

Revisiones

EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS DO EXERCÍCIO FÍSICO EM DOENÇAS CRÔNICAS PELA MODULAÇÃO DOS RECEPTORES TOLL-LIKE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Yago Soares Fonseca^{a,*}, Calila Oliveira Alves^a, Lohana Guimarães Souza^a, Grasiely Faccin Borges^a, Ana Maria Miranda Botelho Teixeira^b

^a Universidade Federal do Sul da Bahia, Brasil.

^b Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física da Universidade de Coimbra, Portugal.

RESUMO

Objetivou-se realizar uma revisão sistemática focada na modulação da resposta inflamatória por meio da regulação da expressão dos receptores *toll like* pelo exercício físico. Realizou-se busca sistemática nas plataformas PUBMED e *Google Scholar*. Os artigos foram selecionados por meio da plataforma Raayan. Atenderam aos critérios de elegibilidade 19 estudos experimentais. Os resultados apontaram o exercício físico como modulador da resposta inflamatória, conduzindo a um estado anti-inflamatório transitório, sendo os de resistência e de longa duração aqueles com efeito direto sobre a modulação negativa do TLR. Para os aeróbicos é necessário considerar a intensidade e o tempo de intervenção.

Palavras-chave: Exercício Físico; Receptores Toll-Like; Imunomodulação; Inflamação; Revisão Sistemática.

ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF PHYSICAL EXERCISE IN CHRONIC DISEASES THROUGH TOLL-LIKE RECEPTOR MODULATION: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

The objective was to carry out a systematic review focused on the modulation of the inflammatory response through the regulation of toll-like receptor expression by physical exercise. A systematic search was carried out in the PUBMED and Google Scholar. The articles were selected through the Raayan platform. The eligibility criteria was filled by 19 experimental studies. The results pointed to exercise as a modulator of the inflammatory response, leading to a transient anti-inflammatory state, with resistance and long-term exercise being those with a direct effect on the negative modulation of the TLR. For aerobics exercises, it's necessary to consider the intensity and time of the intervention.

Keywords: Exercise; Toll-like receptor; immunomodulation; inflammation; systematic review.

EFEITOS ANTI-INFLAMATORIOS DEL EJERCICIO FÍSICO EN ENFERMEDADES CRÓNICAS MEDIANTE LA MODULACIÓN DE LOS RECEPTORES TIPO TOLL: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

RESUMEN

El objetivo fue realizar una revisión sistemática centrada en la modulación de la respuesta inflamatoria mediante la regulación de la expresión de los receptores *toll like* por el ejercicio físico. Se realizó una búsqueda sistemática en el PUBMED y Google Scholar. Los artículos fueron seleccionados a través de la plataforma Raayan. Un número de 19 estudios experimentales cumplieron con los criterios de elegibilidad. Los resultados apuntaron al ejercicio físico como modulador de la respuesta inflamatoria, conduciendo a un estado antiinflamatorio transitorio, siendo la resistencia y el ejercicio de larga duración los que inciden directamente en la modulación negativa del TLR. Para ejercicios aeróbicos, es necesario considerar la intensidad y el tiempo de intervención.

* Autor para correspondência: Yago Soares Fonseca, telefone: +55 (33) 9 88428889, Endereço: Avenida Presidente Getúlio Vargas, n.2439, Teixeira de Freitas-Bahia/Brasil, Código postal: 45990-289. yagosfos@gmail.com (Yago Soares Fonseca)

<https://doi.org/10.33155/ramd.v17i1-2.1067>

ISSN-e: 2172-5063/ © Consejería de Turismo, Cultura y Deporte de la Junta de Andalucía. Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Palabras clave: Ejercicio Físico; Receptores Toll-Like; Inmunomodulación; Inflamación; Revisión Sistemática.

INTRODUÇÃO

Os Receptores *Toll-Like* (TLR) são glicoproteínas transmembranas que funcionam como Receptores de Reconhecimento Padrão (PRRs), desempenhando importante papel na detecção e reconhecimento de patógenos microbianos, o que desencadeia a produção de proteínas e citocinas pró-inflamatórias¹. A descoberta inicial da proteína *toll* em insetos do gênero *Drosophila* em 1990 revelou seu papel na proteção contra as infecções fúngicas. Subsequentemente, a identificação de uma proteína homóloga nos seres humanos, conhecida como receptor *toll-like*, em 1997, estabeleceu a base para o estudo de seus diversos subtipos, conhecidos atualmente como TLR1 a TLR10, cada um desempenhando funções distintas na detecção de patógenos e na indução de atividade antimicrobiana pela ativação da resposta imune².

Os TLRs são expressos, predominantemente, em células do sistema imunológico, mas também estão presentes em outros tipos celulares e tecidos^{2,3,4}. Esses receptores respondem aos padrões moleculares associados a agentes patogênicos (PAMPs) e aos padrões moleculares associados a dano (DAMPs). Os PAMPs são moléculas estruturais compartilhadas por patógenos microbianos enquanto os DAMPs são sinais endógenos produzidos por células estressadas ou lesadas, que, em condições fisiológicas, são ocultadas do reconhecimento pelo sistema imune do hospedeiro⁵.

O reconhecimento de ligantes pelos TLRs ativa o fator de diferenciação mieloide 88 (MyD88) por vias dependentes independentes, resultando na ativação do fator de transcrição nuclear $\kappa\beta$ ($NF-\kappa\beta$) e subsequente produção de citocinas inflamatórias como interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP1) e interleucina 1 (IL-1). Entre essas, IL-6 e TNF-alfa estão particularmente envolvidas em processos patológicos como a resistência à insulina induzida por obesidade^{1,6}.

Evidências na literatura mostram que os TLRs podem estar envolvidos na ligação entre um estilo de vida sedentário, inflamação e comorbidades⁷. Doenças crônicas não transmissíveis, como aterosclerose, insuficiência cardíaca, *diabetes mellitus*, doenças pulmonares obstrutivas, artrite reumatoide, demência, certos tipos de câncer e doenças autoimunes maternas, frequentemente apresentam componentes inflamatórios crônicos de baixo grau em suas patogêneses^{3,8,9}. Similarmente, a inatividade física parece desempenhar papel fundamental no desenvolvimento de um estado de inflamação sistêmica. Em contrapartida, a prática regular de atividade física demonstra efeitos anti-inflamatórios significativos, exercendo um efeito protetor contra doenças crônicas que estão associadas à inflamação¹⁰, melhorando substancialmente a sinalização da insulina e a captação de glicose, além de reduzir estados inflamatórios sobrepostos a resistência à insulina e à obesidade¹¹.

Os efeitos anti-inflamatórios induzidos pelo exercício físico podem ser explicados, principalmente, pela diminuição da expressão dos TLRs na superfície das células imunes inatas¹², pela tolerância dos TLRs devido à baixa exposição à ligantes exógenos¹³, e pela eliminação dos TLRs da superfície de células imunes inatas após a atividade física⁷. Além disso, ocorre modulação da expressão gênica¹⁴ e mudanças na microbiota intestinal que reduzem a endotoxemia associada a obesidade e aumentam a diversidade microbiana¹⁵. Por fim, a modulação de miRNAs de genes envolvidos em processos como apoptose, função imunológica, tráfego de proteínas de membrana e regulação da transcrição também contribui para esses efeitos¹⁶.

A elevação crônica de biomarcadores inflamatórios está associada a patologias crônicas, como doenças cardiovasculares e diabetes, independentemente do peso corporal¹⁷. Há evidências de que a redução da expressão dos TLRs induzida por exercícios físicos pode ser explicada por mudanças no fenótipo dos monócitos¹⁸. Similarmente, essa interação entre atividade física e sinalização dos TLRs parece depender das características do exercício.

A complexidade das interações entre atividade física, sinalização dos TLRs e saúde metabólica sugere a necessidade de estudos mais aprofundados para elucidar completamente esses mecanismos^{8,10}. Uma revisão crítica da literatura revelou a heterogeneidade nos estudos existentes, destacando a necessidade de pesquisas que controlem variáveis fenotípicas, populações celulares específicas e métodos analíticos dos TLRs. Esses estudos devem explorar comparativamente a influência de diferentes modalidades, durações e intensidades de exercícios para preencher as lacunas científicas atuais¹⁰.

Portanto, o presente estudo propõe-se a realizar uma revisão sistemática focada na modulação da resposta inflamatória por meio da regulação da expressão dos receptores *toll like* pelo exercício físico, incluindo uma análise secundária dos dados patológicos relacionados à inflamação e sua interação com o sedentarismo. Essa abordagem integrada visa fornecer percepções para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e preventivas mais eficazes contra doenças associadas à inflamação crônica.

METODOLOGIA

Esta revisão sistemática foi conduzida conforme as diretrizes dos Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises - PRISMA 2020²⁰. O protocolo da pesquisa foi registrado no PROSPERO (disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) sob o número de registro CRD42022335903.

Fontes de informação e estratégia de pesquisa

A busca por estudos relevantes sobre o tema foi conduzida nas plataformas PUBMED e Google Scholar entre setembro e dezembro de 2021. Utilizaram-se Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Heading* (MeSH) unidos pelo operador booleano AND. Adotaram-se as seguintes estratégias de combinação de descritores para cada base de dados: PUBMED: 1) "(TLR) AND (*exercise*)" e 2) "(TLR) AND (*athletes*)"; Google Scholar: 1) "(TLR-4) AND (TLR-2) AND (*exercise*)" e 2) "(TLR) AND (*human*)".

Critérios de elegibilidade

O tema escolhido teve como foco os impactos das diferentes modalidades de atividade física na modulação da resposta inflamatória, especialmente na regulação da expressão dos TLRs, além do controle de doenças crônicas e metabólicas. Elegeram-se trabalhos publicados entre os anos 2011 a 2021, a fim de assegurar que a revisão reflita o estado atual da pesquisa e da prática clínica, haja vista que as áreas associadas são campos de rápida evolução devido aos notáveis avanços tecnológicos. Incluíram-se estudos experimentais, realizados exclusivamente com seres humanos, publicados na íntegra em revistas científicas em inglês, com pontuação mínima de 3 na Escala Jadad²⁰. Não houve restrições quanto ao tipo, modalidade, carga ou intensidade dos exercícios físicos. Não foram preestabelecidos critérios de idade, gênero ou estado de saúde dos sujeitos. Excluíram-se revisões sistemáticas, editoriais, propostas de projetos, cartas ao

editor, estudos realizados com animais e estudos com informações insuficientes.

Processo de seleção e coleta de dados

Os estudos foram exportados para a plataforma de automação Raayan²¹ (disponível em: <http://rayyan.qcri.org>) e duplicatas foram excluídas. Um pesquisador independente (YSF) realizou a triagem inicial dos estudos por meio da leitura dos títulos e resumos. Posteriormente, pesquisadores autônomos (YSF e COA) revisaram detalhadamente os textos completos. Os artigos eleitos foram sistematizados em um banco de dados utilizando o software Microsoft Excel®, contemplando variáveis como identificação do manuscrito, desenho do estudo, amostra populacional, método de coleta do material, método de extração dos TLRs, tipos de receptores analisados, modalidade do exercício físico (incluindo duração e descrição), objetivo geral do estudo e principais resultados relacionados aos TLRs.

Avaliação da qualidade dos estudos

A qualidade dos estudos e o risco de viés foram avaliados utilizando a Escala Jadad²⁰, que atribui uma pontuação de 1 a 5 pontos. A avaliação incluiu os seguintes critérios: a) O estudo foi descrito como randomizado? b) A randomização foi descrita e é adequada? c) Houve comparações e resultados? d) As comparações e resultados foram descritos e são adequados? e) Foram descritas perdas e exclusões? Discordâncias entre os pesquisados em relação à inclusão de estudos e quaisquer ambiguidades na extração dos dados, qualidade e avaliação de viés foram discutidas por uma equipe ampla (YSF, GFB, COA, LGS). Como medidas de efeito para os receptores *toll like* observou-se a expressão de proteínas ou mRNA dos receptores nas células e marcadores celulares.

Síntese dos resultados

Os dados extraídos dos estudos incluídos foram organizados e apresentados em duas tabelas. A primeira compreendeu informações gerais sobre as características dos estudos: 1) Nome do primeiro autor e ano de publicação; 2) Tipo de estudo; 3) Amostra populacional e doença (se existente); 4) Coleta do material (sangue venoso ou biópsia de tecido); 5) Método de extração utilizado para analisar os TLRs e 6) Pontuação na escala Jadad. A segunda tabela contemplou os principais resultados dos estudos: 1) Nome do primeiro autor e ano; 2) TLRs analisados; 3) Tipo de exercício, tempo de intervenção e sessões; 4) Descrição do exercício e 5) Desfechos relacionados ao/s TLR/s.

RESULTADOS

Foram localizados 17.869 artigos publicados. Após a triagem inicial e aplicação de filtros, um total de 30 artigos foram selecionados e 19 atenderam aos critérios de elegibilidade para compor esta revisão. Após a exclusão final de um estudo, 18 trabalhos foram selecionados para a análise final (Figura 1).

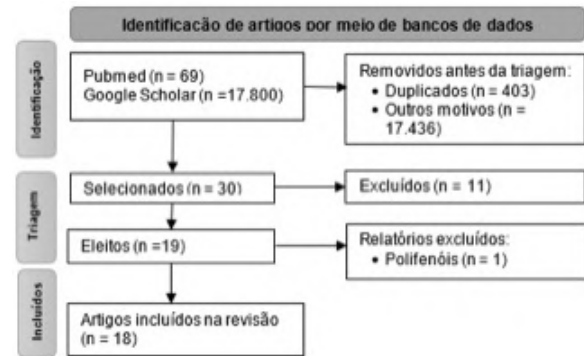


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos

Fonte: Autores (2022)

Todos os artigos selecionados foram publicados ao longo dos anos 2011 a 2021, sendo o mais antigo de 2012 e os mais recentes de 2020. As publicações incluíram 574 sujeitos, dos quais 215 eram do gênero masculino, 250 do gênero feminino e os demais de ambos os gêneros, com idades que variaram de 25-78 anos. Em três estudos, as quantidades de cada gênero entre os 83 participantes não foram contabilizadas e em um trabalho com 36 participantes não especificou-se o gênero.

Os estudos incluídos foram realizados com participantes em diferentes condições de saúde (tabela 1): indivíduos saudáveis (n=9), pessoas com esclerose múltipla (n=2), com pré-diabetes (n=1), com diabetes tipo 2 e normoglicêmicos (n=1), com obesidade, com obesidade e diabetes tipo 2 e magros (n=1), com obesidade e sedentarismo sem comorbidades (n=1), indivíduos em recuperação cirúrgica (n=1), em recuperação de fratura de quadril (n=1) e com queixa principal de dor lombar (n=1).

Os desenhos dos estudos incluíram ensaios clínicos randomizados (n=8), ensaios clínicos não randomizados (n=9) e estudo experimental não randomizado (n=1). As intervenções foram realizadas com um grupo controle e um grupo de treinamento (n=9), apenas com grupos de treinamento, variando as intervenções dentro desse mesmo grupo (n=8), e um estudo avaliou intervenções dentro de um único grupo de treinamento (n=1).

Nos estudos que utilizaram material celular sanguíneo de origem venosa para análise (n=16), estes foram obtidos das veias antecubitais, braquiocéfálicas ou não especificadas. Os participantes deveriam estar em jejum antes, imediatamente após e horas após os protocolos de exercícios ou apenas horas após. Os métodos de extração dos TLRs em cada estudo incluíram citometria de fluxo (n=6), *western blotting* (n=4), *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) (n=1), *Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) (n=3) e associação de RT-PCR e *western blotting* (n=1).

Para os estudos que utilizaram material celular muscular biopsiado (n=2), em um as amostras foram coletadas do músculo vasto lateral 2-3 dias antes e 2-3 dias após o protocolo de treinamento, sendo os TLRs analisados por meio da combinação das técnicas de RT-PCR e *western blotting*. No outro estudo, o local da coleta não foi especificado, mas os participantes também deveriam estar em jejum no momento da coleta e os TLRs foram analisados por RT-PCR.

Protocolos de exercícios e receptores Toll-like analisados

A tabela 2 descreve as características gerais dos protocolos de treinamento e os principais resultados dos receptores *toll-like* (TLRs). A maioria dos protocolos de treinamento teve duração contínua de 2 a 12 semanas. O treinamento de arte marcial Kendo durou 6 dias, enquanto os de *High Intensity Interval Training* (HIIT) consistiram em uma única sessão de treinamento, após um protocolo

Tabela 1. Características gerais dos participantes, métodos de coleta e extração, e análise do risco viés.

Referência	Tipo de estudo	Amostra	Coleta	Método de extração	Escala Jadad
Deckx N <i>et al.</i> , 2016 ²²	ECR	Pacientes com esclerose múltipla AI:67; AF:45 GC: (n=16), 6♀/10♂, 50 ± 3 anos de idade GT:(n=29), 16♀/13♂, 47 ± 2 anos de idade	Coleta de sangue em pacientes em jejum por 8h e abstinência de exercício por 48h	Citometria de fluxo	5
Robinson E <i>et al.</i> , 2015 ¹³	ECR	Pessoas com pré-diabetes AI: 39; AF: 38 GT1:(n=20), 17♀/3♂, 52 ± 10 anos de idade GT2:(n=18), 14♀/4♂, 52 ± 10 anos de idade	Coleta de sangue venoso em pacientes em jejum após 48-72h do treinamento	Citometria de fluxo	5
Shimizu K <i>et al.</i> , 2015 ²³	ECR	Atletas de Kendô com suplementação de CoQ10 (GT) e com uso de placebo (GC) AI e F: 18 GC:(n=9), 9♂, 20,4 ± 1 anos de idade GI:(n=9), 9♂, 19,7 ± 0,9 anos de idade	Coleta de sangue venoso 14 dias antes do treino, nos dias 1, 3 e 5 de treino e dia 7 pós-treino	Citometria de fluxo	5
Rodriguez-Miguel P <i>et al.</i> , 2015 ²⁴	ECR	Pacientes saudáveis AI e F: 28 GC:(n=12), ♀♂, 70 ± 0,9 anos de idade GI:(n=16), ♀♂, 71 ± 1,5 anos de idade	Coleta de sangue da veia braquiocefálica com pacientes em jejum, 5-6 pré e pós treino	Western blotting	5
Mejias-Peña Y <i>et al.</i> , 2016 ²⁵	ECR	Pessoas idosas e jovens saudáveis AI e F: 29 GC:(n=13), ♀♂, 70 ± 0,9 anos de idade GI:(n=16), ♀♂, 69,6 ± 1 anos de idade	Coleta de sangue da veia braquiocefálica, com pacientes em 12h de jejum, 5-6 dias pré e pós treino	Western blotting	5
Rodriguez-Miguel P <i>et al.</i> , 2014 ²⁶	ECR	Pessoas idosas saudáveis AI e F: 26 GC:(n=10), ♀♂, 70 ± 0,9 anos de idade GI:(n=16), ♀♂, 69,1 ± 1,1 anos de idade	Coleta de sangue da veia braquiocefálica, com pacientes em 12h de jejum, 5-6 dias pré e pós treino	Western blotting	5
Durrer C <i>et al.</i> , 2017 ²⁷	ECNR	Pessoas com diabetes e normoglicêmicos (controle) AI e F: 19 GC:(n=09), 4♀/5♂, 55,8 ± 9 anos de idade GT: (n=10), 5♀/5♂, 57,9 ± 5,4 anos de idade	Coleta de sangue venoso da veia antecubital, imediatamente após e 1h pós treino	Citometria de fluxo	3
Prestes J <i>et al.</i> , 2015 ²⁸	ECNR	Pacientes saudáveis AI: 72 e AF: 49 GC:(n=10), 10♀, 66,9 ± 7,5 anos de idade GT1:(n=20), 20♀, 69,2 ± 6,0 anos de idade GT2: (n=19), 19♀, 65,5 ± 4,7 anos de idade	Coleta de sangue venoso da veia antecubital, após jejum noturno e após o treinamento	ELISA	3
Deckx N <i>et al.</i> , 2015 ²⁹	ECNR	Pacientes com esclerose múltipla AI e F: 31 GC:(n=09), 4♀/5♂, 46 ± 3,0 anos de idade GT1:(n=22), 12♀/10♂, 46 ± 2,0 anos de idade	Coleta de sangue venoso antes da sessão de exercício, imediatamente após a sessão e 2 horas após.	Citometria de fluxo	3
Reyna SM <i>et al.</i> , 2013 ³⁰	ECNR	Pessoas magras (GT1), com obesidade (GT2) e com obesidade e diabetes tipo 2 (GT3) AI e F: 36 GT1:(n=17), 39 ± 2,0 anos de idade GT2:(n=08), 40 ± 3,0 anos de idade GT3: (n=11), 50 ± 3,0 anos de idade	Coleta de sangue imediatamente antes e ao final das pinças de insulina pré e pós- exercício para isolamento de PBMCs	Western blotting	3
Child M <i>et al.</i> , 2013 ³¹	Estudo experimental não randomizado	Pacientes sedentários com IMC > 25kg/m ² AI e F: 11 GT:(n=11), 11♂, 24,0 ± 5,0 anos de idade	O sangue venoso foi coletado 48h antes do treinamento e após a última sessão.	Citometria de fluxo	3
Wu Y <i>et al.</i> , 2020 ³²	ECR	Pacientes idosos em recuperação cirúrgica AI: 75; AF:66 GT1:(n=23), 11♀/12♂, 77,6 ± 2,7 anos de idade GT2: (n=22), 11♀/11♂, 78,4 ± 4,1 anos de idade GT3:(n=21), 10♀/11♂, 77 ± 2,2 anos de idade	Biópsia do músculo esquelético em pacientes em jejum por 10h	RT-PCR e Western blotting	5
Antunes BM <i>et al.</i> , 2020 ³³	ECNR	Pacientes saudáveis AI e F: 50 GT1:(n=28), 28♂, 28,8 ± 5,6 anos de idade GT2:(n=22), 22♂, 25,8 ± 5,7 anos de idade	Coleta de sangue da veia antecubital, 1,5h após refeição e antes do treinamento	RT-PCR	3
Neubauer <i>et al.</i> , 2013 ³⁴	ECNR	Pacientes saudáveis treinados em resistência AI e F: 08 GT1:(n=08), 08♂, 25,0 ± 4,1 anos de idade	Coleta de sangue da veia antecubital, realizada 1 semana antes do exercício experimental (EXTRI) (pré-EXTRI; linha de base) e 3, 48 e 96h depois (pós- EXTRI).	RT-PCR	3
Nickel T <i>et al.</i> , 2012 ³⁵	ECNR	Pacientes saudáveis: Elite (GT1), magros não elite (GT2), pessoas com obesidade não elite (GT3) AI:60 e AF: 47 GT1:(n=16), 16♂, 40,0 ± 7,0 anos de idade GT2:(n=16), 16♂, 40,0 ± 6,0 anos de idade GT3:(n=16), 15♂, 40,0 ± 6,0 anos de idade	Coleta de sangue realizada em jejum 5-7 dias pré maratona e imediatamente após a maratona.	RT-PCR e Western blotting	3
McKenzie AI <i>et al.</i> , 2017 ⁵	ECNR	Pacientes em recuperação de fratura de quadril (GT1), pacientes saudáveis (GT2) AI e F: 15 GT1: (n=7), 4♀/3♂, 78,4 ± 13,3 anos de idade GT2: (n=8), 4♀/4♂, 76,4 ± 4,8 anos de idade	Biópsias musculares (~40 mg) foram obtidas do vasto lateral (VL) do membro cirúrgico por técnica asséptica. Realizado 2-3 antes da intervenção e 2- 3 dias após a 36 ^a sessão de exercício.	RT-PCR	3
Cheng Y-Y <i>et al.</i> , 2015 ³⁶	ECNR	Pacientes com dor lombar AI e F: 30 GT:(n=30), 15♀/15♂, 45,0 ± 3,25 anos de idade	O sangue venoso foi coletado de pacientes com dor lombar antes e após o programa de exercícios	RT-PCR	3
Soltani N <i>et al.</i> , 2020 ³⁷	ECR	Participantes obesos e sedentários mas saudáveis AI:57 AF:26 GC: (n=13), 13♀, 21,3 ± 1,37 anos GT: (n=13), 13♀, 20,7 ± 1,54 anos	O sangue venoso foi coletado da veia antecubital com participantes em 12h de jejum 5 dias antes do treinamento e 48h após o treinamento	RT-PCR	5

ECR: Ensaio Clínica Randomizado; ECNR: Ensaio Clínico Não Randomizado; AI: Amostra inicial; AF: Amostra final; GC: Grupo controle; GT: Grupo de treinamento; RT-PCR: *Reverse transcription polymerase chain reaction*; ELISA: *Enzyme Linked Immunono Sorbent Assay*.

de familiarização de 12 semanas. Para os maratonistas, o exercício envolveu uma corrida de maratona, exigindo experiência prévia em pelo menos meia maratona.

Quanto ao tipo de exercício, os estudos trouxeram protocolos de endurance/resistência (n=8), aeróbicos (n=6), arte marcial Kendo (n=1), corrida/maratona (n=1), exercícios em plataforma de vibração (n=1) e fortalecimento muscular (n=1). Em termos de intensidade, a maioria dos protocolos baseou-se em repetição máxima (RM), potência máxima (PT) ou VO₂ máximo. O treinamento de Kendo seguiu rotinas diárias, diferenciando grupos que receberam suplementação de CoQ10 e placebos. Para os maratonistas, a intensidade foi definida pela corrida de 44km/semana para participantes não elite com obesidade e magros, e 55km/semana para atletas de elite, ao longo de 10 semanas.

Os protocolos de exercício frequentemente começaram com um aquecimento de 5 minutos em cicloergômetro. As intervenções incluíram levantamento de carga até a repetição máxima, ciclismo, corrida, exercícios de equilíbrio e mobilidade, fortalecimento muscular, e diferentes formas de periodização como linear e ondulante, além do HIIT.

Os TLRs predominantemente analisados foram o TLR-2 e o TLR-4, com três estudos também investigando o TLR-7. Estes receptores foram estudados em várias células, incluindo células mononucleares do sangue periférico (PBMC), cCD e pCD, monócitos CD14+ e CD15, monócitos CD14, neutrófilos, células musculares, e em células do sangue periférico para análise de expressão de mRNA.

Resultados relacionados aos receptores toll-like

Exercícios de resistência

Estudos em longo prazo (8-12 semanas) demonstraram modulação da resposta inflamatória através da regulação negativa da expressão dos TLRs e redução de mediadores inflamatórios em pacientes jovens, pessoas idosas saudáveis, em recuperação cirúrgica e aqueles com comorbidades como esclerose múltipla. Em contraste, outros estudos não observaram alterações específicas na expressão de TLRs, mas constataram diminuição das vias de sinalização inflamatórias como MyD88 e TAK1, reforçando o efeito anti-inflamatório do exercício físico.

Exercícios aeróbicos

Pesquisas destacaram a importância do tempo e da intensidade nos exercícios aeróbicos para a regulação negativa da expressão dos TLRs, observando-se melhor modulação anti-inflamatória com maior intensidade e número de sessões. O estado inflamatório e a aptidão física prévia dos indivíduos também foram considerados.

Estudos feitos com indivíduos que já possuíam algum distúrbio metabólico como *Diabetes mellitus* e obesidade, foi constatada uma regulação positiva da expressão dos TLRs e na expressão de marcadores celulares inflamatórios. Outro estudo feito com jovens que realizaram duas sessões de exercícios aeróbicos em intensidades alta e baixa com intervalo de 48 horas, relatou que o estado de aptidão física modulou a resposta inflamatória, sendo o grupo que realizou a modalidade na intensidade alta teve maior aumento na expressão de TLR-4.

Outros protocolos de exercício

Protocolos envolvendo exercícios de fortalecimento muscular, corrida de maratona, plataforma de vibração e a arte marcial Kendo com suplementação de CoQ10 mostraram redução na expressão de TLRs e mRNA associado. A intensidade e a duração do exercício foram cruciais para a modulação negativa da resposta inflamatória, e interrupções nos exercícios resultaram em aumento na expressão de marcadores inflamatórios ao longo do tempo. Estudos específicos

relataram que exercícios de fortalecimento para pacientes com dor lombar inespecífica e a prática de Kendo com CoQ10 reduziram vias de sinalização inflamatórias, suprimindo TLR-4 e a secreção de citocinas pró-inflamatórias.

DISCUSSÃO

Os achados presentes nesta revisão destacaram que diferentes modalidades de exercícios físicos induzem a uma modulação da resposta inflamatória frente a diminuição da expressão dos TLRs, mRNA dos TLRs e das vias de sinalização inflamatórias.

Resposta anti-inflamatória do exercício físico de resistência

A redução e a modulação da resposta inflamatória foram desfechos frequentes nos estudos que investigaram protocolos de longa duração e exercícios de resistência. Esse efeito esperado é atribuído ao fato de que essa forma de exercício geralmente resulta em níveis diminuídos ou não alterados dos TLRs, suas vias associadas e citocinas¹⁰. O estresse físico influencia o sistema imunológico por meio de vias neuroendócrinas que regulam o número, funcionamento, tráfego e atividade das células imunes³⁸.

O efeito anti-inflamatório do exercício físico é relevante para o controle de doenças inflamatórias crônicas, atenuando a sinalização das vias inflamatórias e reduzindo a estimulação de estados inflamatórios. Dois estudos realizados com pessoas com esclerose múltipla relataram diminuição da expressão do TLR-4 e 7 frente aos ligantes utilizados, após intervenções de 12 semanas e uma única sessão de exercícios, respectivamente, associadas à redução de mediadores inflamatórios^{22,29}.

Em pessoas idosas, espera-se que a sinalização dos TLRs muscular também diminuam após treinamento físico, embora estudos tenham mostrado resultados contraditórios em relação à modulação da resposta inflamatória. Um estudo com idosas não observou redução na expressão de TLR-4 após 16 semanas de treinamento de resistência com periodização linear e ondulante²⁸, enquanto outro com pessoas idosas saudáveis mostrou significativa diminuição de TLR-2 em um programa de 8 semanas em plataforma de vibração²⁴. Em um programa de 12 semanas com pessoas idosas em recuperação cirúrgica, exercícios de resistência e combinação de resistência com aeróbicos reduziram a expressão do TLR mRNA em células do músculo esquelético, resultando em regulação negativa das vias inflamatórias MyD88 e TAK1³².

Modulação da resposta inflamatória em indivíduos já treinados

Um dos mecanismos propostos subjacentes aos efeitos anti-inflamatórios do exercício é a redução na ativação e expressão dos TLRs em células imunes inatas⁷. Em indivíduos já treinados, sugere-se que o exercício físico auxilia na prevenção de uma resposta inflamatória extenuante, pois o estresse ou a lesão celular desencadeia uma resposta inflamatória frente a sinais endógenos de perigo, conhecidos como Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs)³⁹. Dessa forma a exposição a doses de ligantes endógenos, como a proteína HSP70, podem aumentar durante e após o exercício físico, induzindo a uma hiporesponsividade do organismo e posterior redução na expressão de citocinas pró-inflamatórias¹³.

Em apoio a esta hipótese, participantes de um estudo foram submetidos a um treinamento regular de resistência (incluindo ciclismo e corrida) por pelo menos um ano, seguido por um programa de 6 semanas preparatório para uma intervenção. Durante esta intervenção, foi induzido dano muscular para provocar estresse muscular e sistêmico significativo. Observou-se uma regulação positiva do mRNA de TLR-2 e TLR-4 em neutrófilos três horas após a intervenção, retornando aos níveis basais após 48 e 96 horas,

Tabela 2. Características gerais dos protocolos de treinamento e os principais resultados dos receptores *toll-like*.

Referência	Receptores analisados	Exercícios/ tempo/ sessões	Descrição da intervenção	Resultados relacionados ao TLR
Deckx N <i>et al.</i> , 2016 ²²	TLR-4; TLR-7 de cCD e pCD	Treinamento de endurance /12 sem/ 30 sessões	de Cardio (ciclismo, caminhada ou esteira): 1x6min/ sessão - 3x10min/sessão Treinamento unilateral de resistência de MMII: 1x10 - 4x15 séries com carga máxima	↓TLR mediante ligantes LPS e IFN- γ
Robinson E <i>et al.</i> , 2015 ¹³	TLR-2 e TLR-4 em monócitos CD14+ e CD15	Exercícios de HIIT/ 2sem/10 sessões	HIIT: 4 x1min - 10 x1min 85- 90%PT, 1min recup. a 20%PT MICT: 20-50min com 32.5%PT Wpeak	↓TLR-4 em monócitos CD14+ e CD15 Sem alterações para TLR-2 em monócitos e neutrófilos
Shimizu K <i>et al.</i> , 2015 ²³	TLR-4 em monócitos CD14	Kendo/6dias/12 sessões	Treinamento de Kendo: manhã (2h30min), tarde (3h)	↑TLR-4/CD14 frente ao Kendo ↓ TLR-4/CD14 frente à suplementação de CoQ10
Rodriguez-Miguel P <i>et al.</i> , 2015 ²⁴	TLR-2; TLR-4 em PBMCs	Plataforma de vibração/ 8 sem/16 sessões	Exercícios estáticos ou dinâmicos: meio agachamento 120-130°, agachamento profundo 90°, agachamento de apoio largo 120-130°, 1-2 repetições por 30-45 seg, com duração de 2,5 - 5 min	↓TLR-4 e TLR-2 frente às vias de sinalização MyD88 e TRIF
Mejías-Peña Y <i>et al.</i> , 2016 ²⁵	TLR-2; TLR-4 em PBMCs	Exercícios aeróbicos/ 8sem/ 16 sessões	Cicloergômetro: 25-30 min com 70-75% da FC máx, com progressão máx dos esforços por 1 min com 90-95% da FC máx	Sem alterações de expressão para TLR-4 e TLR-2
Rodriguez-Miguel P <i>et al.</i> , 2014 ²⁶	TLR-2; TLR-4 em PBMCs	Treinamento de resistência /8sem/ 16 sessões	Exercícios de leg press, bíceps curl e pec deck: 3x8(1ªsem), 3x10(2ªsem), e 3x12(3ªsem) a 60% de 1RM, 3x8(4ªsem), 3x10(5ªsem), e 3x12(6ªsem) a 70% de 1RM; e 3x8(7ªsem) e 3x10(8ªsem) a 80% de 1RM.	↓TLR-4 e TLR-2 frente às vias de sinalização MyD88 e TRIF
Durrer C <i>et al.</i> , 2017 ²⁷	TLR-2 e TLR-4 em monócitos e neutrófilos	Exercícios de HIIT/1 sessão	HIIT: 7x1min até 85% PT com 1 min de descanso 15% PT	↓TLR-2 em monócitos ↑TLR-4 em monócitos de pacientes com DM2 Não houve efeitos em neutrófilos
Prestes J <i>et al.</i> , 2015 ²⁸	TLR-4 em monócitos	Treinamento de resistência/ 16sem/ 32 sessões	Determinação de força máx: 1RM supino reto, 32 leg press 45° e rosca direta Programa LP e UP: 3x12-14RM (1-4ªsem), 3x10-12 RM (5-8ªsem), 8-10RM(9ª-12ªsem) e 3x 6-8 RM (13-16ªsem). Intervalos entre RM 60, 80, 100 e 120s, respectivamente.	Não houve diferenças significativas entre grupos e medidas pré-teste versus pós-teste para TLR-4. IC 95%, citocinas TLR-4 ng/mL, GC (pré):9,54, GC (pós):9,56; GT1(pré):7,80, GT1 (pós):7,21; GT2 (pré):6,69, GT2 (pós):6,24.
Deckx N <i>et al.</i> , 2015 ²⁹	TLR-4; TLR-7 de cCD e pCD	Exercício de resistência de intensidade moderada a alta / 1 sessão	Cicloergômetro: 15min + treinamento de força unilateral de perna e bilateral de braço, 3x10 séries a 70% de 1RM.	↓ responsividade de TLR mediante ligantes LPS e IFN- γ e IQ.
Reyna SM <i>et al.</i> , 2013 ³⁰	TLR-4 de PBMCs	Exercícios aeróbicos/ 15 dias/15 sessões	Cicloergômetro: 40 min por dia, com 4 x 10min a 70% VO ₂ máx e 2 min a 90% VO ₂ máx	Melhorou a sensibilidade à insulina mas não foi associado a alterações no conteúdo de proteína TLR2 ↑ conteúdo da proteína de TLR-4 em PBMCs de pessoas com obesidade com DM2 e obesos em relação aos magros.
Child M <i>et al.</i> , 2013 ³¹	TLR-2 e TLR-4 de CD14 em monócitos	Exercícios de HIIT/ 2sem/ 6 sessões	Ciclismo: 6 x 10 min com intervalos de 4 min a 85%VO ₂ máx	↑TLR-4 em CD14+, CD14+/CD16 e CD14+/CD16++ de monócitos. Não houve diferença significativa na expressão de TLR2 antes e após o programa de treinamento
Wu Y <i>et al.</i> , 2020 ³²	TLR-2 mRNA e TLR-4 mRNA de tecido muscular	Exercício de resistência crônica (RC) + Exercício aeróbico (EA) + combinação entre os dois (RC+EA) / 12 sem/ 12 sessões; EA:36 sessões	RC: 6 exercícios de fortalecimento para MMII, exercícios de equilíbrio/mobilidade (3h) e treinamento em ergômetro (5 min) EA: bicicleta ergométrica, 3 sessões de 20 min/sem(1-4ª sem) a 65% VO ₂ máx, com aumento de intensidade e duração (4-8ª sem), 4 sessões de 45 min/sem (8-12ª sem) a 80% VO ₂ máx.	↓TLR mRNA mediante marcadores MYD88 e TAK1 pós RC e RC+AC Sem alterações na expressão para AC
Antunes BM <i>et al.</i> , 2020 ³³	TLR-4 mRNA de monócitos	Exercício aeróbico/ 2 sessões	Cicloergômetro- 1ª sessão: intensidade baixa < 60% VO ₂ máx - 90% do limiar aeróbio, até a exaustão ou até 60 min. 2ª sessão: alta >90% VO ₂ máx - ponto médio entre o limiar anaeróbico e a PT, até a exaustão ou até 60 min.	↑TLR mRNA em indivíduos com VO ₂ máx elevada
Neubauer R <i>et al.</i> , 2013 ³⁴	TLR-4 mRNA de neutrófilos	Exercícios de resistência/ 2 horas	Indução ao dano muscular prévio. Ciclismo: 1h, contínuo em ergômetro a 105% da potência de saída, por meio de um teste de exercício incremental, imediatamente seguido por 1h de corrida contínua em esteira (10 km/h).	↑TLR-4 mRNA após 3h com normalização após 48h
Nickel T <i>et al.</i> , 2012 ³⁵	TLR-2, TLR-4 e TLR-7 mRNA de PBMCs	Corrida de maratona / 10 semanas	Corrida de maratona (263 min para pessoas com obesidade não elite, 235 min magros não elite e 217 min elite).	Não foram encontradas alterações para TLR-2 mRNA em resposta à maratona ou após 24h ↓TLR-4 mRNA em magros não elite após a maratona ↓TLR-7 mRNA em todos os grupos pós maratona ↑TLR mRNA após 24h para todos os grupos

indicando uma contra-regulação da resposta inflamatória induzida pelo exercício físico³⁴.

Outro estudo avaliou a modulação da expressão dos TLR-2, TLR-4 e TLR-7 em maratonistas. Não foram observadas alterações na expressão de TLR-2 em nenhum dos grupos (elite, não elite magro e não elite com obesidade). Para TLR-4, houve uma expressão negativa apenas no grupo não elite magro, e para TLR-7, houve uma expressão negativa em todos os grupos. Entretanto, 24 horas após a maratona, houve uma modulação positiva de TLR-4 e TLR-7 em relação aos níveis basais para todos os grupos³⁵.

Modulação da resposta inflamatória em pessoas com diabetes e com obesidade por exercícios aeróbicos

O tipo de exercício e as condições patológicas que afetam o estado inflamatório podem induzir diferentes regulações nos TLRs. Distúrbios inflamatórios frequentemente resultam em uma regulação positiva dos TLRs. Obesidade e diabetes tipo 2 estão associados a um estado pró-inflamatório em nível celular e molecular, sendo o TLR-2 e o TLR-4 os principais receptores envolvidos em doenças crônicas com inflamação exacerbada²⁶.

Estudos com jovens com Índice de Massa Corporal (IMC) elevado (>25 kg/cm²)³¹, pessoas com diabetes tipo 2²⁷, com obesidade e diabetes tipo 2 e com obesidade sem diabetes³⁰ mostraram que protocolos de exercícios aeróbicos resultaram em uma modulação positiva na expressão de TLR-2 e TLR-4 em diferentes tipos de monócitos (CD14+, CD14++/CD16+, CD14+/CD16++, CD16+) e células mononucleares do sangue periférico (PBMCs). Foi encontrada uma correlação positiva entre a expressão de TLR-2 e TLR-4, MyD88 e o IMC, sugerindo que a modulação dos TLRs está associada à expressão de citocinas pró-inflamatórias em indivíduos com obesidade⁶. Além disso, as vias inflamatórias são fatores cruciais na indução da resistência à insulina⁴⁰.

A ação anti-inflamatória do exercício físico é gradual e depende da duração e intensidade da sessão de exercício. Em um estudo realizado com pessoas com pré-diabetes de 10 semanas, o protocolo de exercícios de HIIT e *Moderate Intensity Continuous Training* (MICT) reduziram a expressão de receptores TLR-4 em monócitos CD14+ e a redução de receptores TLR-2 em relação ao tempo de treinamento¹³.

Portanto, o tipo de exercício realizado e o estado inflamatório do indivíduo são parâmetros críticos na avaliação da modulação dos TLRs. Em um estudo com pessoas com diabetes tipo 2, foi observada uma diminuição específica de TLR-2 em monócitos CD16+ e monócitos clássicos, com uma modulação positiva de TLR-4 após 12 semanas de intervenção, incluindo ciclismo e HIIT como sessões de familiarização²⁷.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados dos estudos presentes nesta revisão, fica evidente que o exercício físico desempenha um papel significativo na modulação da resposta inflamatória mediada pelos TLRs. Este efeito é multifacetado, influenciando diversas vias de sinalização e transcrição molecular. Exercícios de diferentes intensidades e tipos mostraram capacidade de reduzir a expressão de TLRs pró-inflamatórios, como TLR-2 e TLR-4, especialmente em células mononucleares do sangue periférico e monócitos, além de melhorar a sensibilidade à insulina. Esta modulação é crucial, especialmente em condições patológicas como diabetes tipo 2 e obesidade, onde há uma inflamação crônica associada à atividade aumentada dos TLRs e um quadro significativo de resistência insulínica.

A resposta dos TLRs parece ser sensível ao tipo específico de exercício e à intensidade. Os exercícios de resistência de longa duração demonstram um impacto direto na modulação negativa dos TLRs. Já para os exercícios aeróbicos, como HIIT e MICT, a intensidade e a duração da intervenção desempenham papéis distintos na eficácia da modulação inflamatória.

Além dos aspectos relacionados aos tipos de exercício, a condição de saúde prévia do indivíduo e a presença de doenças crônicas inflamatórias são variáveis cruciais a serem consideradas. Estes elementos podem influenciar significativamente a resposta do sistema imunológico ao exercício físico, potencializando ou atenuando seus efeitos anti-inflamatórios. Em particular, a prática regular de exercícios físicos mostra-se eficaz no manejo de condições inflamatórias crônicas e na melhoria da saúde metabólica, sendo uma estratégia terapêutica promissora.

Apesar da heterogeneidade metodológica observada nos estudos revisados, os benefícios anti-inflamatórios da prática regular de exercícios físicos são indiscutíveis. Estes resultados não apenas corroboram a importância da atividade física na saúde geral, mas também destacam seu potencial terapêutico na gestão de condições inflamatórias crônicas. Portanto, incentivar a prática de exercícios físicos de forma personalizada e adaptada às condições individuais pode representar uma estratégia eficaz na promoção da saúde e no controle da inflamação, abrindo caminho para novas abordagens no manejo de doenças inflamatórias crônicas e condições metabólicas associadas.

No entanto, mais estudos são necessários para compreender completamente os mecanismos moleculares envolvidos e como diferentes protocolos de exercício podem ser otimizados para modular eficazmente a resposta inflamatória em diferentes populações e condições de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*. maio de 2010;11(5):373–84. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ni.1863>
2. Bowie AG. Translational Mini-Review Series on Toll-like Receptors: Recent advances in understanding the role of Toll-like receptors in anti-viral immunity. *Clinical and Experimental Immunology*. 1º de fevereiro de 2007;147(2):217–26. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03301.x>
3. Barry A, Cronin O, Ryan AM, Sweeney B, Yap SM, O'Toole O, et al. Impact of Exercise on Innate Immunity in Multiple Sclerosis Progression and Symptomatology. *Frontiers in Physiology* [Internet]. 2016 [citado 11 de março de 2022];7. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2016.00194>
4. Fernandez-Gonzalo R, De Paz JA, Rodriguez-Miguel P, Cuevas MJ, González-Gallego J. Effects of eccentric exercise on toll-like receptor 4 signaling pathway in peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Applied Physiology*. 15 de junho de 2012;112(12):2011–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01499.2011>
5. McKenzie AI, Briggs RA, Barrows KM, Nelson DS, Kwon OS, Hopkins PN, et al. A pilot study examining the impact of exercise training on skeletal muscle genes related to the TLR signaling pathway in older adults following hip fracture recovery. *J Appl Physiol* (1985). 1º de janeiro de 2017;122(1):68–75. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00714.2016>
6. Ahmad R, Al-Mass A, Atizado V, Al-Hubail A, Al-Ghimlas F, Al-Arouj M, et al. Elevated expression of the toll like receptors 2 and 4 in obese individuals: its significance for obesity-induced inflammation. *J Inflamm*. 28 de novembro de 2012;9(1):48. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/1476-9255-9-48>
7. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and

- treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. setembro de 2011;11(9):607–15. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nri3041>
8. Cavalcante PAM, Gregnani MF, Henrique JS, Ornellas FH, Araújo RC. Aerobic but not Resistance Exercise Can Induce Inflammatory Pathways via Toll-Like 2 and 4: a Systematic Review. *Sports Med - Open*. 28 de novembro de 2017;3(1):42. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40798-017-0111-2>
 9. Han VX, Jones HF, Patel S, Mohammad SS, Hofer MJ, Alshammery S, et al. Emerging evidence of Toll-like receptors as a putative pathway linking maternal inflammation and neurodevelopmental disorders in human offspring: A systematic review. *Brain, Behavior, and Immunity*. 10 de janeiro de 2022;99:91–105. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.09.009>
 10. Favere K, Bosman M, Delputte PL, Favoreel HW, Van Craenenbroeck EM, De Sutter J, et al. A systematic literature review on the effects of exercise on human Toll-like receptor expression. *Exerc Immunol Rev*. 2021;27:84–124. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33965901/>
 11. Ferrari F, Bock PM, Motta MT, Helal L. Biochemical and Molecular Mechanisms of Glucose Uptake Stimulated by Physical Exercise in Insulin Resistance State: Role of Inflammation. *Arq Bras Cardiol*. 21 de outubro de 2019;113:1139–48. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.20190224>
 12. Simpson RJ, McFarlin BK, McSporran C, Spielmann G, Hartaigh B ó, Guy K. Toll-like receptor expression on classic and pro-inflammatory blood monocytes after acute exercise in humans. *Brain, Behavior, and Immunity*. 10 de fevereiro de 2009;23(2):232–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.09.013>
 13. Robinson E, Durrer C, Simtchouk S, Jung ME, Bourne JE, Voth E, et al. Short-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training reduce leukocyte TLR4 in inactive adults at elevated risk of type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology*. setembro de 2015;119(5):508–16. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00334.2015>
 14. Abbasi A, Hauth M, Walter M, Hudemann J, Wank V, Niess AM, et al. Exhaustive exercise modifies different gene expression profiles and pathways in LPS-stimulated and un-stimulated whole blood cultures. *Brain, Behavior, and Immunity*. 10 de julho de 2014;39:130–41. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.10.023>
 15. Choi JJ, Eum SY, Rampersaud E, Daunert S, Abreu MT, Toborek M. Exercise Attenuates PCB-Induced Changes in the Mouse Gut Microbiome. *Environmental Health Perspectives*. junho de 2013;121(6):725–30. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp.1306534>
 16. Tonevitsky AG, Maltseva DV, Abbasi A, Samatov TR, Sakharov DA, Shkurnikov MU, et al. Dynamically regulated miRNA-mRNA networks revealed by exercise. *BMC Physiology*. 7 de junho de 2013;13(1):9. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1472-6793-13-9>
 17. Nicklas BJ, Brinkley TE. Exercise Training as a Treatment for Chronic Inflammation in the Elderly. *Exerc Sport Sci Rev*. outubro de 2009;37(4):165–70. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2789351/>
 18. Rada I, Deldicque L, Francaux M, Zbinden-Fonca H. Toll like receptor expression induced by exercise in obesity and metabolic syndrome: A systematic review. *Exercise Immunology Review*. 2018;24:60. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461969/>
 19. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1º de fevereiro de 1996;17(1):1–12.
 20. 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*. 29 de março de 2021;372:n71.
 21. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016; 5:210.
 22. Deckx N, Wens I, Nuyts AH, Hens N, De Winter BY, Koppen G, et al. 12 Weeks of Combined Endurance and Resistance Training Reduces Innate Markers of Inflammation in a Randomized Controlled Clinical Trial in Patients with Multiple Sclerosis. *Mediators of Inflammation*. 20 de janeiro de 2016;2016:e6789276. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2016/6789276>
 23. Shimizu K, Kon M, Tanimura Y, Hanaoka Y, Kimura F, Akama T, et al. Coenzyme Q10 supplementation downregulates the increase of monocytes expressing toll-like receptor 4 in response to 6-day intensive training in kendo athletes. *Appl Physiol Nutr Metab*. junho de 2015;40(6):575–81. Disponível em: <https://doi.org/10.1139/apnm-2014-0556>
 24. Rodriguez-Miguel P, Fernandez-Gonzalo R, Collado PS, Almar M, Martinez-Florez S, de Paz JA, et al. Whole-body vibration improves the anti-inflammatory status in elderly subjects through toll-like receptor 2 and 4 signaling pathways. *Mechanisms of Ageing and Development*. 1º de setembro de 2015;150:12–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.08.002>
 25. Mejias-Peña Y, Rodriguez-Miguel P, Fernandez-Gonzalo R, Martínez-Florez S, Almar M, de Paz JA, et al. Effects of aerobic training on markers of autophagy in the elderly. *Age (Dordr)*. abril de 2016;38(2):33. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11357-016-9897-y>
 26. Rodriguez-Miguel P, Fernandez-Gonzalo R, Almar M, Mejias Y, Rivas A, de Paz JA, et al. Role of Toll-like receptor 2 and 4 signaling pathways on the inflammatory response to resistance training in elderly subjects. *Age (Dordr)*. dezembro de 2014;36(6):9734. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9734-0>
 27. Durrer C, Francois M, Neudorf H, Little JP. Acute high-intensity interval exercise reduces human monocyte Toll-like receptor 2 expression in type 2 diabetes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1º de abril de 2017;312(4):R529–38. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00348.2016>
 28. Prestes J, da Cunha Nascimento D, Tibana RA, Teixeira TG, Vieira DCL, Tajra V, et al. Understanding the individual responsiveness to resistance training periodization. *Age (Dordr)*. junho de 2015;37(3):55. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11357-015-9793-x>
 29. Deckx N, Wens I, Nuyts AH, Lee W-P, Hens N, Koppen G, et al. Rapid Exercise-Induced Mobilization of Dendritic Cells Is Potentially Mediated by a Flt3L- and MMP-9-Dependent Process in Multiple Sclerosis. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:158956. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2015/158956>
 30. Reyna SM, Tantiwong P, Cersosimo E, DeFronzo RA, Sriwijitkamol A, Musi N. Short-Term Exercise Training Improves Insulin Sensitivity but Does Not Inhibit Inflammatory Pathways in Immune Cells from Insulin-Resistant Subjects. *Journal of Diabetes Research*. 13 de

- março de 2013;2013:e107805. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2013/107805>
31. Child M, Leggate M, Gleeson M. Effects of Two Weeks of High-intensity Interval Training (HIIT) on Monocyte TLR2 and TLR4 Expression in High BMI Sedentary Men. *International Journal of Exercise Science* [Internet]. 14 de janeiro de 2013;6(1). Disponível em: <https://digitalcommons.wku.edu/ijes/vol6/iss1/10>
 32. Wu Y, Hu X, Chen L. Chronic Resistance Exercise Improves Functioning and Reduces Toll-Like Receptor Signaling in Elderly Patients With Postoperative Deconditioning. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 1º de maio de 2020;43(4):371–83. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2020.01.001>
 33. Antunes BM, Rosa-Neto JC, Batatinha HAP, Franchini E, Teixeira AM, Lira FS. Physical fitness status modulates the inflammatory proteins in peripheral blood and circulating monocytes: role of PPAR-gamma. *Sci Rep*. 24 de agosto de 2020;10:14094. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70731-6>
 34. Neubauer O, Sabapathy S, Lazarus R, Jowett JBM, Desbrow B, Peake JM, et al. Transcriptome analysis of neutrophils after endurance exercise reveals novel signaling mechanisms in the immune response to physiological stress. *Journal of Applied Physiology*. 15 de junho de 2013;114(12):1677–88. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00143.2013>
 35. Nickel T, Emslander I, Sisic Z, David R, Schmaderer C, Marx N, et al. Modulation of dendritic cells and toll-like receptors by marathon running. *Eur J Appl Physiol*. maio de 2012;112(5):1699–708. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00421-011-2140-8>
 36. Cheng Y-Y, Kao C-L, Ma H-I, Hung C-H, Wang C-T, Liu D-H, et al. SIRT1-related inhibition of pro-inflammatory responses and oxidative stress are involved in the mechanism of nonspecific low back pain relief after exercise through modulation of Toll-like receptor 4. *J Biochem*. outubro de 2015;158(4):299–308. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jb/mvv041>
 37. Soltani N, Esmaeil N, Marandi SM, Hovsepian V, Momen T, Shahsanai A, et al. Assessment of the Effect of Short-Term Combined High-Intensity Interval Training on TLR4, NF-κB and IRF3 Expression in Young Overweight and Obese Girls. *PHG*. 2020;23(1–2):26–36. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000506057>
 38. Deckx N, Lee W-P, Berneman ZN, Cools N. Neuroendocrine Immunoregulation in Multiple Sclerosis. *Clinical and Developmental Immunology*. 8 de dezembro de 2013;2013:e705232. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2013/705232>
 39. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*. dezembro de 2010;10(12):826–37. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nri2873>
 40. Asghar A, Sheikh N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. *Cellular Immunology*. 1º de maio de 2017;315:18–26. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.03.001>