

Respostas inflamatórias agudas ao exercício de alta intensidade versus exercício de intensidade moderada em homens jovens: uma revisão sistemática

Acute inflammatory responses to high-intensity versus moderate-intensity exercise in young men: a systematic review

Carlos José Nogueira^{1,2} , Josiana Kely Rodrigues Moreira da Silva^{1,3,6} , Viviane Monteiro Dias^{1,4} , Paula Paraguassu Brandão^{1,4,6} , Estélio Henrique Martin Dantas^{1,5} 

1. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

2. Força Aérea Brasileira (FAB) / Escola Preparatória de Cadetes do Ar (EPCAR), Barbacena, MG, Brasil

3. Universidade do Estado do Pará, Belém PA, Brasil

4. Universidade Celso Lisboa (UCL), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

5. Universidade Tiradentes (UNIT), Aracajú, SE, Brasil

6. Universidade Estácio de Sá, Brasil

RESUMO

Introdução: O exercício físico tem efeitos consideráveis nos marcadores de inflamação. **Objetivo:** O objetivo desta revisão foi comparar os efeitos agudos do exercício de alta intensidade e do exercício de intensidade moderada na inflamação em homens jovens. **Métodos:** Uma busca foi realizada nas bases de dados Medline/PubMed, Embase, Cochrane Library, Lilacs/BVS e Web of Science e concluída em julho de 2021. Os estudos eram elegíveis se atendessem aos critérios de inclusão predefinidos: a) ensaios clínicos randomizados e quase-experimentais; b) realizado em homens jovens ativos (15 a 24 anos); c) escritos em português, inglês ou espanhol; d) aplicação de protocolos de exercícios físicos intensos e/ou moderados. A estratégia de busca foi construída com os seguintes descritores: “adulto jovem”, “exercício”, “treinamento intervalado de alta intensidade” e “inflamação”. Os componentes específicos examinados incluíram níveis circulantes de citocinas IL-6, IL-10, IL-1 β e TNF- α . O risco de viés nos resultados dos estudos foi avaliado com as ferramentas Rob 2 e ROBINS-I. **Resultados:** Dos 1.417 registros identificados, 5 estudos foram selecionados para análise (n = 96). A maioria dos estudos mostrou um alto risco de viés. **Conclusão:** Os resultados sugeriram um aumento da resposta inflamatória aguda, independente da intensidade do exercício. Supõe-se que a resposta inflamatória também pode ter sido influenciada pela duração e tipo de exercício. Mais pesquisas são necessárias para examinar o impacto da intensidade do exercício na inflamação.

Palavras-chave: exercício; inflamação; citocinas; treinamento intervalado de alta intensidade; fator de necrose tumoral alfa.

ABSTRACT

Background: Physical exercise has considerable effects on inflammation markers. **Objective:** The aim of this review was to compare the acute effects of high-intensity exercise and moderate-intensity exercise on inflammation in young men. **Methods:** A search was conducted in the Medline/Pubmed, Embase, Cochrane Library, Lilacs/BVS and Web of Science databases and completed in July 2021. Studies were eligible if they met the predefined inclusion criteria: a) randomized clinical trials and quasi-experimental studies; b) conducted on active young men (15 to 24 years old); c) written in Portuguese, English or Spanish; d) applying intense and/or moderate physical exercise protocols. The search strategy was built with the following descriptors: “young adult”, “exercise”, “high-intensity interval training”, and “inflammation”. The specific components examined included circulating levels of cytokines IL-6, IL-10, IL-1 β , and TNF- α . The risk-of-bias in the results of the studies was assessed with the tools Rob 2 and ROBINS-I. **Results:** From the 1417 records identified, 5 studies were selected for analysis (n = 96). Most studies showed a high risk-of-bias. **Conclusion:** The results suggested an increase in the acute inflammatory response, regardless of exercise intensity. It is assumed that the inflammatory response may also have been influenced by the duration and type of exercise. Further research is needed to examine the impact of exercise intensity on inflammation.

Keywords: exercise; inflammation; cytokines; high intensity interval training; tumor necrosis factor alpha.

Recebido em: 16 de fevereiro de 2022; Aceito em: 26 de fevereiro de 2022.

Correspondência: Carlos José Nogueira, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, Laboratório de Biociências da Motricidade Humana (LABIMH), Rua Dr Xavier Sigaud, 290/301, Praia Vermelha, Rio de Janeiro RJ. carlosjn29@yahoo.com.br

Introdução

A inflamação é descrita como uma resposta de defesa do organismo contra um agente agressor para promover a cicatrização/reparação [1]. A extensão deste processo é regulada por fatores pró e anti-inflamatórios [2].

O exercício físico leva a uma resposta inflamatória robusta determinada pelo recrutamento de leucócitos e aumento do nível de marcadores inflamatórios circulantes produzidos pelas células imunes e diretamente do tecido muscular ativo [3].

As alterações na inflamação induzidas pelo exercício podem ser divididas em efeitos agudos (alterações durante e imediatamente após o exercício) e efeitos crônicos (alterações nos níveis de repouso ou basais quando os efeitos agudos induzidos pelo exercício são eliminados) [3,4].

A sobrecarga durante o exercício causa microtraumas de diferentes níveis no tecido muscular estriado esquelético, tecido conjuntivo e tecido ósseo resultando em uma resposta inflamatória aguda, organizada, entre outros, por neutrófilos e macrófagos cuja função é a limpeza, reparo e restauração dos tecidos previamente danificados [5]. A resposta pró-inflamatória promove a liberação de interleucina-1 beta (IL-1 β) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que são expressos no músculo esquelético, seguido pela expressão das citocinas anti-inflamatórias interleucina-6 (IL-6), proteína antagonista do receptor de interleucina 1 (IL-1ra), receptores solúveis de TNF- α e interleucina-10 (IL-10) [6].

Estudos anteriores encontraram resultados distintos ao compararem os efeitos agudos e crônicos do treinamento intermitente de alta intensidade (HIIT) e do treinamento de intensidade moderada no perfil metabólico e na resposta inflamatória em homens adultos [7,2].

Cabral-Santos *et al.* [2] concluíram que quando o volume de ambos os protocolos de exercício é igual, ambos promovem respostas inflamatórias semelhantes, levando a um estado anti-inflamatório. Em contrapartida, os achados de Lira *et al.* [7] mostraram que o HIIT teve maior impacto na resposta aguda de IL-6 independentemente do período de treinamento, e um aumento agudo nos níveis de TNF- α pós-exercício, independentemente da intensidade e do período de treinamento. A IL-10 aumentou imediatamente após o exercício agudo, independentemente do período e intensidade de treinamento.

Evidências de uma revisão sistemática recente [3] apontam para uma resposta inflamatória aguda após o treinamento. O TNF- α e IL-10 aumentaram apenas após exercício intenso, e houve maior aumento nos níveis de IL-6 e IL-1 β após exercício intenso em relação ao exercício moderado. No entanto, vale ressaltar que os participantes dos estudos analisados na revisão eram adultos e atletas moderadamente ou altamente treinados.

Devido à escassez de estudos comparando esses protocolos de treinamento em uma população mais jovem, o presente estudo teve como objetivo analisar e resumir as evidências científicas disponíveis sobre os efeitos agudos do exercício fisi-

co de alta intensidade versus intensidade moderada sobre marcadores inflamatórios em homens jovens.

Métodos

Esta revisão foi elaborada de acordo com o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [8] e os Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses PRISMA Statement 2020 [9]. Baseou-se nas instruções metodológicas para a elaboração de uma revisão sistemática e metanálise proposta por Martimbianco [10]. O protocolo da revisão foi registrado no PROSPERO (Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas), nº CRD42021259733.

Estratégia de busca

Uma busca sensível foi realizada nas bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline, via Pubmed), Embase, Cochrane Library, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (Lilacs) via Portal Regional da BVS e Web of Science. Foi realizada uma busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos após análise do texto completo para recuperar estudos potencialmente relevantes que não foram encontrados na busca inicial. As buscas foram realizadas em julho de 2021.

Usamos operadores booleanos no protocolo de pesquisa, exigindo que o título, resumo ou palavras-chave incluíssem os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH): “adulto jovem” (“young adult”), exercício (exercise), “treinamento intervalado de alta intensidade” (“high-intensity interval training”) e inflamação (inflammation). Termos semelhantes ou sinônimos foram usados para garantir uma busca inicial mais abrangente e evitar um escopo excessivamente restrito dos estudos analisados. As estratégias de busca utilizadas são apresentadas juntamente com a estratégia de busca utilizada no Medline via Pubmed adaptada para outras bases de dados (Quadro I).

Questão de pesquisa

A questão de pesquisa e a estratégia de busca foram construídas utilizando o modelo População, Intervenção, Comparador e Desfecho (PICO), comum na Prática Baseada em Evidências e recomendado para a elaboração de revisões sistemáticas [11].

Diante do exposto, foram selecionados como “População” homens jovens (15 a 24 anos) [12] praticantes de atividade física regular (pelo menos 1 ano); estudos com exercício físico de alta intensidade foram considerados para “Intervenção”; estudos envolvendo exercício físico de intensidade moderada foram considerados para “Controle”; e os desfechos primários e/ou secundários que avaliaram as respostas inflamatórias agudas foram considerados como “Desfecho”. Assim, foi construída a seguinte questão PICO: O exercício físico de alta intensidade induz maiores respostas inflamatórias agudas do que o exercício de intensidade moderada em homens jovens?

Quadro I - Estratégias de buscas eletrônicas utilizadas

Bases de dados	Estratégias de Busca
Medline/ Pubmed	((“Young Adult”[Mesh] OR “Adult, Young” OR “Adults, Young” OR “Young Adults”) AND ((“Exercise”[Mesh] OR “Activities, Physical” OR “Activity, Physical” OR “Acute Exercise” OR “Acute Exercises” OR “Aerobic Exercise” OR “Aerobic Exercises” OR “Exercise Training” OR “Exercise Trainings” OR “Exercise, Acute” OR “Exercise, Aerobic” OR “Exercise, Isometric” OR “Exercise, Physical” OR “Exercises” OR “Exercises, Acute” OR “Exercises, Aerobic” OR “Exercises, Isometric” OR “Exercises, Physical” OR “Isometric Exercise” OR “Isometric Exercises” OR “Physical Activities” OR “Physical Activity” OR “Physical Exercise” OR “Physical Exercises” OR “Training, Exercise”) OR (“High-Intensity Interval Training”[Mesh] OR “Exercise, High-Intensity Intermittent” OR “High Intensity Interval Training” OR “High-Intensity Intermittent Exercise” OR “High-Intensity Intermittent Exercises” OR “High-Intensity Interval Trainings” OR “Interval Training, High-Intensity” OR “Sprint Interval Training” OR “Sprint Interval Trainings” OR “Training, High-Intensity Interval”))) AND (((“Inflammation”[Mesh] OR “Inflammations” OR “Innate Inflammatory Response” OR “Inflammatory Response, Innate” OR “Innate Inflammatory Responses”))
Embase	(‘young adult’/exp OR ‘adult, young’ OR ‘prime adult’ OR ‘prime adults’ OR ‘young adult’ OR ‘young adults’) AND (‘exercise’/exp OR ‘exercise’ OR ‘exercise performance’ OR ‘exercise training’ OR ‘fitness training’ OR ‘physical conditioning, human’ OR ‘physical effort’ OR ‘physical exercise’ OR ‘physical exertion’ OR ‘high intensity interval training’/exp OR ‘high intensity interval training’ OR ‘high-intensity intermittent exercise’ OR ‘high-intensity intermittent training’ OR ‘high-intensity interval exercise’ OR ‘high-intensity interval training’) AND (‘inflammation’/exp OR ‘acute inflammation’ OR ‘inflammation’ OR ‘inflammation response’ OR ‘inflammatory response’ OR ‘response, inflammatory’
Cochrane	#1 “Young Adult” OR “Adult, Young” OR “Adults, Young” OR “Young Adults” #2 “Exercise” OR “Activities, Physical” OR “Activity, Physical” OR “Acute Exercise” OR “Acute Exercises” OR “Aerobic Exercise” OR “Aerobic Exercises” OR “Exercise Training” OR “Exercise Trainings” OR “Exercise, Acute” OR “Exercise, Aerobic” OR “Exercise, Isometric” OR “Exercise, Physical” OR “Exercises” OR “Exercises, Acute” OR “Exercises, Aerobic” OR “Exercises, Isometric” OR “Exercises, Physical” OR “Isometric Exercise” OR “Isometric Exercises” OR “Physical Activities” OR “Physical Activity” OR “Physical Exercise” OR “Physical Exercises” OR “Training, Exercise” #3 “High Intensity Interval Training” OR “Exercise, High Intensity Intermittent” OR “High Intensity Interval Training” OR “High Intensity Intermittent Exercise” OR “High Intensity Intermittent Exercises” OR “High Intensity Interval Trainings” OR “Interval Training, High Intensity” OR “Sprint Interval Training” OR “Sprint Interval Trainings” OR “Training, High Intensity Interval” #4 = #2 OR #3 #5 “Inflammation” OR “Inflammations” OR “Innate Inflammatory Response” OR “Inflammatory Response, Innate” OR “Innate Inflammatory Responses” #6 = #1 AND #4 AND #5
Web of Science	#1 TS=(“Young Adult” OR “Adult, Young” OR “Adults, Young” OR “Young Adults”) #2 TS=(“Exercise” OR “Activities, Physical” OR “Activity, Physical” OR “Acute Exercise” OR “Acute Exercises” OR “Aerobic Exercise” OR “Aerobic Exercises” OR “Exercise Training” OR “Exercise Trainings” OR “Exercise, Acute” OR “Exercise, Aerobic” OR “Exercise, Isometric” OR “Exercise, Physical” OR “Exercises” OR “Exercises, Acute” OR “Exercises, Aerobic” OR “Exercises, Isometric” OR “Exercises, Physical” OR “Isometric Exercise” OR “Isometric Exercises” OR “Physical Activities” OR “Physical Activity” OR “Physical Exercise” OR “Physical Exercises” OR “Training, Exercise”) #3 TS=(“High-Intensity Interval Training” OR “Exercise, High-Intensity Intermittent” OR “High Intensity Interval Training” OR “High-Intensity Intermittent Exercise” OR “High-Intensity Intermittent Exercises” OR “High-Intensity Interval Trainings” OR “Interval Training, High-Intensity” OR “Sprint Interval Training” OR “Sprint Interval Trainings” OR “Training, High-Intensity Interval”) #4 = #2 OR #3 #5 TS=(“Inflammation” OR “Inflammations” OR “Innate Inflammatory Response” OR “Inflammatory Response, Innate” OR “Innate Inflammatory Responses”) #6 = #1 and #4 and #5
Lilacs/BVS	(((“young adult” OR “adulto jovem” OR “adulto jovem”) OR (“adultos jovens” OR “jovem adulto” OR “jovem” OR “jovens” OR “juventude”))) AND ((“exercise” OR “ejercicio físico” OR “exercício físico”) OR (“high-intensity interval training” OR “entrenamiento de intervalos de alta intensidad” OR “treinamento intervalado de alta intensidade”)) AND ((“inflammation” OR “inflamación” OR “inflamação”))

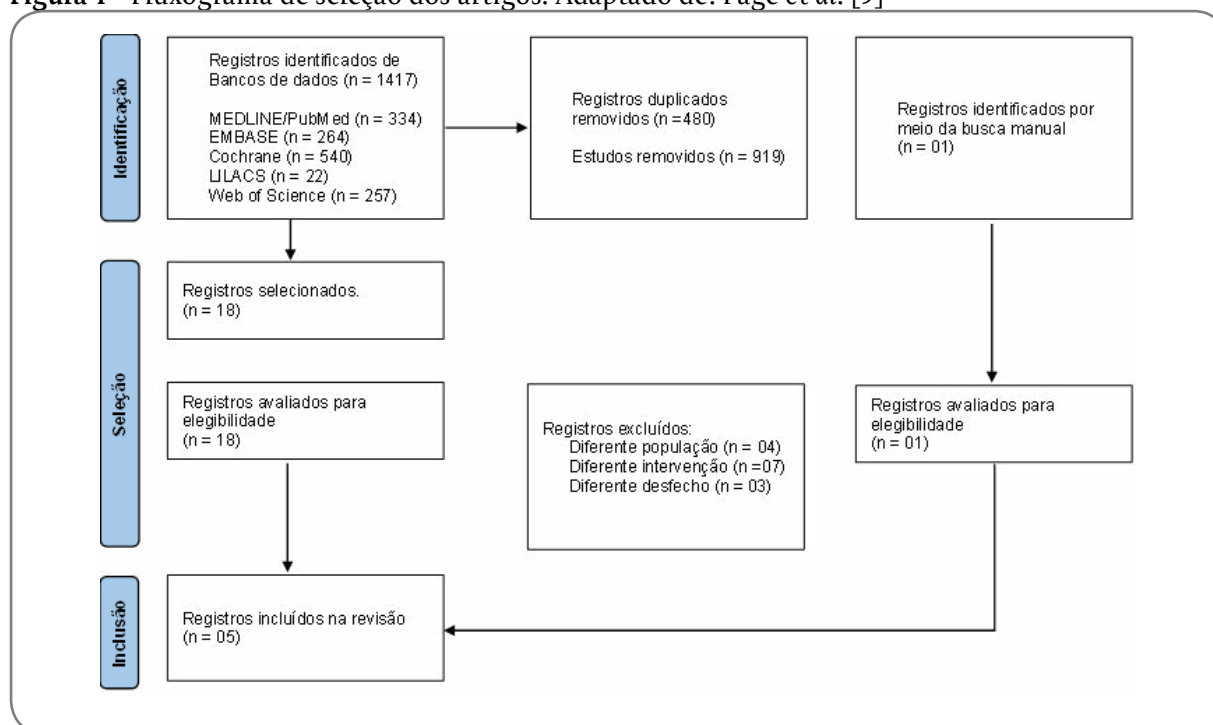
Crêterios de elegibilidade

Ensaio clínicos randomizados e estudos quase-experimentais (não randomizados) publicados em inglês, espanhol e português foram includidos. Não houve restri o quanto   data de publica o ou dura o dos estudos. Foram estipulados os seguintes critérios de exclusão: estudos que não fossem ensaios clínicos randomizados e não randomizados; estudos realizados com adultos (≥ 25 anos), idosos, crianças, jovens com deficiência, pessoas com doenças cr nicas ou outras limita es; estudos com atletas de alto rendimento e estudos com modelos animais.

Sele o dos estudos

Dois revisores avaliaram independentemente os estudos e as discordâncias foram resolvidas por consenso por um terceiro revisor. A sele o dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa, foram examinados os títulos e resumos dos registros recuperados na busca inicial e pré-selecionados os estudos potencialmente elegíveis. Na segunda etapa, o texto completo dos estudos pré-selecionados foi avaliado para confirmar a elegibilidade. O processo de triagem foi realizado usando o aplicativo Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) [13]. O processo de sele o dos estudos seguiu as etapas propostas pelo Fluxograma PRISMA 2020 [9], conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de sele o dos artigos. Adaptado de: Page et al. [9]



Extra o dos dados

Nesta etapa, utilizaram-se formulários padronizados de extra o dos dados. Dois revisores conduziram de forma independente a extra o dos dados sobre as características metodológicas dos estudos, interven es e resultados. As discordâncias foram resolvidas por consenso. Dados sobre o tipo de exercício, intensidade e dura o do exercício e altera es induzidas pelo exercício nos marcadores de inflama-

ção foram identificados e avaliados. Os efeitos das intensidades de exercício sobre marcadores inflamatórios foram examinados em amostras de sangue coletadas pré e pós-exercício e até 72h pós-exercício.

Avaliação de risco de viés

O risco de viés foi avaliado independentemente por dois revisores usando ferramentas adequadas para cada desenho de estudo. A ferramenta de risco de viés Cochrane [14] para ensaios randomizados (RoB 2) que possui cinco domínios, sendo: 1) viés decorrente do processo de randomização; 2) viés devido a desvios das intervenções pretendidas; 3) viés devido à falta de dados de desfecho; 4) viés na mensuração do desfecho; e 5) viés na seleção do resultado relatado. E para estudos não randomizados ou quase randomizados, foi utilizada a ferramenta ROBINS-I [15] que possui sete domínios para avaliação de viés: 1) viés por confusão; 2) viés na seleção dos participantes do estudo; 3) viés na classificação das intervenções; 4) viés devido a desvios das intervenções pretendidas; 5) viés por falta de dados; 6) viés na mensuração dos desfechos; e 7) viés na seleção do resultado relatado. A avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados é apresentada na Figura 2, e o risco de viés de estudos não randomizados ou quase-experimentais na Figura 3.

Resultados

A busca inicial identificou 1.417 registros nas bases de dados. Após a exclusão de 480 duplicatas, 937 estudos foram examinados (leitura de título e resumo) e 18 estudos foram pré-selecionados para leitura do texto completo e avaliação de elegibilidade. Quatorze estudos foram excluídos por apresentarem diferentes populações, intervenções e desfechos. Um estudo foi identificado e incluído por meio de busca manual nas listas de referências dos estudos elegíveis. Por fim, foram selecionados 05 estudos para a síntese qualitativa (n = 96) (Figura 1).

Características do estudo

Os estudos foram categorizados de acordo com o desenho, protocolo de exercício e marcadores inflamatórios medidos. Dois estudos utilizaram um desenho de ensaio clínico randomizado com grupo(s) experimental(is) e um grupo controle [16,17,]. Os demais utilizaram um desenho não randomizado ou quase experimental [18-20], enquanto dois estudos [18,20] apresentaram um modelo cruzado.

Os estudos aplicaram os seguintes protocolos de exercícios: treinamento resistido de membros superiores [16,17]; caminhada [18] e corrida em esteira [20]; exercícios intervalados e contínuos no cicloergômetro [19].

O marcador inflamatório interleucina-6 foi avaliado em todos os estudos [16-20], TNF- α em três estudos [16-18] e IL-10 [20] e IL-1 β [17] em um estudo.

A maioria dos estudos coletou amostras de sangue antes do exercício, imediatamente após o exercício e em diferentes momentos até 24 horas após o exercício. No entanto, alguns marcadores foram avaliados até 48 horas (IL-6 e TNF- α) [18] e 72 horas após o exercício (IL-6, TNF- α e IL-1 β) [17].

Como os estudos apresentavam características distintas de intervenções, como protocolos e tempos de mensuração de marcadores inflamatórios distintos, não foi possível realizar uma síntese quantitativa entre o conjunto de estudos. Portanto, uma abordagem qualitativa foi mais adequada. O quadro II apresenta as características do estudo.

Quadro II - Características dos estudos

Estudo	Desenho	Participantes	Intervenção Protocolo / Controle	Marcadores Inflamatórios/tempo de mensuração	Resultados
Brunelli et al. (2014) [16]	ECR	18 homens jovens treinados (22.0 ± 1.8 anos)	GE (n = 9): protocolo agudo de TR tri-set utilizando duas combinações de três exercícios para o mesmo grupo muscular; 6 a 8 repetições a 75% de 1RM por exercício GC (n = 9): não realizou TR	IL-6 e TNF- α (pré, 15 min e 24 h pós)	↔ TNF- α , IL-6 medidas ao longo do tempo
Uchida et al. (2009) [17]	ECR	35 soldados jovens treinados (19.1 ± 1.8 anos)	GE: TR (50%1-RM, 75% 1-RM, 90% 1-RM, 110% 1-RM CG: não realizou RT	IL-6, TNF- α , IL-1 β (pré, 24, 48 e 72 h pós)	↔ IL-6, TNF- α , IL-1 β
Brown et al. (2018) [18]	QRCT	17 homens jovens saudáveis (22.6 ± 4.6 anos)	HIIW: 3 × 5 min a 80% VO _{2max} separados por 3 × 5 min a 30% VO _{2max} CMW: 60% VO _{2max} por 30 min	IL-6 e TNF- α (pré, pós, 2h, 4h, 24h, 48h pós)	↔ HIIW vs CMW IL-6 e TNF- α (pico imediatamente pós-exercícios). IL-6 and TNF- α permaneceu elevado até 4 h pós-exercício
Leggate et al. (2010) [19]	ECQR	11 homens jovens saudáveis (22.3 ± 4.0 anos)	HIIIE: 10 x 4 min no ciclo ergômetro a 85 do 90% VO _{2max} , 2 min recuperação MICE: 60% VO _{2max} para 59 min no ciclo ergômetro	IL-6 (pré, pós, 1,5, 6 e 23 h pós)	↑ IL-6 durante HIIIE comparado ao MICE
Neves et al. (2014) [20]	ECQR	15 homens jovens fisicamente ativos (21.0 ± 1,9 anos)	HIAE: 80% VO _{2max} LIAE: 40% VO _{2max}	IL-6, IL-10 (pré, pós, 2h pós)	AIE: elevação aguda da IL-6 (68%); ↔ IL-10 BIE: redução aguda da IL-6 (18%), IL-10 (72%) ↔ IL-6, IL-10 2h pós

↑ = aumento significativo (p < 0,05); ↓ = redução significativa (p < 0,05); ↔ = sem alterações; ECR = Ensaio Clínico Randomizado; ECQR = Ensaio Clínico Quasi-Randomizado; GE = Grupo Experimental; GC = Grupo Controle; HIIW = Caminhada Intermitente de Alta Intensidade; CMW = Caminhada contínua de intensidade moderada; HIIIE = exercício intermitente de alta intensidade; MICE = exercício contínuo de intensidade moderada; HIAE = Exercício Aeróbico de Alta Intensidade; LIAE = Exercício aeróbico de intensidade baixa/moderada; TR = Treinamento resistido; RM = Repetição máxima; IL-6 = Interleucina 6; IL-1 β = Interleucina 1 beta; TNF- α = fator de necrose tumoral alfa

Risco de viés de estudos individuais

A ferramenta de risco de viés Cochrane para ensaios randomizados RoB 2 [16,17] apresentou alto risco de viés geral (100%), levando em consideração a pior avaliação para cada estudo (Figura 2). Ambos os estudos tiveram problemas com a randomização, ou seja, os autores não relataram como a randomização foi realizada e se a sequência de alocação foi adequadamente ocultada. Os estudos foram considerados com alto risco de viés [16] e uma série de preocupações [17] devido a desvios da intervenção pretendida, pois os participantes e instrutores estavam cientes das intervenções fornecidas aos grupos da pesquisa.

Uchida *et al.* [17] investigaram as concentrações plasmáticas de IL-1 β , IL-6 e TNF- α e descobriram que não eram detectáveis para alguns participantes mesmo após o exercício, resultando em um alto risco de viés devido à falta de dados de resultados. Houve um baixo risco de viés resultante da medição dos desfechos e seleção dos resultados relatados nos dois ensaios clínicos randomizados [16,17]. Essa estimativa decorre do uso de métodos apropriados de mensuração de resultados, não havendo diferença entre os grupos experimental e controle. Não houve evidência de viés de publicação nos dois estudos analisados.

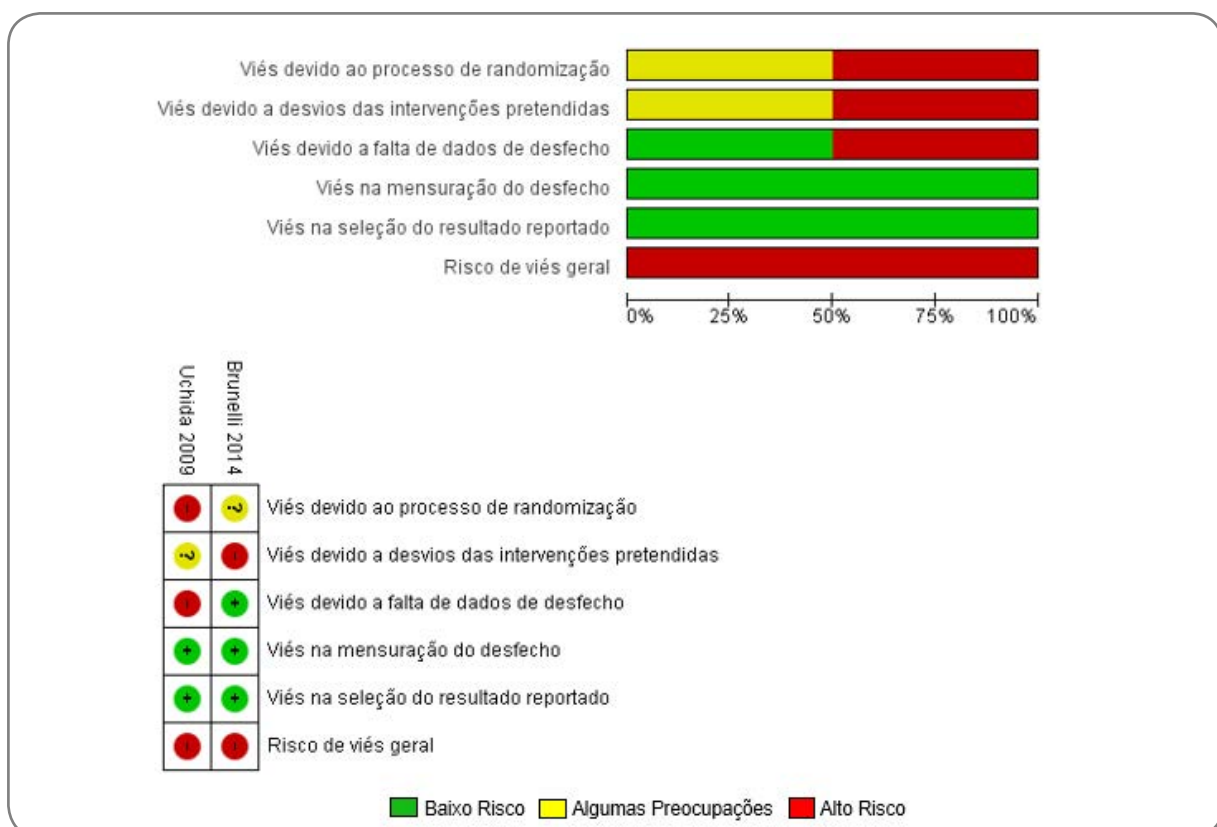


Figura 2 - Distribuição percentual e cenário de risco de viés em estudos individuais (Rob2) [14]

Na avaliação realizada com o ROBINS-I (Figura 3), dois estudos quase-experimentais [18,19] apresentaram risco grave de viés geral considerando a pior avaliação para cada estudo. Ambos os estudos não tiveram grupo controle (repouso ou não realizou o treinamento comparado), o que provavelmente implicou em alto risco de

viés no D3. No entanto, o estudo de Neves *et al.* [20] foi julgado como risco moderado de viés, considerando que apresentou risco baixo ou moderado de viés para todos os domínios.

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Total
Brown (2018)	-	+	X	+	+	-	+	X
Leggate (2010)	-	+	X	+	+	-	+	X
Neves (2014)	-	+	-	+	+	-	+	-

Verde (+) = Baixo risco de viés; Amarelo (-) = Moderado risco de viés; Vermelho (X) = Alto risco de viés; Vinho (!) = Risco de viés crítico.
Domínios:
<ul style="list-style-type: none"> ▪ D1: Viés devido aos fatores de confundimento; ▪ D2: Viés na seleção dos participantes do estudo; ▪ D3: Viés na classificação das intervenções; ▪ D4: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas; ▪ D5: Viés devido a dados faltantes; ▪ D6: Viés devido a mensuração dos desfechos; ▪ D7: Viés na seleção do resultado reportado;

Figura 3 - Resumo do risco de viés em estudos não randomizados utilizando a ferramenta ROBINS-I [15]

Discussão

A análise de estudos individuais com treinamento resistido de diferentes intensidades para membros superiores mostrou que não houve alterações significativas nas concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias após o exercício ao longo dos tempos de medição, independentemente da intensidade. IL-6 e TNF- α mostraram tamanhos de efeito triviais a pequenos após treinamento resistido de alta intensidade (tri-set) (75% de 1RM) em comparação com o controle [16]. Também não houve alterações significativas nos marcadores IL-6, TNF- α e IL-1 β após o treino de supino em diferentes intensidades e com o mesmo volume (50% de 1RM, 75% de 1RM, 90% de 1RM e 110% de 1RM) [17].

Em contraste, com os achados desta análise, a concentração de IL-6 aumentou significativamente após treinamento resistido de alta intensidade em homens adultos saudáveis [21,22] e homens treinados e não treinados [23], com níveis aumentados até uma hora após a exercício [21,23].

Outro estudo mostrou um aumento significativo na concentração plasmática de TNF- α até 2 horas após exercícios resistidos de alto volume e alta intensidade e de baixo volume e alta intensidade [24]. Ihalainen *et al.* [25] observaram que a IL-1 β aumentou imediatamente após exercício resistido de alta intensidade (80% de 1RM) em adultos. Ressalta-se que esses estudos avaliaram diferentes grupos musculares em indivíduos adultos com diferentes estados de treinamento, o que pode explicar parcialmente os diferentes resultados.

Aparentemente, a inflamação induzida pelo exercício resistido não resulta em grandes aumentos de citocinas pró-inflamatórias, como exercícios aeróbicos de alta

intensidade e exercícios intermitentes [7,18-20,26]. Outros fatores além do dano muscular, incluindo duração do exercício, requisitos de energia e estresse oxidativo são considerados como determinantes do tamanho da resposta das citocinas [3,17].

Estudos utilizando diferentes protocolos de exercícios aeróbicos e intermitentes mostraram resultados conflitantes [18-20]. Brown *et al.* [18] encontraram aumentos significativos nas citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF- α após exercícios de caminhada de alta e moderada intensidade. O pico dessas citocinas ocorreu imediatamente após o exercício e permaneceu elevado até pelo menos 4 horas pós-exercício. Assim, o exercício de caminhada, independente da intensidade, promoveu aumento sistêmico nas concentrações de IL-6 e TNF- α .

Esses resultados são consistentes com os achados de Cyprian *et al.* [27] para a concentração sérica de IL-6, que não se alterou significativamente ao comparar os valores pré e pós-exercício em ambos os grupos de intervenção (contínua vs. intermitente), bem como no grupo controle em pelo menos 5 horas após descanso. Em outro estudo, o TNF- α aumentou imediatamente após a sessão de exercício agudo, apesar da intensidade de diferentes protocolos de exercício intermitente em adultos [7].

No entanto, Leggate *et al.* [19] mostraram que o exercício intermitente de alta intensidade (HIIT) causou um aumento significativamente maior nas concentrações de IL-6 do que o exercício contínuo de intensidade moderada. Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos [7,26].

Lira *et al.* [7] observaram um aumento significativo de IL-6 imediatamente após uma sessão de HIIT em comparação com os efeitos agudos e crônicos do HIIT versus treinamento contínuo de intensidade moderada em adultos fisicamente ativos. A resposta plasmática de IL-6 ao exercício foi encontrada significativamente maior após exercícios intervalados de alta intensidade do que exercícios de baixa intensidade em homens e mulheres adultos [26].

Contudo, Leggate *et al.* [19] obtiveram resultados contrários do estudo de Cabral-Santos *et al.* [2], que demonstraram que ambos os protocolos de exercício (HIIT versus moderado contínuo), para um volume correspondente, promovem respostas inflamatórias semelhantes, levando a um estado anti-inflamatório.

Neves *et al.* [20] compararam exercícios aeróbicos de diferentes intensidades e observaram maior resposta aguda de IL-6 após o protocolo de alta intensidade do que o exercício aeróbio de baixa a moderada intensidade. A concentração de IL-10, por outro lado, apresentou maior redução sistêmica aguda para o exercício aeróbio de baixa a moderada intensidade em comparação ao exercício aeróbio de alta intensidade imediatamente após o esforço [20].

Esses resultados para IL-6 são diferentes dos achados de Pozzolo *et al.* [28], no qual a IL-6 não apresentou variação entre pré e pós-exercício nas duas sessões de exercício aeróbio com intensidades diferentes, tampouco na comparação entre uma sessão e outra. No entanto, eles são consistentes com as concentrações de IL-10, que reduziram significativamente em exercícios aeróbicos contínuos de baixa intensidade [28]. Supõe-se que protocolos de exercícios menos intensos estejam associados a

uma menor resposta anti-inflamatória e que não haja alteração na atividade anti-inflamatória quando a intensidade do exercício é aumentada [28].

As evidências, no entanto, precisam ser interpretadas considerando algumas limitações. A primeira se deve ao pequeno tamanho da amostra total ($n = 96$) dos participantes dos estudos revisados, o que pode ter afetado a interpretação e a reprodutibilidade dos resultados. Entre outros fatores, diferenças no desenho, protocolos experimentais e de controle, medidas de resultados e os dados de resultados ausentes em um estudo impediram uma síntese quantitativa adicional. As conclusões foram baseadas em dados de qualidade relativamente baixa e, portanto, alto risco de viés. Questões metodológicas importantes, como a falta de informações sobre randomização e ocultação da sequência de alocação, limitaram a força das conclusões dos estudos incluídos. Por fim, os resultados desta revisão não podem ser extrapolados para a população geral, pois analisou apenas indivíduos jovens.

Conclusão

No geral, a análise dos estudos individuais mostrou uma resposta inflamatória aguda pós-exercício, com aumento da maioria dos marcadores pró-inflamatórios. No entanto, os aumentos são independentes da intensidade do exercício em uma população mais jovem, principalmente quando são utilizados protocolos de exercícios resistidos. Além disso, acreditamos que a resposta inflamatória aguda também pode ter sido influenciada pela duração e tipo de exercício. Portanto, devido às limitações e inconsistência nas evidências encontradas, os resultados devem ser interpretados com cautela.

Futuras pesquisas com maior qualidade metodológica, capazes de associar intensidade com volume e tipo de treinamento, bem como agrupar separadamente outras faixas etárias, poderão esclarecer os resultados encontrados até o momento.

Potencial conflito de interesse

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

Fontes de financiamento

Não houve fontes de financiamento externas para este estudo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Nogueira CJ; **Coleta de dados:** Nogueira CJ, Brandão PP, Silva JKRM, Dias VM; **Análise e interpretação dos dados:** Nogueira CJ, Brandão PP, Silva JKRM, Dias VM; **Análise estatística:** Não aplicável; **Obtenção de financiamento:** Não aplicável; **Redação do manuscrito:** Nogueira CJ, Dantas EHM; **Revisão crítica do manuscrito:** Nogueira CJ, Brandão PP, Silva JKRM, Dias VM; **Revisão final do manuscrito:** Nogueira CJ, Brandão PP, Dantas EHM.

Vínculo acadêmico

Este estudo está vinculado à tese do doutorando Nogueira CJ, do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Enfermagem e Biociências da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Brasil.

Referências

1. Scheffer D, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020;1866(10):165823. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165823
2. Cabral-Santos C, Gerosa-Neto J, Inoue DS, Panissa VL, Gobbo LA, Zagatto AM, et al. Similar anti-inflammatory acute responses from moderate-intensity continuous and high-intensity intermittent exercise. *J Sports Sci Med [Internet]* 2015 [cited 2022 Mar 14];14:849-56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4657429/>
3. Cerqueira E, Marinho DA, Neiva HP, Lourenço O. Inflammatory effects of high and moderate intensity exercise. A systematic review. *Front Physiol* 2020;10:1550. doi: 10.3389/fphys.2019.01550
4. Pedersen BK. The physiology of optimizing health with a focus on exercise as medicine. *Annu Rev Physiol* 2019;81:607-27. doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114339
5. Silva FOC, Macedo DV. Exercício físico, processo inflamatório e adaptação: uma visão geral. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2011;13(4):320-8. doi: 10.5007/1980-0037.2011v13n4p320
6. Apostolopoulos NC. Stretch intensity and the inflammatory response: a paradigm shift. Switzerland AG: Springer Nature; 2018.
7. Lira FS, Santos T, Caldeira RS, Inoue DS, Panissa V, Cabral-Santos C, et al. Short-term high- and moderate-intensity training modifies inflammatory and metabolic factors in response to acute exercise. *Front Physiol* 2017;8:856. doi: 10.3389/fphys.2017.00856
8. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019 [Internet]. [cited 2022 Mar 14]. Available from: www.training.cochrane.org/handbook
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)* 2021;372(71). doi: 10.1136/bmj.n71
10. Martimbianco ALC. How to prepare a systematic review and metaanalysis: the methodological approach. *Motriz: J Phys Ed* 2021;27:e10200227. doi: 10.1590/S1980-657420210000227
11. Santos CMD, Pimenta CADM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latinoam Enferm* 2007;15(3):508-11. doi: 10.1590/S0104-11692007000300023
12. WHO. The health of youth. Geneva, 1989 (document A42/Technical Discussions/2). [cited 2021 Jul 15]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/173082/WHA42_TD-6_eng.pdf?sequence=1
13. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan: a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5(1)210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4
14. Sterne JA, Savović J, Page M J, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)* 2019;366. doi: 10.1136/bmj.l4898
15. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Online)* 2016;355. doi: 10.1136/bmj.i4919
16. Brunelli DT, Caram K, Nogueira FR, Libardi CA, Prestes J, Cavaglieri CR. Immune responses to an upper body tri-set resistance training session. *Clin Physiol Funct Imaging* 2014;34(1),64-71. doi: 10.1111/cpf.12066
17. Uchida MC, Nosaka K, Ugrinowitsch C, Yamashita A, Martins E, Jr Moriscot AS, et al. Effect of bench press exercise intensity on muscle soreness and inflammatory mediators. *J Sports Sci* 2009;27(5):499-507. doi: 10.1080/02640410802632144
18. Brown M, McClean CM, Davison GW, Brown J, Murphy MH. The acute effects of walking exercise intensity on systemic cytokines and oxidative stress. *Eur J Appl Physiol* 2018;118(10):2111-20. doi: 10.1007/s00421-018-3930-z
19. Leggate M, Nowell MA, Jones SA, Nimmo MA. The response of interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor isoforms following intermittent high intensity and continuous moderate intensity cycling. *Cell Stress & Chaperones* 2010;15(6):827-33. <https://doi.org/10.1007/s12192-010-0192-z>
20. Neves PRS, Tenorio TRS, Muniz MTC, Neto LMV, Botero JP, Oyama LM, et al. Efeitos de diferentes intensidades de exercício sobre a concentração sérica de interleucinas. *Rev Bras Ed Fis Esporte*

2014;28(4):545-52. doi: 10.1590/1807-55092014000400545

21. Agostinete RR, Rossi FE, Magalhaes AJ, Rocha AP, Parmezzani SS, Gerosa-Neto J, *et al.* Immunometabolic responses after short and moderate rest intervals to strength exercise with and without similar total volume. *Front Physiol* 2016;7:444. doi: 10.3389/fphys.2016.00444

22. Rossi FE, Gerosa-Neto J, Zanchi NE, Cholewa JM, Lira FS. Impact of short and moderate rest intervals on the acute immunometabolic response to exhaustive strength exercise: part I. *J Strength Cond Res* 2016;30(6):1563-9. doi: 10.1519/JSC.0000000000001189

23. Ashtary-Larky D, Lamuchi-Deli N, Milajerdi A, Bakhtiar Salehi M, Alipour M, Kooti W, *et al.* Inflammatory and biochemical biomarkers in response to high intensity resistance training in trained and untrained men. *Asian J Sports Med* 2017;8(2):e13739. doi: 10.5812/asjms.13739

24. Wells AJ, Hoffman JR, Jajtner AR, Varanoske AN, Church DD, Gonzalez AM, *et al.* Monocyte recruitment after high-intensity and high-volume resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2016;48(6):1169-78. doi: 10.1249/MSS.0000000000000878

25. Ihalainen JK, Ahtiainen JP, Walker S, Paulsen G, Selänne H, Hämmäläinen M, *et al.* Resistance training status modifies inflammatory response to explosive and hypertrophic resistance exercise bouts. *J Physiol Biochem* 2017;73(4):595-604. doi: 10.1007/s13105-017-0590-0

26. Cullen T, Thomas AW, Webb R, Hughes MG. Interleukin-6 and associated cytokine responses to an acute bout of high-intensity interval exercise: the effect of exercise intensity and volume. *Appl Physiol Nutr Metab* 2015;41(8):803-8. doi: 10.1139/apnm-2015-0640

27. Cipryan L, Svagera Z, Vala R. IL-6 and CRP response to maximal exercise intervention. *J Sports Med Phys Fitness* [Internet] 2015[cited 2022 Mar 14];55(7-8):813-23. Available from: <https://www.minerva-medica.it/en/journals/sports-med-physical-fitness/article.php?cod=R40Y2015N07A0813>

28. Pozzolo BA, Fonseca VF, Guedes AA, Oliveira G I, Dietrich D, Lima EM, *et al.* Efeito agudo do exercício aeróbico de diferentes intensidades em citocinas de universitários. *Rev Bras Med Esporte* 2020;26(6):493-7. doi: 10.1590/1517-869220202606223616

