

**RESPOSTA DA IL-6 AO EXERCÍCIO AERÓBICO NA IMUNOSSENESCÊNCIA:
UMA REVISÃO NARRATIVA**

Anne Sullivan Lopes da Silva Reis¹, Maria Luiza Caires Comper^{1,2}
Marcos Rodrigo Trindade Pinheiro Menucchi^{1,3}, Guilherme Eustáquio Furtado⁴
Grasiely Faccin Borges^{1,2}

RESUMO

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

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

ABSTRACT

IL-6 response to aerobic exercise in immunosenescence: a narrative review

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

Key words: Exercise. Interleukin-6 Receptors. Immunosenescence. Immune System.

INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento está relacionado a mudanças e diminuição acentuada nas respostas imunitárias (Imunossenescência), seguidas de alterações celulares e modificações da rede de citocinas (Kennedy e colaboradores, 2014; Barbé-Tuana e colaboradores, 2020; Santoro, Bientinesi, Monti, 2021).

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

Essa atividade geral da rede inflamatória relacionado à idade (Inflammaging), é caracterizada por marcadores pró-inflamatórios e associada a adicionais riscos como disfunção mitocondrial, instabilidade genômica, obesidade, diabetes mellitus, aterosclerose dentre outras doenças crônicas (Bektas e colaboradores, 2017; Franceschi e colaboradores, 2018; Reis e colaboradores, 2022a).

Para mais, condições hiper-inflamatórias associadas ao envelhecimento estão intimamente correlacionadas a um estilo de vida sedentário (inflamm-inactivity) (Flynn e colaboradores 2019).

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

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

Entretanto, na perspectiva biológica evolutiva, as alterações imunitárias também podem ser vistas como forma de adaptabilidade ou reorganização, para além de exclusivamente nocivas (Franceschi e colaboradores, 2018; Fulop, 2020), já que a

associação entre uma refinada resposta inflamatória, com uma eficiente rede anti-inflamatória, é imprescindível para o sucesso do envelhecimento e da longevidade (Santoro; Bientinesi, Monti, 2021; Brauer e colaboradores, 2021).

A Interleucina 6 (IL-6) é uma citocina pleiotrópica caracterizada por múltiplas ações em processos considerados fundamentais como respostas imunológicas, inflamação, hematopoiese, metabolismo ósseo, progressão embrionária, dentre outros (Hirano, 2021; Zhou, Borsa, Simon, 2021).

Essa exerce funções complexas e antagônicas (hormese) com atuações tanto anti-inflamatórias, quando pró-inflamatórias a depender da intensidade, constância e tipo da estimulação (Fuster, 2014; Santoro e colaboradores, 2020; Forcina, Franceschi, Musarò, 2022).

Por agir como intensificador de fatores deletérios relacionados ao envelhecimento e a estados patológicos, como inflamação crônica e estresse oxidativo, a IL-6 pode traduzir-se como uma "Gerokine", agente das alterações do processo de envelhecimento fisiológico para enfermidades associadas à idade (Akbaraly e colaboradores, 2013; Jergovic e colaboradores, 2020; Sayed e colaboradores 2021).

A permanência excessiva dos níveis fisiológicos de IL-6 sérico pode incitar atrofia muscular por numerosos meios de desgastes: a) estimulação da via catabólica de degradação proteica; b) instigação de alterações na composição do tipo de fibra (lenta para rápida); c) potencialização do estabelecimento de estados pró-oxidantes, capaz de afetar especificamente fibras de contração rápida, com baixa defesa antioxidante; d) redução da expressão de antioxidantes, com esgotamento das fibras de oxidação lenta, sujeitas a níveis elevados de espécies reativas do oxigênio, mediante metabolismo oxidativo (Pelosi e colaboradores, 2021; Forcina, Franceschi, Musarò, 2022).

Portanto, a correlação entre os níveis de IL-6 e síndromes relacionadas ao envelhecimento podem implicar também na compreensão diagnóstica, prevenção e tratamentos de doenças em idades avançadas e consequentemente reduzir o risco de mortalidade (Jergovic e colaboradores, 2020; Rachim e colaboradores, 2020; Reis e colaboradores, 2022c).

Em contrapartida, a IL-6 liberada pela contração dos músculos esqueléticos

(miocina/exercina), durante o exercício físico, é conhecida por agir em diversos mecanismos imunológicos como: regulação da diferenciação de macrófagos e células B; produção de imunoglobulina G e antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra) por monócitos e macrófagos; alterações assertivas na composição do pool de células T periféricas; e indução da polarização de macrófagos M2 dependentes de IL-4, via indução da expressão de IL-4R, em estados inflamatórios e dupla ação na polarização Th1/Th2 (Cao Dinh e colaboradores 2017; Garbers e colaboradores, 2018; Duggal e colaboradores 2019; Mathot e colaboradores, 2021).

Desta forma, a IL-6 induzida pelo exercício físico, transcende o papel de moderador pró-inflamatório, configurando-se igualmente a um mecanismo pró-regenerativo hábil e defensivo a estressores, com atuações horméticas e pleiotrópicas Forcina, Franceschi, Musarò, 2022).

Ademais, a IL-6 (miocina/exercina) opera de modo endócrino, elevando a geração hepática de glicólise e lipólise no tecido adiposo e ajustando a homeostase tecidual (Chow e colaboradores, 2022).

A prática regular de exercícios físicos está associada a níveis circulantes diminutos de biomarcadores pró-inflamatórios como a IL-6, em população jovem e idosa (Duggal e colaboradores, 2019; Forcina, Franceschi, Musarò, 2022).

Estudos recentes ratificam os efeitos positivos dos exercícios, no aperfeiçoamento da homeostasia, tais como diminuição dos níveis inflamatórios, regulação de respostas imunitárias e a expectativa de retardar o prelúdio da imunossenescência (Rodrigues e colaboradores, 2021; Lefferts e colaboradores, 2022; Fang e colaboradores, 2023).

O exercício físico, do tipo aeróbico de intensidade moderada e frequência constante, vem sendo apontado como estimulador de elevações agudas de IL-6 com efeitos anti-inflamatórios diretos, apto a otimizar os mecanismos glicolítico e lipolítico (Casuso, Huertas, 2021; Mathot e colaboradores, 2021).

Esse, também é visto por impulsionador expressivas proporções de células T auxiliares, gerando alterações efetivas em subconjuntos de células T Naïve e de memória, o que incidi na redução de células senescentes ao longo do tempo (Casuso, Huertas, 2021; Mathot e colaboradores, 2021;

Brauer e colaboradores, 2021; Simpson e colaboradores, 2021).

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

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura acessada na base de dados eletrônica PubMed e portal de periódicos CAPES, com destaque para revisões sistemáticas com ou sem meta-análises.

A pergunta norteadora para a revisão foi: "Quais são as respostas da IL-6 à intervenção de exercícios aeróbicos no processo de imunossenescência?"

Os termos Medical Subject Headings - MeSH: "Exercise", "Cellular Senescence", "Cytokines", "Inflammation", "Aging" e suas variações, bem como os operadores booleanos AND e OR foram utilizados para impulsionar a recuperação do arcabouço teórico pertinente ao tema.

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

Estudos com inserção de modelos animais foram excluídos.

Os dados sobre o tipo de estudo, amostra, ano, modalidade e duração do exercício, país de publicação, método de análise foram extraídos, sintetizados e as informações discutidas de forma qualitativa.

RESULTADOS

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

Arábia Saudita, China, Polônia, Bélgica e Alemanha.

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

Diante aos achados referente as interações do exercício físico aeróbico e a IL-6 como marcador da senescência imunológica, constatou-se que a maioria dos estudos analisados sinalizam efeito estatisticamente significativo na diminuição dos marcadores pró-inflamatórios IL-6, TNF- α , e PCR mediante intervenção regular de exercícios físicos, do tipo aeróbico.

DISCUSSÃO

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

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

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

Foi demonstrado por 11 ensaios clínicos randomizados, através de uma revisão sistemática, com um total de 1.250 participantes, adultos e idosos saudáveis, sendo a maior parte composta pelo sexo feminino, efeito significativo na redução de IL-6, PCR e TNF- α , sob a intervenção de exercícios aeróbicos, de intensidade moderada, na modalidade de caminhada em

esteira, step e tai chi chuan, duração de 2 a 12 meses, quando comparado ao controle sem prática de exercícios (Zheng e colaboradores 2019).

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

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

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

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

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

TNF- α e PCR, em população idosa saudável, mediante a intervenção de exercícios aeróbicos, em modalidades como ciclismo e corrida, quando comparados a idosos com doenças crônicas (Bautmans e colaboradores, 2021).

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

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

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

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

Em outro estudo experimental foi demonstrado que atletas master de corrida, a longo prazo, tem níveis menores de sTNF-RI, IL-6, sIL6R e mais elevados de IL-10, relação IL-10/TNF- α e IL-10 relação /IL-6, do que os controles de meia-idade fisicamente ativos,

mas não atleta. Esse ainda observou que atletas em competições de corrida mais longas (Endurance) apresentaram níveis maiores de sTNF-RI, IL-6 e IL-15 quando comparados a atletas em corrida de curta duração (Sprint), os quais apresentaram níveis maiores de IL-10, razão IL-10/TNF- α e IL-10/IL 6 comparados aos atletas em corrida de longa duração (Endurance) (Rosa e colaboradores, 2020).

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

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

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

Identificou-se em um estudo experimental randomizado, por amostra de 100 participantes, maioria masculina de meia-idade, com diabetes mellitus tipo 2, praticantes de exercício aeróbico em esteira, com frequência semanal de três vezes, durante 3 meses, a diminuição significativa dos níveis de IL-6, TNF- α , leptina, molécula de adesão intercelular (ICAM-1), molécula de adesão celular vascular

(VCAM -1), E-selectina e atividade do inibidor-1 do ativador do plasminogênio (atividade do PAI-1), bem como o aumento significativo de adiponectina (Abd El-Kader e colaboradores, 2020).

CONCLUSÃO

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

CONFLITO DE INTERESSES

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

AGRADECIMENTOS

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

REFERÊNCIAS

1-Abd El-Kader, S.M.; Al-Jiffri O.H.; Neamatallah Z.A.; AlKhateeb A.M.; AlFawaz S.S. Weight reduction ameliorates inflammatory cytokines, adipocytokines and endothelial dysfunction biomarkers among saudi patients with type 2 diabetes. *Afr Health Sci.* Vol. 20. Num 3. 2020. p. 1329-1336.

2-Abd El-Kader, S. M.; Al-Shreef, F. M. Inflammatory cytokines and immune system modulation by aerobic versus resisted exercise training for elderly. *Afr Health Sci.* Vol.18. Num. 1. 2018 p. 120-131.

3-Aguiar, S.S.; Sousa, C. V.; Santos, P.A.; Barbosa L.P.; Maciel, L.A.; Coelho-Júnior, H. J.; Motta-Santos. D.; Rosa T.S.; Degens, H.; Simões, H. G. Master athletes have longer telomeres than age-matched non-athletes. A systematic review, meta-analysis and

discussion of possible mechanisms. *Exp Gerontol.* Vol.146. 2021. p.111212.

4-Akbaraly, T. N.; Hamer M.; Ferrie, J. E.; Lowe, G.; Batty G. D.; Hagger-Johnson, G.; Singh-Manoux, A.; Shipley, M.J.; Kivimäki, M. Chronic inflammation as a determinant of future aging phenotypes. *CMAJ.*Vol. 185. Num. 16. 2023. p. 763-70.

5-Barbé-Tuana, F.; Funchal, G.; Schmitz, C.R.R.; Maurmann, R. M.; Bauer, M.E. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. *Semin Immunopathol.* Vol. 42. Num. 5. 2020. p. 545-557.

6-Barros, E. S.; Nascimento, D. C.; Prestes, J.; Nóbrega, O.T.; Córdova, C.; Sousa, F.; Boulosa, D.A. Acute and Chronic Effects of Endurance Running on Inflammatory Markers: A Systematic Review. *Front Physiol.* Vol. 17 Num.8. 2017. p. 779.

7-Bautmans, I.; Salimans, L.; Njemini, R.; Beyer, I.; Lieten, S.; Liberman, K. The effects of exercise interventions on the inflammatory profile of older adults: A systematic review of the recent literature. *Exp Gerontol.* Vol. 146. 2021. p. 111236.

8-Bektas, A.; Schurman, S. H.; Sen, R.; Ferrucci, L. Human T cell immunosenescence and inflammation in aging. *J Leukoc Biol.* Vol. 102. Num. 4. 2017. p. 977-988.

9-Brauer, L.; Krüger, K.; Weyh, C.; Alack, K. The Effects of Physical Activity on the Aging of Circulating Immune Cells in Humans: A Systematic Review. *Immuno.* Vol. 1. 2021. p. 132-59.

10-Cao Dinh, H.; Beyer, I.; Mets, T.; Onyema, O.O.; Njemini, R.; Renmans, W.; De Waele, M.; Jochmans, K.; Vander Meeren, S.; Bautmans, I. Effects of Physical Exercise on Markers of Cellular Immunosenescence: A Systematic Review. *Calcif Tissue Int.* Vol.2. 2017. p.193-215.

11-Casuso, R. A.; Huertas, J. R. Mitochondrial Functionality in Inflammatory Pathology-Modulatory Role of Physical Activity. *Life.* Vol.11. Num 1. 2021. p. 61.

12-Chow, L. S.; Gerszten, R. E.; Taylor, J. M.; Pedersen, B. K.; Van Praag, H.; Trappe, S.;

- Febbraio, M. A.; Galis, Z. S.; Gao, Y.; Haus, J. M.; Lanza, I. R.; Lavie, C. J.; Lee C. H.; Lucia, A.; Moro, C.; Pandey, A.; Robbins, J. M.; Stanford, K. I.; Thackray, A. E.; Villeda, S.; Watt, M. J.; Xia, A.; Zierath, J. R.; Goodpaster, B. H.; Snyder, M. P. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol*. Vol.18. Num. 5. 2022. p. 273-289.
- 13-Djalilova, D. M.; Schulz, P. S.; Berger, A.M.; Case, A. J.; Kupzyk, K. A.; Ross, A. C. Impact of Yoga on Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review. *Biol Res Nurs*. Vol. 21. Num. 2. 2019. p. 198-209.
- 14-Duggal, N.A.; Niemi, G.; Harridge, S. D. R.; Simpson, R.J.; Lord, J.M. Can physical activity ameliorate immunosenescence and thereby reduce age-related multi-morbidity? *Nat Rev Immunol*. Vol. 19. Num. 9. 2019. p. 563-572.
- 15-Fang, P.; She, Y.; Yu, M.; Min, W.; Shang, W.; Zhang, Z. Adipose-Muscle crosstalk in age-related metabolic disorders: The emerging roles of adipo-myokines. *Ageing Res Rev*. Vol. 84. 2023. p.101829.
- 16-Flynn, M. G.; Markofski, M.M.; Carrillo, A.E. Elevated Inflammatory Status and Increased Risk of Chronic Disease in Chronological Aging: Inflamm-aging or Inflamm-inactivity? *Aging and disease*. Vol. 10, Num. 1. 2019. p. 147-156.
- 17-Forcina, L.; Franceschi, C.; Musarò, A. The hormetic and hermetic role of IL-6. *Ageing Res Rev*. Vol.38. Num. 80. 2022. p. 101697.
- 18-Franceschi, C.; Garagnani, P.; Parini, P.; Giuliani, C.; Santoro, A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. Vol.14. Num.10. 2018. p. 576-590.
- 19-Fulop, T.; Larbi, A.; Hirokawa, K.; Cohen A. A.; Witkowski, J. M. Immunosenescence is both functional/adaptive and dysfunctional/maladaptive. *Semin Immunopathol*. Vol. 42. Num. 5. 2020. p. 521-536.
- 20-Fuster, J.J.; Walsh, K. The good, the bad, and the ugly of interleukin-6 signaling. *EMBO J*. Vol.1. Num. 13. 2014. p. 1425-7.
- 21-Garbers, C.; Heink, S.; Korn, T.; Rose-John, S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov*. Vol. 17. Num. 6.2018. p. 395-412.
- 22-Hirano, T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*. Vol.33. Num. 3. 2021. p.127-148.
- 23-Jergovic, M.; Thompson-Ryder, H. L.; Asghar, A.; Nikolich-Zugich, J. The role of Interleukin-6 in age-related frailty syndrome. *The Journal of Immunology*. Vol. 204. 1 Supplement. 2020. p.59-17.
- 24-Kennedy, B. K.; Berger, S. L.; Brunet, A.; Campisi, J.; Cuervo, A. M.; Epel, E. S.; Franceschi, C.; Lithgow, G. J.; Morimoto, R.I.; Pessin, J. E.; Rando, T.A.; Richardson, A.; Schadt, E. E.; Wyss-Coray T.; Sierra, F. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*. Vol.159. Num.4. 2014. p. 709-13.
- 25-Khosravi, N.; Stoner, L.; Farajivafa, V.; Hanson, E.D. Exercise training, circulating cytokine levels and immune function in cancer survivors: A meta-analysis. *Brain Behav Immun*. Vol. 81. 2019. p. 92-104.
- 26-Kimsa, M.C.; Strzalka-Mrozik, B.; Kimsa, M. W.; Gola, J.; Kochanska-Dziurawicz, A.; Zebrowska, A.; Mazurek, U. Differential expression of inflammation-related genes after intense exercise. *Prague Med Rep*. Vol.115. Num.1. 2014. p. 24-32.
- 27-Lefferts, W. K.; Davis, M. M.; Valentine, R. J. Exercise as an Aging Mimetic: A New Perspective on the Mechanisms Behind Exercise as Preventive Medicine Against Age-Related Chronic Disease. *Front Physiol*. Vol. 13. 2022. p. 866792.
- 28-Liberman, K.; Forti, L. N.; Beyer, I.; Bautmans, I. The effects of exercise on muscle strength, body composition, physical functioning and the inflammatory profile of older adults: a systematic review. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. Vol. 20. Num.1. 2017. p.30-53.
- 29-Mathot, E.; Liberman, K.; Cao Dinh, H.; Njemini, R.; Bautmans, I. Systematic review on the effects of physical exercise on cellular immunosenescence-related markers - An update. *Exp Gerontol*. Vol.1. Num.149. 2021. p. 111318.

- 30-Monteiro Junior, R.S.; Tarso Maciel-Pinheiro, P.; Matta Mello, P. E.; Silva, F. L. F.; Terra, R.; Carneiro, L. S. F.; Rodrigues, V.D.; Nascimento, O. J. M.; Deslandes, A.C.; Laks, J. Effect of Exercise on Inflammatory Profile of Older Persons: Systematic Review and Meta-Analyses. *J Phys Act Health*. Vol.15. Num. 1 2017. p. 64-71.
- 31-Morrisette, V.; Cohen, A. A.; Fülöp, T.; Riesco, É.; Legault, V.; Li, Q.; Milot, E.; Dusseault-Bélanger, F.; Ferrucci, L. Inflammaging does not simply reflect increases in pro-inflammatory markers. *Mech Ageing Dev*. Vol. 139. 2014. p.49-57.
- 32-Niemiro, G. M.; Coletta, A. M.; Agha, N.H.; Mylabathula, P.L.; Baker, F.L.; Brewster, A. M.; Bevers, T.B.; Fuentes-Mattei, E.; Basen-Engquist, K.; Katsanis E.; Gilchrist, S.C.; Simpson, R. J. Salutory effects of moderate but not high intensity aerobic exercise training on the frequency of peripheral T-cells associated with immunosenescence in older women at high risk of breast cancer: a randomized controlled trial. *Immun Ageing*. Vol. 19. Num.1. 2022. p.17.
- 33-Pelosi, L.; Berardinelli, M.G.; Forcina, L.; Ascenzi, F.; Rizzuto, E.; Sandri, M.; Benedetti, F.; Scicchitano, B.M.; Musarò, A. Sustained Systemic Levels of IL-6 Impinge Early Muscle Growth and Induce Muscle Atrophy and Wasting in Adulthood. *Cells*. Vol.10. Num. 7. 2021. p. 1816.
- 34-Reis, A.S.L.D.S.; Borges, G. F.; Laguna, G.G. C.; Santos, A.C.S.; Ramos, I. S.; Mascarenhas, A.G. Envelhecimento, Imunossenescência e Exercício Físico: uma revisão narrativa. In: *Ciências Biológicas e da Saúde: integrando saberes em diferentes contextos*. Editora Científica Digital. 2022a. p. 153-69.
- 35-Reis, A.S.L.S.; Borges, G.F.; Santos, A.C.S.; Mascarenhas, A.G.; Ramos, I. S. Exercícios, Catecolaminas e Imunossenescência: uma revisão narrativa de literatura. In: *Medicina do Exercício e do Esporte: evidências científicas para uma abordagem multiprofissional*. Editora Científica Digital. 2022b. p. 75-94.
- 36-Reis, A.S.L.S.; Borges, G.F.; Santos, A.C.S.; Ramos, I. S.; Mascarenhas, A.G. Efeitos da Prática de Atividade Física no Processo de Imunossenescência: uma revisão narrativa. In: *Ciências da Saúde: desafios, perspectivas e possibilidades - Volume 4*. Editora Científica Digital. 2022c. p. 126-42.
- 37-Rachim, R.; Sudarso, A.; Makagiansar, S. P.; Bakri, S.; Rasyid, H.; Aman, A M.; Kasim, H; Seweng, A. Expression Of Interleukin-6 Levels In Elderly Sarcopenia. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*. Vol.7. Num. 3. 2020. p. 2837-2844.
- 38-Rodrigues, L.P.; Teixeira, V.R.; Alencar-Silva, T.; Simonassi-Paiva, B.; Pereira, R.W.; Pogue, R.; Carvalho, J. L. Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. *Cytokine Growth Factor Rev*. Vol. 59. 2021. p. 9-21.
- 39-Rosa, T.S.; Neves, R.V. P.; Deus, L A.; Sousa, C.V; Silva, Aguiar. S.; Souza, M. K.; Moraes, M.R; Rosa, É.C.C.C; Andrade, R.V; Korhonen, M.T.; Simões, H.G.; Sprint and endurance training in relation to redox balance, inflammatory status and biomarkers of aging in master athletes. *Nitric Oxide*. 2020. Vol.1. p.102:42-51.
- 40-Santoro, A.; Bientinesi, E.; Monti, D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Res Rev*. Vol.71. 20221. p. 101422.
- 41-Santoro, A.; Martucci, M.; Conte, M.; Capri, M.; Franceschi, C.; Salvioli, S. Inflammaging, hormesis and the rationale for anti-aging strategies. *Ageing Res Rev*. Vol. 64.2020. p.101142.
- 42-Sardi, F.; Fassina, L.; Venturini, L.; Inguscio, M.; Guerriero, F.; Rolfo, E.; Ricevuti, G. Alzheimer's disease, autoimmunity and inflammation. The good, the bad and the ugly. *Autoimmun Rev*.Vol. 11. Num. 2. 2011. p. 149-53.
- 43-Sayed, N.; Huang, Y.; Nguyen, K.; Krejciova-Rajaniemi, Z.; Grawe, A. P.; Gao T.; Tibshirani, R.; Hastie, T.; Alpert, A.; Cui, L.; Kuznetsova, T.; Rosenberg-Hasson, Y.; Ostan, R.; Monti, D.; Lehallier B.; Shen-Orr, S.S.; Maecker H.T.; Dekker, C.L.; Wyss-Coray, T.; Franceschi, C.; Jovic, V.; Haddad, F.; Montoya, J. G.; Wu, J. C.;Mark, M. D.; Furman, D. An inflammatory aging clock (iAge) based on deep

learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. *Nat Aging*. Vol.1. 2021. p. 598-615.

44-Simpson, R.J.; Boßlau, T.K.; Weyh, C.; Niemi, G.M.; Batatinha, H.; Smith K.A.; Krüger, K. Exercise and adrenergic regulation of immunity. *Brain, Behavior, Immunity*. Vol. 97. 2021. p. 303-318.

45-Tong, G.; Geng, Q.; Cheng, J.; Chai, J.; Xia, Y.; Feng, R.; Zhang, L.; Wang, D. Effects of psycho-behavioral interventions on immune functioning in cancer patients: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol*. Vol. 140. Num. 1. 2014. p.15-33.

46-Yang, W.; Jiao, H.; Xue, Y.; Wang, L.; Zhang, Y.; Wang, B.; Teng, Z.; Li, J.; Zhao, H.; Liu, C. A Meta-Analysis of the Influence on Inflammatory Factors in Type 2 Diabetes among Middle-Aged and Elderly Patients by Various Exercise Modalities. *Int J Environ Res Public Health*. Vol. 20. Num. 3. 2023. p.1783.

47-Zheng, G.; Qiu, P.; Xia, R.; Lin, H.; Ye, B.; Tao, J.; Chen, L. Effect of Aerobic Exercise on Inflammatory Markers in Healthy Middle-Aged and Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Aging Neurosci*. Vol. 26. Num. 11. 2019. p.98.

48-Zhou, D.; Borsa, M.; Simon, A.K. Hallmarks and detection techniques of cellular senescence and cellular ageing in immune cells. *Aging Cell*. Vol. 20. Num. 2. 2021. p. 13316.

1 - Programa de Pós-Graduação em Educação Física (Mestrado associado) da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia e da Universidade Estadual de Santa Cruz (PPGEF/UESB/UESC), Ilhéus-Bahia-Brasil.

2 - Programa de Pós-Graduação em Saúde, Ambiente e Biodiversidade da Universidade Federal do Sul da Bahia (PPGSAB/UFSB), Itabuna-Bahia-Brasil.

3 - Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia (PPGMC/UESC), Ilhéus-Bahia-Brasil.

4 - Instituto Politécnico de Coimbra (IPC), Coimbra-Portugal.

E-mail dos autores:

diploanne@gmail.com
grasiely.borges@cpf.ufsb.edu.br
mrtpmenuchi@uesc.br
marialuizacaires21@gmail.com
guilhermefurtado@ipg.pt

Autor para correspondência:

Anne Sullivan Lopes da Silva Reis.
diploanne@gmail.com
Universidade Estadual de Santa Cruz.
Departamento de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Educação Física.
Campus Soane Nazaré de Andrade.
Parque Desportivo.
Rodovia Jorge Amado, km 16.
Bairro Salobrinho, Ilhéus-Bahia.
CEP: 45662-900.

Recebido para publicação em 18/04/2023
Aceito em 07/08/2023