Expression and function of myostatin in obesity, diabetes, and exercise adaptation. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(10):1828–35. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e-3182178bb4>

20. Kim J, Cross JM, Bamman MM. Impact of resistance loading on myostatin expression and cell cycle regulation in young and older men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288(6):E1110–9. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00464.2004>

21. Fortunato AK. Elevação do padrão inflamatório sistêmico após sessão de treino de força em jovens treinados e não treinados [Dissertação]. Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto; 2019.

22. Bae JH, Kwak SE, Lee JH, Yangjie Z, Song W. Does exercise-induced apelin affect sarcopenia? A systematic review and meta-analysis. *Hormones* 2019;18(4):383–93. <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00157-x>

23. Oliver J, Jenke S, Mata J, Kreutzer A, Jones M. Acute effect of cluster and traditional set configurations on myokines associated with hypertrophy. *Int J Sports Med*. 2016 Sep 27;37(13):1019–24. <https://doi.org/10.1055/s-0042-115031>

24. Pedersen BK. Muscular interleukin-6 and its role as an energy sensor. *Med Sci Sport Exerc* 2012;44(3):392–6. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31822f94ac>

25. Wahl P, Hein M, Achtzehn S, Bloch W, Mester J. Acute effects of superimposed electromyostimulation during cycling on myokines and markers of muscle damage. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2015;15(1):53–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25730652>

26. Zembron-Lacny A, Naczek M, Gajewski M, Ostapiuk-Karolczuk J, Dziewiecka H, Kasperska A, et al. Changes of muscle-derived cytokines in relation to thiol redox status and reactive oxygen and nitrogen species. *Physiol Res* 2010;59(6):945–51. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20533854>

27. Bugera EM, Duhamel TA, Peeler JD, Cornish SM. The systemic myokine response of decorin, interleukin-6 (IL-6) and interleukin-15 (IL-15) to an acute bout of blood flow restricted exercise. *Eur J Appl*

Physiol 2018;118(12):2679-86. <https://doi.org/10.1007/s00421-018-3995-8>

28. Fernandes T, Soci UPR, Alves CR, do Carmo EC, Barros JG, de Oliveira EM. Determinantes moleculares da hipertrofia do músculo esquelético mediados pelo treinamento físico: estudo de vias de sinalização. *Rev Mackenzie Educ Física e Esporte* 2008;7(1).

29. Pérez-López A, McKendry J, Martin-Rincon M, Morales-Alamo D, Pérez-Köhler B, Valadés D, et al. Skeletal muscle IL-15/IL-15R $\alpha$  and myofibrillar protein synthesis after resistance exercise. *Scand J Med Sci Sports* 2018;28(1):116-25. <https://doi.org/10.1111/sms.12901>

30. Tamura Y, Watanabe K, Kantani T, Hayashi J, Ishida N, Kaneki M. Upregulation of circulating IL-15 by treadmill running in healthy individuals: is IL-15 an endocrine mediator of the beneficial effects of endurance exercise? *Endocr J* 2011;58(3):211-5. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k10e-400>

31. Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *J Am Med Assoc* 2001;285(19):2486-97. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>

32. Hittel DS, Axelson M, Sarna N, Shearer J, Huffman KM, Kraus WE. Myostatin decreases with aerobic exercise and associates with insulin resistance. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42(11):2023-9. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.12.008>

33. Hjorth M, Pourteymour S, Görgens SW, Langley TM, Lee S, Holen T et al. Myostatin in relation to physical activity and dysglycaemia and its effect on energy metabolism in human skeletal muscle cells. *Acta Physiol* 2016;217(1):45-60. <https://doi.org/10.1111/apha.12631>

34. Kerschman-Schindl K, Thalmann MM, Weiss E, Tsironi M, Föger-Samwald U, Meinhart J et al. Changes in serum levels of myokines and wnt-antagonists after an ultramarathon race. *PLoS One* 2015;10(7):e0132478. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132478>

35. Fortunato AK, Pontes WM, Souza DMS, Prazeres JSF, Marcucci-Barbosa LS, Santos JMM et al. Strength Training session induces important changes on physiological, immunological, and inflammatory biomarkers. *J Immunol Res* 2018;2018:1-12. <https://doi.org/10.1155/2018/9675216>

36. Moon HY, Becke A, Berron D, Becker B, Sah N, Benoni G et al. Running-induced systemic cathepsin B secretion is associated with memory function. *Cell Metab* 2016;24(2):332-40. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.025>

37. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481(7382):463-8. <https://doi.org/10.1038/nature10777>

38. Sanchis-Gomar F, Alis R, Rampinini E, Bosio A, Ferioli D, La Torre A et al. Adropin and apelin fluctuations throughout a season in professional soccer players: Are they related with performance? *Peptides* 2015;70:32-6. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.05.001>

39. Fujie S, Sato K, Miyamoto-Mikami E, Hasegawa N, Fujita S, Sanada K et al. Reduction of arterial stiffness by exercise training is associated with increasing plasma apelin level in middle-aged and older adults. *Raju R, ed. PLoS One* 2014;9(4):e93545. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093545>

40. Tatemoto K, Takayama K, Zou M-X, Kumaki I, Zhang W, Kumano K et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001;99(2-3):87-92. [https://doi.org/10.1016/S0167-0115\(01\)00236-1](https://doi.org/10.1016/S0167-0115(01)00236-1)

41. Przewlocka-Kosmala M, Kotwica T, Mysiak A, Kosmala W. Reduced circulating apelin in essential hypertension and its association with cardiac dysfunction. *J Hypertens* 2011;29(5):971-9. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328344da76>

42. Izadi MR, Ghardashi Afousi A, Asvadi Fard M, Babaei Bigi MA. High-intensity interval training lowers blood pressure and improves apelin and NOx plasma levels in older treated hypertensive individuals. *J Physiol Biochem* 2018;74(1):47-55. <https://doi.org/10.1007/s13105-017-0602-0>