

SISTEMA IMUNOLÓGICO E FADIGA NO EXERCÍCIO: UMA RELAÇÃO POUCO CONHECIDACinthia Maria Schöler¹, Flávio Antônio de Souza Castro¹**RESUMO**

A literatura é escassa no que se refere ao papel do sistema imunológico na instalação, tanto de fadiga periférica, quanto central. Por meio de uma revisão de literatura, diversos aspectos isolados do processo de fadiga, influenciados por células imunológicas, foram reunidos em uma provável hipótese da ocorrência da fadiga periférica e central. Assim, há indícios que células circulantes imunológicas, atraídas por substâncias liberadas pelo músculo ativo, fixam-se neste tecido, liberando moléculas que promovem sensações de fadiga periférica ou alterações no processo de contração muscular. Estas mesmas substâncias, que agem localmente, podem atingir o Sistema Nervoso Central, resultando em uma possível fadiga central. Assim, parece que o sistema imunológico pode, por meio da liberação de sinalizadores, desencadear uma resposta rápida e eficiente de fadiga.

Palavras-chave: Lesão Muscular. Macrófago. Neutrófilo. TNF- α .

ABSTRACT

Immune system and fatigue in exercise: a unknown relationship

Literature is scarce about the immune system rules in both, peripheral and central fatigue. Through of a review, several individual isolated aspects of the fatigue process, influenced by immune cells, was combined in a probable hypothesis of the occurrence of the peripheral and central fatigue. Thus, there are evidences that circulating immune cells, attracted by substances released by active muscle, fixate in this tissue, releasing molecules that promote sensations of peripheral fatigue or alterations in the muscle contraction process. These same substances that act locally can reach the central nervous system, resulting in a possible central fatigue. Therefore, it seems that the immune system can, through of the release signs, initiate a fast and efficient response of fatigue.

Key word: Muscle Injury. Macrophage, Neutrophil, TNF- α

E-mail:

cmscholer@gmail.com

souza.castro@ufrgs.br

Endereço para correspondência:

Cinthia Maria Schöler

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Escola de Educação Física.

Rua Felizardo, 750. Jardim Botânico, Porto Alegre, RS – Brasil. CEP 90690-200.

Telefone: (51) 33085818

1-Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano (PPGCMH), Escola de Educação Física, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

INTRODUÇÃO

Fadiga muscular já foi relacionada com a sensação de cansaço/estresse muscular, mas, nas duas últimas décadas, dois conceitos têm surgido sobre este fenômeno: 1) o acúmulo de evidências, destacando fatores centrais, que podem contribuir para a inabilidade do ser humano em sustentar uma tarefa em particular e 2) mecanismos responsáveis pela fadiga muscular que podem variar dependendo dos detalhes da tarefa; sendo denominada como fadiga muscular dependente da tarefa (Enoka, 1995; Alleen, Lamb e Westerblad, 2008; Natale e colaboradores, 2003).

As variáveis para a realização de uma tarefa motora que influenciam os mecanismos que podem resultar em fadiga incluem: a motivação do indivíduo, a flexibilidade do comando central, intensidade e duração da atividade, a velocidade e o tipo da contração (concêntrico, isométrico e excêntrico), fatores metabólicos, recrutamento de fibras musculares, alteração na condutância da sinapse, influência das espécies reativas ao oxigênio e o tempo pelo qual a atividade é sustentada continuamente (Enoka, 1995; Alleen, Lamb e Westerblad, 2008).

Dessa forma tanto fatores locais (musculares), como centrais (Sistema Nervoso Central-SNC) podem estar relacionados à situação de fadiga.

Estudos sobre os efeitos do exercício físico sobre o sistema imunológico são recentes, a partir do final do século XX, especificando principalmente os efeitos do esforço físico na contagem das células do sistema imunológico, a imunoestimulação ou imunodepressão (dependendo da intensidade deste esforço físico) e a utilização deste como tratamento coadjuvante em diversas patologias (Natale e colaboradores, 2003; Walsh e colaboradores, 2011).

A literatura referente à influência do sistema imunológico na fadiga, provocada pelo exercício, é escassa. Portanto objetivamos, neste artigo de revisão, verificar os possíveis papéis deste sistema nesta resposta fisiológica, iniciando com as definições sobre fadiga e dano muscular, as respostas do sistema imunológico relacionado ao exercício físico e ao dano muscular, a ligação entre citocinas e o SNC, finalizando com considerações a respeito das possíveis

relações entre os eventos e fenômenos descritos.

Entre os meses de outubro de 2011 e dezembro de 2012, foram realizadas buscas na base de dados do portal de periódicos da CAPES, sendo utilizadas também a base MEDLINE e o buscador GOOGLE ACADÊMICO. Utilizamos as palavras “macrophage”, “neutrophil”, “fatigue”, “TNF- α ”, “exercise”, “muscle damage”, “immune”, “inflammation”, “ROS”, “HPA”, “injury”, “stress”, “intense”, “sickness”, “monocyte” aceitando estudos em humanos, modelos animais, culturas de células permanentes, assim como estudos *in vivo* e *in vitro*. Além disso, usamos operadores booleanos (and e or) entre as diversas combinações das palavras acima descritas.

A busca foi delimitada por estudos publicados entre 1982 e 2012. Não foram considerados artigos *no prelo*, mas aqueles publicados na íntegra.

Para esta revisão de literatura foram utilizados 59 artigos e um capítulo de livro. Desses, quatro manuscritos caracterizam a fadiga muscular, sete descrevem o dano muscular, podendo ou não estar associado a contração excêntrica, 14 artigos descrevem somente o sistema imunológico ou suas alterações provocadas pelo exercício físico, 15 itens caracterizam a inflamação muscular e os 17 artigos restantes caracterizam ou abordam assuntos que auxiliam na revisão do assunto.

FADIGA E DANO MUSCULAR

As modificações provocadas pela fadiga em decorrência de contrações evocadas ou voluntárias são influenciadas por diversos fatores e provocam diminuição na força e na velocidade de contração, além de prolongamento no tempo de relaxamento (Alleen, Lamb e Westerblad, 2008; Behm e St-Pierre, 1997).

Contrações musculares pouco intensas, provavelmente, causam pequenas ou insignificantes lesões em fibras musculares, mas contrações mais severas podem provocar dores musculares locais tardias.

Muitos estudos Friden e Lieber (2001), Stupka e colaboradores (2001) e Macintyre e colaboradores (2001) indicam que a excêntrica é a contração com maior risco de lesão, já que resulta em vários tipos de lesão subcelular, incluindo o rompimento da linha Z (estrutura

mais vulnerável), lesão de grande extensão na linha A, desorganização do sarcômero, devido ao alongamento excessivo e rompimento citoesquelético imediatamente após o exercício (Friden e Lieber, 2001; Faulkner, Brooks e Opiteck, 1993; Butterfield, 2010).

Sendo a severidade destas lesões dependentes da duração e intensidade do exercício físico e morfologias musculares, como comprimento e arquitetura muscular e as propriedades do tendão. Nas situações normais, a tensão externa, que é aplicada ao músculo, pode ser transmitida de volta aos sarcômeros através de transmissão ao longo da rede de trabalho do citoesqueleto, quando o músculo age para absorver forças durante as contrações excêntricas, podendo também causar um dano por efeito cumulativo (Butterfield, 2010).

Além disso, fadiga pode diminuir manifestações da ação muscular após o término da realização da tarefa, tanto em relação ao torque quanto em relação à velocidade de encurtamento. Durante as primeiras horas, após o exercício, a diminuição na força máxima é uma função de ambas, fadiga e lesão, mas a recuperação da fadiga parece estar completa em três horas (Faulkner, Brooks e Opiteck, 1993; Power e colaboradores, 2010), contudo o tempo e a efetividade da recuperação dependerão da atividade realizada, assim como seu desgaste/intensidade.

Como evidências apontam para o estabelecimento de lesões musculares acompanhadas por fadiga, há um marcado aumento na liberação, pelas células musculares, de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. Pois, imediatamente, uma cascata pró-inflamatória é desencadeada, liberando uma maior quantidade de citocinas e leucócitos, perpetuando assim a resposta inflamatória (Butterfield, 2010; Lescaudron e colaboradores, 1999), já que as células do sistema imunológico objetivam o processo regenerativo, via fagocitose de fibras mortas e reconstituição de fibras (Lescaudron e colaboradores, 1999).

SISTEMA IMUNOLÓGICO E EXERCÍCIO

Estudos relacionando sistema imunológico e exercícios têm sua origem em 1980, quando um crescente número de publicações sobre esse assunto Edwards e

colaboradores (1984), Soppi e colaboradores (1982) e Brahmi e colaboradores (1985) destacaram-se ano após ano. Além disso, imunodepressões causadas por vírus e bactérias nos acompanham desde o surgir de nossos antepassados, apenas aumentando ainda mais esse desequilíbrio homeostático com o evoluir da espécie, associado ao grande fenômeno da vida moderna, o estresse físico e mental (Finch 2010; Gabbay e colaboradores, 1996; Segerstrom, 2008).

Neste contexto, a literatura embasa, de forma consistente, os benefícios causados por exercícios físicos, quando realizados em intensidade moderada, ao contrário de atividades excessivas ou intensas, que apresentam aspectos negativos neste sistema (Walsh e colaboradores, 2011; Nieman, 1997).

Também aumentos nas capacidades fagocítica, produção de substâncias microbidas e bactericidas, ativação de células T e o aumento nos níveis de células circulantes, dentre outros, são descritos na literatura (Walsh e colaboradores, 2011).

A partir da primeira metade do século XX (Besedovsky e Del Rey, 1996), pode-se concluir que o sistema imunológico não é um sistema isolado, mas está relacionado a diversos sistemas, dentre eles o nervoso e o hormonal, compreendendo o eixo neuroimunoendócrino.

Não surpreende que substâncias liberadas por células da imunidade inata e adquiridas possam influenciar a si próprias e a outras vias comunicativas, além da liberação de hormônios, comandados pelo SNC, influenciarem o comportamento de células imunológicas. Citando, como exemplos: as proteínas de choque térmico, da família de 70kDa (HSP70), produzidas e liberadas frente ao exercício físico de intensidade moderada à alta por linfócitos, as quais poderiam sinalizar ao sistema nervoso central sensações de fadiga (Heck, Schöler e de Bittencourt, 2011), os macrófagos, localizados no sistema nervoso central, que são hábeis em produzir interleucina-1 (IL-1 β) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), que por sua vez provocam sensações de fadiga muscular (Carmichael e colaboradores, 2010) e a secreção de cortisol, hormônio com efeito imunossupressor, via estimulação de citocinas no eixo Hipófise-Pituitária-Adrenal (HPA) (Turnbul e Rivier, 1999).

RESPOSTA INFLAMATÓRIA NO MÚSCULO EM EXERCÍCIO

Na realização de contrações musculares, principalmente as que apresentam um componente excêntrico, há um influxo de leucócitos para o tecido muscular provocado por uma pequena e rápida liberação da citocina quimioatratadora IL-8 (Pedersen e Febbraio, 2008) e também pela situação de isquemia-reperusão sofrida pelo músculo exercitado, ou seja, aumento do suprimento sanguíneo na recuperação, desencadeando aumento de oxigênio que causa a sobrecarga de cálcio nas células, resultando na resposta imunológica (Atamaniuk e colaboradores, 2004).

Assim sendo, independente do tempo e intensidade do esforço proposto, o músculo parece preparar-se para o futuro estabelecimento de uma sensação de fadiga periférica ou central, por meio da liberação de citocinas, tanto pelo músculo como pelas células imunológicas, atraídas para o local exercitado.

Devido ao prolongamento ou aumento da intensidade da atividade proposta, poderá ocorrer um evento degenerativo no músculo esquelético, comprovado por diminuição na relação testosterona/cortisol (elevação do estresse físico), causando uma rápida e intensa mobilização e ativação de leucócitos da circulação sistêmica para o tecido lesado, produzindo citocinas anti- e pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) que podem persistir por até cinco dias, resultando em um elevado acúmulo de neutrófilos e macrófagos neste tecido lesado (Tsivitse e colaboradores, 2003; Pizza e colaboradores, 2002; Malm e colaboradores, 2000; Peake, Nosaka e Suzuki, 2005; Cannon e colaboradores, 1989; Robertson e colaboradores, 1993), estabelecido pelo aumento da aderência vascular e diapedese (Raastad e colaboradores, 2003). Estas citocinas inflamatórias podem também ativar o eixo HPA, podendo provocar mudanças neuroendócrinas, observadas na síndrome do *overtraining* (Mackinnon, 2000).

Neutrófilos invadem o tecido muscular exercitado/lesado antes dos macrófagos, pois no início do processo os neutrófilos são atraídos por interleucina-8 e oncogene- α relacionado ao crescimento (GRO α , do inglês *growth-related oncogene* α), liberados pelas

células musculares, tendo ativados a transcrição de seus mRNAs pelas contrações musculares e por alterações na disponibilidade de glicogênio muscular, além de apresentarem-se como células mais maduras e com curto período de vida, que ao penetrarem no tecido lesado, iniciam a fagocitose. Ao seu tempo, macrófagos são atraídos pela proteína quimioatratadora de macrófagos 1 (MCP-1, do inglês *macrophage chemotactic protein 1*), a qual atinge seu pico de liberação no local da inflamação em 24 horas, tempo necessário para que os monócitos circulantes, células precursoras de macrófagos, realizem diapedese e se diferenciem em macrófagos, para tornarem-se ativados (Tidball, Berchenko e Frenette, 1999; Guyton e Hall, 1997; Engelhardt e colaboradores, 1998; Chan e colaboradores, 2004).

Assim, em ambos os lados da lesão, a fibra recupera seus elementos contráteis e miofibrilas, tornando-se cada vez mais densamente embaladas. As fibras largas aparecem a distâncias variáveis das zonas abauladas, como fibras com espessura normal ou de forma significativamente mais ampla do que fibras vizinhas normais. Na região da borda, entre porções ampla e fina da fibra, células invasoras são encontradas, embora de uma forma consistente em uma extensão muito menor do que na região fina (Friden e Lieber, 2001).

Vários argumentos têm sido utilizados para reforçar a ideia que a invasão do músculo lesado por células inflamatórias é benéfica para o músculo, pois, no início da lesão, os neutrófilos removem os restos celulares causados pelas lesões, e, depois, monócitos circulantes, modificarão seu fenótipo para macrófagos, realizando um papel ativo na regeneração muscular via proliferação celular miogênica (Tidball, Berchenko e Frenette, 1999; Arnold e colaboradores, 2007).

Contudo outros estudos acreditam que neutrófilos possam causar defeitos na contratilidade muscular, podendo estas duas situações variar de acordo com o exercício realizado para induzir o estresse muscular experimental e estado redox muscular (Tidball 2005).

Neutrófilos, quando ativados, são conhecidos pela sua degranulação e explosão oxidativa, que promove a liberação de ácido hipoclorídrico, superóxido e peróxido de

hidrogênio (espécies reativas ao oxigênio-ERO), as quais podem causar danos em um músculo sadio (Toumi, F'Guyer e Best, 2006), mas auxilia na degeneração de áreas necróticas (Uchiyama e colaboradores, 2006).

Um exercício extenuante, ou exposição ao ERO de intensidade suficiente, poderá romper a regulação do cálcio no músculo esquelético, diminuindo a sensibilidade ao cálcio miofibrilar, resultando em fadiga muscular (Ferreira e Reid, 2008; Fitts, 2008).

Mesmo com pequena contribuição, visto que as concentrações de EROs aumentam em grande parte devido ao processo isquemia-reperusão muscular, durante o esforço físico (Martins e colaboradores, 2008), não podemos deixar de relacionar a participação de neutrófilos como contribuinte da fadiga estabelecida pelos EROs.

De forma mais intensa, a produção de TNF- α por neutrófilos e macrófagos, quando ativados no local exercitado, poderia também contribuir para o estabelecimento da fadiga e fraqueza muscular, já que esta citocina quando aplicada isoladamente em músculos ou fibras musculares, resulta em diminuição da força gerada por proteínas miofibrilares contrátil de um conjunto de miofibrilas (Hardin e colaboradores, 2008).

FADIGA CENTRAL INDUZIDA POR CITOCINAS

A magnitude da demanda metabólica como reflexo da fadiga vivenciada durante a sessão de exercício afeta o sistema imunológico por meio do eixo HPA, via aumento na liberação de cortisol e por produção e liberação de citocinas pelas células, afetando o cérebro pelo mesmo eixo (Black, 1994; Fatouros e colaboradores, 2010).

Basicamente, são três as citocinas que afetam este eixo: IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Apesar de leucócitos serem reconhecidos pela liberação de IL-6, essa quantidade é muito inferior em relação à grande secreção estabelecida pelo músculo esquelético em atividade física. Neste contexto, as concentrações plasmáticas de IL-1 β e TNF- α parecem estar relacionadas ao sistema imunológico, especificamente aos neutrófilos e macrófagos, ao passo que quando ativados tornam-se os grandes responsáveis pelos

níveis elevados no sangue (Dennis e colaboradores, 2004; Sampaio e colaboradores, 1991; Klasing e colaboradores, 1988).

Em situações fisiológicas, citocinas, como IL-1 β e TNF- α , não conseguem ultrapassar a barreira hemato-encefálica (BHE), entretanto, podem alcançar o cérebro em locais nos quais este isolamento está comprometido, ou ausente, como órgãos circunventriculares. Várias células, dentro do SNC, podem produzir IL-1 β e/ou TNF- α em certas condições inflamatórias. Estas incluem microglia, neurônios, astrócitos, macrófagos meningeal e perivascular. Este último de interesse particular devido a sua proximidade ao suporte sanguíneo cerebral e seu papel potencial em propagar sinais inflamatórios através da BHE. Hipotetiza-se que estas citocinas produzidas e liberadas periféricamente ativam vias neurais aferentes, podendo atravessar a BHE por mecanismos de transporte saturado ou através de sinais inflamatórios periféricos, que são propagados por células ativadas, situadas na junção periferia-cérebro (por exemplo, macrófagos meníngicos e perivasculares) (Carmichael e colaboradores, 2010; Banks e Erickson, 2010; Verma e colaboradores, 2006; Tizard, 2008).

Sendo assim, a BHE é modificada e afetada por substâncias circulantes e, mais ainda, por células, substâncias, e eventos circundantes ao SNC. Além disso, os transportadores saturáveis seletivos podem ser modificados e adaptados às necessidades do SNC (Banks e Erickson, 2010).

Essa comunicação encéfalo-sistema imunológico conduz à produção de citocinas pró-inflamatórias, por células da microglia (macrófagos residentes do SNC), sendo que este processo requer a ação convergente de dois eventos com cursos em diferentes tempos: ativação de uma via neural aferente rápida e uma propagação lenta da mensagem citocínica no cérebro (Dantzer, 2004).

Citocinas são potentes executores de funções do SNC e IL-1 β é reconhecida por estar envolvida em respostas de defesa do corpo. A meia-vida da IL-1 β é de 2,5 - 3 horas (Moors e Mizel, 2000) e do TNF- α em torno de uma hora (Waage e colaboradores, 1989), sendo uma estratégia interessante a fim de manter o organismo/região imóvel, objetivando uma economia energética, ou seja, uma estratégia altamente organizada que pode ser

crítica para a sobrevivência do organismo (Dantzer, 2004).

Interessantemente, numa situação experimental cujos macrófagos foram removidos do SNC, observou-se uma diminuição na concentração de IL-1 β , o que provocou uma redução da fadiga e melhora na recuperação pós-exercício (Carmichael e colaboradores, 2010; Carmichael e colaboradores, 2006), portanto, claramente demonstrando o papel desta citocina, produzida tanto periféricamente quanto centralmente, em induzir fadiga central (Sheng e colaboradores, 1996).

Para confirmar esta hipótese, injeção desta citocina de forma intracerebroventricular, em modelos animais, resultou nos chamados "sintomas de doença" como fadiga, mal-estar, anorexia e outros (Carmichael e colaboradores, 2006; Dantzer, 2006).

CONCLUSÃO

Verificamos que o sistema imunológico também está presente em sensações de fadiga e lesão muscular, tanto em nível periférico e quanto central (Figura 1).

Em um primeiro momento, as células circulantes imunológicas, atraídas por substâncias liberadas pelo músculo ativo, fixam-se neste tecido, ativam-se e liberam citocinas IL-1 β , IL-6 e TNF- α , que assim, como as EROs, promovem sensações de fadiga periférica e/ou alterações na contração muscular.

Em segundo plano, estas citocinas ultrapassam a BHE ou atingem o SNC pelo contato com receptores de células da glia, ou macrófagos mesangiais (próximos da BHE), os quais produzem estes mensageiros diretamente dentro do SNC, desencadeando uma possível fadiga central.

Assim, o sistema imunológico parece também contribuir em relação a uma situação extenuante/lesiva através da liberação de sinalizadores, desencadeando uma resposta extremamente rápida e eficiente de fadiga.

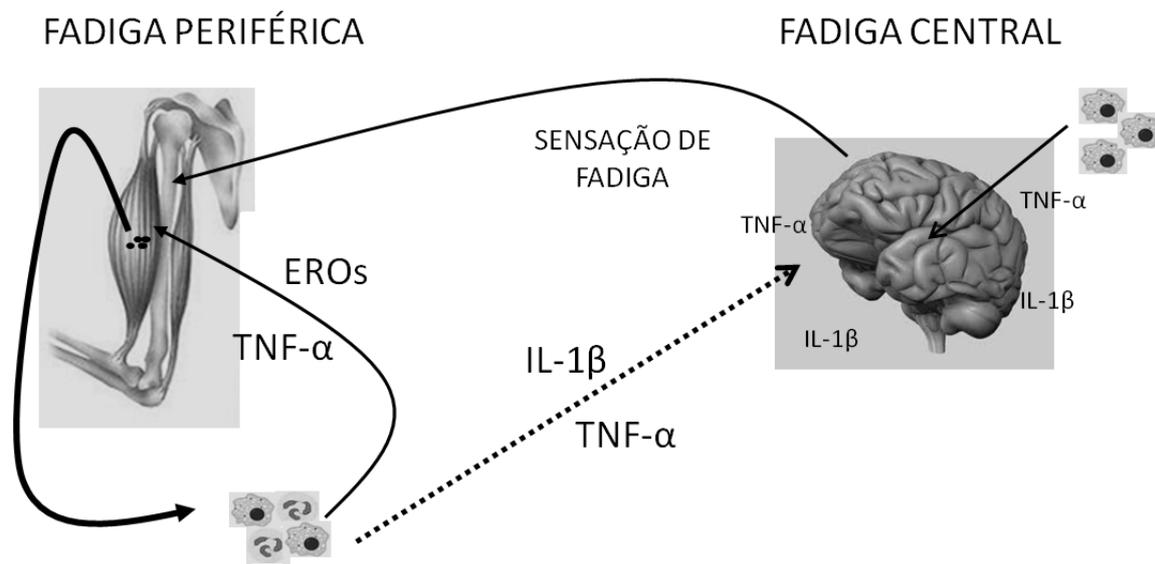


Figura 1 - No estabelecimento de uma situação de fadiga periférica, células imunológicas (principalmente neutrófilos e monócitos circulantes) invadem o tecido muscular e liberam espécies reativas ao oxigênio (EROs) além de TNF- α , os quais promovem fadiga e fraqueza muscular, além de diminuir a força gerada pelas miofibrilas. Esta citocina (TNF- α) e IL-1 β , a qual também é produzida no local fatigado, atingem a circulação sanguínea e alcançam o Sistema Nervoso Central (SNC) tanto diretamente, atravessando a barreira-hemato-encefálica, como indiretamente, estimulando as células circundantes a esta barreira a produzirem as mesmas citocinas dentro do SNC podendo esta rota estar relacionada à fadiga central.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Cinthia Maria Schöler definiu a concepção do estudo, realizou a revisão de literatura e adaptação às normas da RBPFEEX. Flávio Antônio de Souza Castro participou orientando e corrigindo o trabalho.

REFERÊNCIAS

- 1-Alleen, D.G.; Lamb, G.D.; Westerblad, H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol Rev.* Vol. 88. Núm.1. p.287-332. 2008.
- 2-Arnold, L.; Henry, A.; Poron, F.; Baba-Amer, Y.; Van Rooijen, N.; Plonquet, A.; Gherardi, R.K.; Chazaud, B. Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macrophages to support myogenesis. *J Exp Med.* Vol. 204. Núm. 5. p. 1057-1069. 2007.
- 3-Atamaniuk, J.; Vidotto, C.; Tschan, H.; Bachl, N.; Stuhlmeier, K.M.; Müller, M.M. Increased concentrations of cell-free plasma DNA after exhaustive exercise. *Clin Chem.* Vol. 50. Núm. 9. p. 1668-1670. 2004.
- 4-Banks, W.A.; Erickson, M.A. The blood-brain barrier and immune function and dysfunction. *Neurobiol Dis.* Vol. 37. p. 26-32. 2010.
- 5-Behm, D.G.; St-Pierre, D.M. Effects of fatigue duration and muscle type on voluntary and evoked contractile properties. *J Appl Physiol.* Vol. 82. Núm. 5. p. 1654-1661. 1997.
- 6-Besedovsky, H.O.; Del Rey, A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev.* Vol. 17. Núm. 1. p. 64-102. 1996.
- 7-Black, P.H. Immune system-central nervous system interactions: effect and immunomodulatory consequences of immune system mediators on the brain. *Antimicrob Agents Chemother.* Vol. 38. Núm. 1. p. 7-12. 1994.
- 8-Brahmi, Z.; Thomas, J.E.; Park, M.; Park, M.; Dowdeswell, I.R. The effect of acute exercise on natural killer-cell activity of trained and sedentary human subjects. *J Clin Immunol.* Vol. 5. Núm. 5. p. 321-328. 1985.
- 9-Butterfield, T.A. Eccentric exercise in vivo: strain-induced muscle damage and adaptation in a stable system. *Exerc Sport Sci Rev.* Vol. 38. Núm. 2. p. 51-60. 2010.
- 10-Cannon, J.G.; Fielding, R.A.; Fiatarone, M.A.; Orencole, S.F.; Dinarello, C.A.; Evans, W.J. Increased interleukin 1 beta in human skeletal muscle after exercise. *Am J Physiol.* Vol. 257. Núm. 2. p. R451-455. 1989.
- 11-Carmichael, M.D.; Davis, J.M.; Murphy, E.A.; Beown, A.S.; Carson, J.A.; Mayer, E.P.; Ghaffar, A. Role of brain IL-1beta on fatigue after exercise-induced muscle damage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* Vol. 291. Núm. 5. p. R1344-R1348. 2006.
- 12-Carmichael, M.D.; Davis, J.M.; Murphy, E.A.; Carson, J.A.; Van Rooijen, N.; Mayer, E.; Ghaffar, A. Role of brain macrophages on IL-1beta and fatigue following eccentric exercise-induced muscle damage. *Brain Behav Immun.* Vol. 24. Núm. 4, p.564-568. 2010.
- 13-Chan, M.H.; Carey, A.L.; Watt, M.J.; Febbraio, M.A. Cytokine gene expression in human skeletal muscle during concentric contraction: evidence that IL-8, like IL-6, is influenced by glycogen availability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* Vol. 287. Núm. 2. p.R322-7. 2004.
- 14-Dantzer, R. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. *Eur J Pharmacol.* Vol. 500. p. 399-411. 2004.
- 15-Dantzer, R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Neurol Clin.* Vol. 24. Núm. 3. p. 441-460. 2006.
- 16-Dennis, R.A.; Trappe, T.A.; Simpson, P.; Carroll, C.; Huang, B.E.; Nagarajan, R.; Bearden, E.; Gurley, C.; Duff, G.W.; Evans, W.J.; Kornman, K.; Peterson, C.A. Interleukin-1 polymorphisms are associated with the inflammatory response in human muscle to acute resistance exercise. *J Physiol.* Vol. 560. Núm. 3. p. 617-626. 2004.
- 17-Edwards, A.J.; Bacon, T.H.; Elms, C.A.; Verardi, R.; Felder, M.; Knight, S.C. Changes in the populations of lymphoid cells in human peripheral blood following physical exercise.

Clin Exp Immunol. Vol. 58. Núm. 2. p.420-427. 1984.

18-Engelhardt, E.; Toksoy, A.; Goebeler, M.; Debus, S.; Bröcker, E.B.; Gillitzer, R. Chemokines IL-8, GROalpha, MCP-1, IP-10, and Mig are sequentially and differentially expressed during phase-specific infiltration of leukocyte subsets in human wound healing. *Am J Pathol.* Vol. 153. Núm. 6. p. 1849-1860. 1998.

19-Enoka, R.M. Mechanisms of muscle fatigue: Central factors and task dependency. *J Electromyogr Kinesiol.* Vol. 5. p.141-149. 1995.

20-Fatouros, I.; Chatzinikolaou, A.; Paltoglou, G.; Petridou, A.; Avloniti, A.; Jamurtas, A.; Goussetis, E.; Mitrakou, A.; Mougios, V.; Lazaropoulou, C.; Margeli, A.; Papassotiropoulos, I.; Mastorakos, G. Acute resistance exercise results in catecholaminergic rather than hypothalamic-pituitary-adrenal axis stimulation during exercise in young men. *Stress.* Vol.13. Núm. 6. p. 461-468. 2010.

21-Faulkner, J.A.; Brooks, S.V.; Opitck, J.A. Injury to skeletal muscle fibers during contractions: conditions of occurrence and prevention. *Phys Ther.* Vol. 73. Núm 12. p.911-921. 1993.

22-Ferreira, L.F.; Reid, M.B. Muscle-derived ROS and thiol regulation in muscle fatigue. *J Appl Physiol.* Vol. 104. Núm. p.853-860. 2008.

23-Finch, C.E. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Evolution of the human lifespan and diseases of aging: roles of infection, inflammation, and nutrition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010. Vol. 107. p. 1718-1724. 2010.

24-Fitts, R.H. The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue. *J Appl Physiol.* Vol. 104; Núm. 2; p. 551-558. 2008.

25-Friden, J.; Lieber, R.L. Eccentric exercise-induced injuries to contractile and cytoskeletal muscle fibre components. *Acta Physiol Scand.* Vol. 171. Núm. 3. p.321-326. 2001.

26-Gabbay, F.H.; Krantz, D.S; Kop, W.J.; Hedges, S.M.; Klein, J.; Gottdiener, J.S.; Rozanski, A. Triggers of myocardial ischemia

during daily life in patients with coronary artery disease: physical and mental activities, anger and smoking. *J Am Coll Cardiol.* Vol. 27. Núm. 3. p. 585-592. 1996.

27-Guyton, A.C.; Hall, J.E. *Tratado de Fisiologia Médica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

28-Hardin, B.J.; Campbell, K.S.; Smith, J.D.; Moylan, J.S.; Reid, M.B. TNF-alpha acts via TNFR1 and muscle-derived oxidants to depress myofibrillar force in murine skeletal muscle. *J Appl Physiol.* Vol. 104. Núm. 3. p. 694-699. 2008.

29-Heck, T.G., Schöler, C.M.; de Bittencourt, P.I. HSP70 expression: does it a novel fatigue signalling factor from immune system to the brain? *Cell Biochem Funct.* Vol. 29. Núm. 3. p. 215-226. 2011.

30-Klasing, K.C. Nutritional aspects of leukocytic cytokines. *J Nutr.* Vol. 118. Núm. 12. p. 1436-1446. 1988.

31-Lescaudron, L.; Peltékian, E.; Fontaine-Pérus, J.; Paulin, D.; Zampieri, M.; Garcia, L.; Parrish, E. Blood borne macrophages are essential for the triggering of muscle regeneration following muscle transplant. *Neuromuscul Disord.* Vol. 9. Núm. 2. p.72-80. 1999.

32-Macintyre, D.L.; Sorichter, S.; Mair, J.; Berg, A.; Mckenzie, D.C. Markers of inflammation and myofibrillar proteins following eccentric exercise in humans. *Eur J Appl Physiol.* Vol. 84. Núm. 3. p.180-186. 2001.

33-Mackinnon, L.T. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: overtraining effects on immunity and performance in athletes. *Immunol Cell Biol.* 2000. Vol. 78. Núm. 5. p. 502-509. 2000.

34-Malm, C.; Nyberg, P.; Engstrom, M.; Sjodin, B.; Lenkei, R.; Ekblom, B.; Lundberg, I. Immunological changes in human skeletal muscle and blood after eccentric exercise and multiple biopsies. *J Physiol.* Vol. 529. p. 243-262. 2000.

- 35-Martins, A.S.; Shkrii, V.M.; Nowycky, M.C.; Shirokova, N. Reactive oxygen species contribute to Ca²⁺ signals produced by osmotic stress in mouse skeletal muscle fibres. *J Physiol*. Vol. 586. Núm. 1. p.197-210. 2008.
- 36-Moors, M.A.; Mizel, S.B. Proteasome-mediated regulation of interleukin-1beta turnover and export in human monocytes. *J Leukoc Biol*. Vol. 68. Núm. 1. p. 131-136. 2000.
- 37-Natale, V.M.; Brenner, I.K.; Moldoveanu, A.L.; Vasiliou, P.; Shek, P.; Shephard, R.J. Effects of three different types of exercise on blood leukocyte count during and following exercise. *Sao Paulo Med J*. Vol.121. Núm. 1. p.9-14. 2003.
- 38-Nieman, D.C. Immune response to heavy exertion. *J Appl Physiol*. Vol. 82. Núm. 5. p. 1385-1394. 1997.
- 39-Peake, J.; Nosaka, K.; Suzuki, K. Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans. *Exerc Immunol Rev*. Vol. 11. p. 64-85. 2005.
- 40-Pedersen, B.K.; Febbraio, M.A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*. 2008. Vol. 88. Núm. 4. p. 1379-1406. 2008.
- 41-Pizza, F.X.; Koh, T.J.; McGregor, S.J.; Brooks, S.V. Muscle inflammatory cells after passive stretches, isometric contractions, and lengthening contractions. *J Appl Physiol*. Vol. 92. Núm. 5. p. 1873-1878. 2002.
- 42-Power, G.A.; Dalton, B.H.; Rice, C.L.; Vandervoort, A.A. Delayed recovery of velocity-dependent power loss following eccentric actions of the ankle dorsiflexors. *J Appl Physiol*. Vol. 109. Núm. 3. p. 669-676. 2010.
- 43-Raastad, T.; Risoy, B.A.; Benestad, H.B.; Field, J.G.; Hallen, J. Temporal relation between leukocyte accumulation in muscles and halted recovery 10-20 h after strength exercise. *J Appl Physiol*. Vol. 95. Núm. 6. p. 2503-2509. 2003.
- 44-Robertson, T.A.; Maley, M.A.; Grounds, M.D.; Papadimitriou, J.M. The role of macrophages in skeletal muscle regeneration with particular reference to chemotaxis. *Exp Cell Res*. Vol. 207. Núm. 2. p. 321-331. 1993.
- 45-Sampaio, E.P.; Sarno, E.N.; Galilly, R.; Cohn, Z.A.; Kaplan, G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med*. Vol. 173. Núm. 3. p. 699-703. 1991.
- 46-Segerstrom, S.C. Social networks and immunosuppression during stress: relationship conflict or energy conservation? *Brain Behav Immun*. 2008. Vol. 22. Núm. 3. p. 279-284. 2008.
- 47-Sheng, W.S.; Hu, S.; Lamkin, A.; Peterson, P.K.; Chao, C.C. Susceptibility to immunologically mediated fatigue in C57BL/6 versus Balb/c mice. *Clin Immunol Immunopathol*. Vol. 81. Núm. 2. p. 161-167. 1996.
- 48-Soppi, E.; Varjo, P.; Eskola, J.; Laitinen, L.A. Effect of strenuous physical stress on circulating lymphocyte number and function before and after training. *J Clin Lab Immunol*. Vol. 8. Núm. 1. p.43-46. 1982.
- 49-Stupka, N.; Tarnopolski, M.A.; Yardley, N.J.; Phillips, S.M. Cellular adaptation to repeated eccentric exercise-induced muscle damage. *J Appl Physiol*. Vol. 91. Núm. 4. p. 1669-1678. 2001.
- 50-Tidball, J.G. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. Vol. 288. Núm. 2. p. R345-R353. 2005.
- 51-Tidball, J.G.; Berchenko, E.; Frenette, J. Macrophage invasion does not contribute to muscle membrane injury during inflammation. *J Leukoc Biol*. Vol. 65. Núm. 4. p. 92-98. 1999.
- 52-Tizard, I. Sickness behavior, its mechanisms and significance. *Anim Health Res Rev*. Vol. 9. Núm. 1. p. 87-99. 2008.
- 53-Toumi, H.; F'Guyer, S.; Best, T.M. The role of neutrophils in injury and repair following muscle stretch. *J Anat*. Vol. 208. Núm. 4. p. 459-470. 2006.

Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbpfex.com.br

54-Tsivitse, S.K.; Mcloughlin, T.J.; Peterson, J.M.; Mylona, E.; McGregor, S.J.; Pizza, F.X. Downhill running in rats: influence on neutrophils, macrophages, and MyoD+ cells in skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol*. Vol. 90. Núm. 5-6. p. 633-638. 2003.

55-Turnbull, A.V.; Rivier, C.L. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev*. Vol. 79. Núm. 1. p.1-71. 1999.

56-Uchiyama, S.; Tsukamoto, H.; Yoshimura, S.; Tamaki, T. Relationship between oxidative stress in muscle tissue and weight-lifting-induced muscle damage. *Pflugers Arch*. Vol. 452. Núm. 1. p. 109-116. 2006.

57-Verma, S.; Nakaoka, R.; Dohgu, S.; Banks, W.A. Release of cytokines by brain endothelial cells: A polarized response to lipopolysaccharide. *Brain Behav Immun*. Vol. 20. Núm. 5. p. 449-455. 2006.

58-Waage, A.; Brandtzaeg, P.; Halstensen, A.; Kierrulf, P.; Espevik, T. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome. *J Exp Med*. Vol. 169. Núm. 1. p. 333-338. 1989.

59-Walsh, N.P.; Gleeson, M.; Shephard, R.J.; Woods, M.G.J.A.; Bishop, N.C.; Fleshner, M.; Green, C.; Pedersen, B.K.; Hoffman-Goetz, L.; Rogers, C.J.; Northoff, H.; Abbasi, A.; Simon, P. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev*. Vol. 17. p.6-63. 2011.

Recebido para publicação 23/10/2013

Aceito em 03/01/2014