



EXERCÍCIO FÍSICO E O SISTEMA PURINÉRGICO COMO REGULADORES DA INFLAMAÇÃO SISTÊMICA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Lilian Baseggio

Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)

Isabela Berton Wissmann

Graduanda em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)

Renata Cristina Daniel Coelho

Graduanda em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)

Andreia Machado Cardoso

Professora do curso de graduação em Medicina e do Programa de Pós Graduação em Ciências Biomédicas da da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)
lilian.baseggio@estudante.uffs.edu.br

1. Introdução

A Doença Renal Crônica (DRC) é um grave problema de saúde pública global, caracterizado por alterações irreversíveis na função e estrutura dos rins, cuja prevalência é estimada em 10% da população (Sundström et al, 2022). A inflamação sistêmica crônica é uma marca distintiva da DRC, evidenciada pela redução de mediadores anti-inflamatórios, comprometendo a homeostase renal e contribuindo para desfechos adversos (Roshanravan et al, 2017). Nesse cenário, a inatividade física agrava o quadro, enquanto o exercício físico surge como uma intervenção terapêutica não farmacológica. (Villanego et al, 2020).

A problemática de pesquisa reside na compreensão aprofundada dos mecanismos pelos quais o exercício físico atua na inflamação da DRC, especialmente no que tange à sinalização purinérgica. Este sistema, que envolve a ação de nucleotídeos e nucleosídeos, como adenosina trifosfato (ATP) e adenosina (ADO), através de receptores específicos (P1 e P2), é crucial na regulação de processos inflamatórios, imunes e vasculares (Burnstock, 2017). Em condições patológicas como a DRC, a liberação de ATP atua como um sinal de dano, ativando respostas inflamatórias, enquanto a adenosina frequentemente exerce efeitos anti-inflamatórios. Evidências sugerem que o exercício



físico pode alterar os níveis extracelulares desses mediadores, influenciando a inflamação e a progressão da doença renal (Costanti-Nascimento et al, 2023).

A justificativa deste trabalho baseia-se na urgência de se consolidar o conhecimento sobre estratégias eficazes para mitigar a inflamação na DRC, potencializando o impacto positivo do exercício físico. Compreender a interação entre o exercício, a sinalização purinérgica e as citocinas anti inflamatórias pode abrir novas perspectivas para intervenções clínicas mais precisas e personalizadas. A função social deste estudo, portanto, é subsidiar profissionais de saúde com evidências robustas que aprimorem a prescrição de exercícios para pacientes com DRC, visando a melhoria da qualidade de vida, a redução de complicações e o controle da progressão da doença, contribuindo diretamente para a saúde e bem-estar dessa população.

Diante desse contexto, o objetivo do presente estudo é revisar a literatura científica atual sobre o papel do exercício físico na modulação da sinalização purinérgica e do perfil de citocinas anti inflamatórias em pacientes com DRC.

2. Metodologia

A pesquisa caracteriza-se como revisão narrativa da literatura, com o objetivo de sintetizar as evidências científicas sobre o papel do exercício físico na modulação da sinalização purinérgica e do perfil inflamatório em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC). A busca bibliográfica foi conduzida na base de dados PubMed, utilizando uma combinação de descritores controlados e termos livres: "doença renal crônica" E "exercício físico" E "interleucina-10" OU "interleucina-15" OU "interleucina-4" OU "interleucina-11" OU "interleucina-33". Foram incluídos artigos sem restrição por ano de publicação, em português, inglês e espanhol.

3. Resultados e discussão

A análise da literatura demonstrou que o exercício físico atua como um modulador significativo do perfil inflamatório na Doença Renal Crônica (DRC), exercendo efeitos tanto sobre citocinas pró-inflamatórias quanto anti-inflamatórias. Este processo anti-inflamatório é complexo e parece estar intrinsecamente ligado à modulação da sinalização purinérgica. Os achados revelam que diferentes modalidades de exercício podem



influenciar a liberação de nucleotídeos e nucleosídeos, como ATP e adenosina (ADO), impactando diretamente as vias que regulam a inflamação na DRC.

Constatou-se que apenas 18 artigos avaliaram os níveis das interleucinas pesquisadas, sendo feita posteriormente uma descrição e síntese dos resultados obtidos. Os trabalhos que, ao serem lidos na íntegra, não foram coniventes com o objetivo do estudo foram excluídos, assim como os que não possuíam acesso livre.

Entretanto, a pesquisa evidenciou uma lacuna na literatura atual, visto que apenas as interleucinas anti-inflamatórias IL-10, IL-4 e IL-15 tiveram resultados dentre os 18 artigos selecionados após avaliação. Destas, a IL-10 é a que tem maior robustez científica, visto que 16 destes estudos a avaliaram.

A Interleucina-10 (IL-10) é uma citocina com potente efeito anti-inflamatório, principalmente pela inibição da ativação de macrófagos e da proliferação de células T (Aqel et al, 2017). Em pacientes com DRC, a IL-10 atua como uma resposta contra regulatória à inflamação persistente, sendo seus níveis frequentemente associados a desfechos cardiovasculares e metabólicos (Castaneda et al, 2004).

A revisão de 16 estudos (7 em humanos e 9 em modelos animais) que avaliaram a expressão de IL-10 em resposta a protocolos de exercício aeróbico e/ou resistido na DRC revelou resultados predominantemente positivos. A maioria dos estudos (n=11) reportou um aumento nos níveis de IL-10 após o exercício, independentemente da modalidade. Contudo, alguns estudos em hemodiálise não encontraram alterações significativas na IL-10 após programas de resistência, sugerindo uma variabilidade dependente do protocolo ou da população.

Já, a IL-4 é uma citocina anti-inflamatória potente, produzida principalmente por linfócitos T CD4+, mastócitos e basófilos, atuando na inibição de mediadores pró-inflamatórios (Banchereau, 1990). Na literatura revisada, apenas dois estudos em modelos animais investigaram os efeitos do exercício físico na IL-4 em contextos de DRC. Ambos os estudos demonstraram aumento nos níveis de IL-4 nos grupos exercitados em comparação com os controles sedentários. Esses achados sugerem que o exercício pode exercer efeitos anti-inflamatórios na DRC por meio da regulação positiva da IL-4.

Por fim, a IL-15 é uma citocina expressa em células estromais da medula óssea e



monócitos ativados, com alta concentração no músculo esquelético, sendo modulada pelo treinamento de força. Em modelos experimentais de DRC, a IL-15 tem demonstrado potencial em prevenir a fibrose renal e reduzir a infiltração de macrófagos, sendo considerada um possível agente terapêutico (Devocelle et al, 2021). Na presente revisão, apenas dois estudos em humanos investigaram a relação entre exercício físico, DRC e IL-15. Ambos os estudos utilizaram protocolos de treinamento de resistência e observaram aumento nos níveis de IL-15 em pacientes com DRC, sugerindo um efeito anti-inflamatório mediado pela IL-15.

O sistema purinérgico é um modulador crucial das citocinas anti-inflamatórias, especialmente por meio da ação da adenosina, que inibe respostas inflamatórias excessivas. A adenosina estimula a liberação de IL-10, IL-4 e outros mediadores anti-inflamatórios ao se ligar a receptores como A2A e A2B, ou através da ativação de receptores P2X7 (Antonioli et al, 2013). O ATP extracelular, por sua vez, influencia a produção de IL-4 e IL-15 via receptores P2X e P2Y. Isso sugere que o exercício modula a atividade purinérgica, promovendo um ambiente anti-inflamatório ao influenciar a expressão dessas citocinas e reforçando o papel central desse sistema na regulação imune.

4. Considerações finais

Em suma, os resultados desta revisão reforçam consistentemente que o exercício físico é uma ferramenta terapêutica promissora na modulação da resposta inflamatória na DRC, especialmente através da regulação positiva de citocinas anti-inflamatórias como IL-10, IL-4 e IL-15. Este efeito anti-inflamatório é substancialmente mediado pela influência do exercício no sistema purinérgico, que, por meio da liberação e ação da adenosina, atua na supressão de processos inflamatórios e na promoção de um ambiente renal mais saudável. Embora a evidência seja mais robusta para a IL-10, o potencial regulatório do exercício sobre IL-4 e IL-15, em conjunto com sua interação purinérgica, sublinha a importância de considerar o exercício como parte integrante do manejo da inflamação em pacientes com DRC.

Referências

ANTONIOLI, L.; PACHER, P.; VIZI, E. S.; HASKÓ, G. CD39 and CD73 in immunity



and inflammation. **Trends in Molecular Medicine**, v. 19, n. 6, p. 355-367, jun. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2013.03.005>.

AQEL, S. I.; HAMPTON, J. M.; BRUSS, M.; et al. Daily Moderate Exercise Is Beneficial and Social Stress Is Detrimental to Disease Pathology in Murine Lupus Nephritis. **Frontiers in Physiology**, v. 8, p. 236, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00236>.

BANCHEREAU, J. Interleukin 4. **International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part B. Nuclear Medicine & Biology**, v. 17, n. 6, p. 619-623, 1990. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0883-2897\(90\)90074-B](https://doi.org/10.1016/0883-2897(90)90074-B).

BURNSTOCK, G. Purinergic Signaling in the Cardiovascular System. **Circulation Research**, v. 120, n. 1, p. 207-228, 6 jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309726>.

CASTANEDA, C.; GORDON, P. L.; PARKER, R. C.; et al. Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. **American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, v. 43, n. 4, p. 607-616, abr. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.12.025>.

COSTANTI-NASCIMENTO, A. C.; BRELAZ-ABREU, L.; BRAGANÇA-JARDIM, E.; et al. Physical exercise as a friend not a foe in acute kidney diseases through immune system modulation. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1212163, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1212163>.

DEVOCELLE, A.; LECRU, L.; FERLICOT, S.; et al. IL-15 Prevents Renal Fibrosis by Inhibiting Collagen Synthesis: A New Pathway in Chronic Kidney Disease? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 21, p. 11698, 27 out. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms222111698>.

ROSHANRAVAN, B.; GAMBOA, J.; WILUND, K. Exercise and CKD: Skeletal Muscle Dysfunction and Practical Application of Exercise to Prevent and Treat Physical Impairments in CKD. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 69, n. 6, p. 837-852, jun. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.01.051>.

SUNDSTRÖM, J.; BODEGARD, J.; BOLLMANN, A.; et al. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2.4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. **Lancet Regional Health – Europe**, v. 20, p. 100438, dez. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100438>.

VILLANEGO, F.; NARANJO, J.; VIGARA, L. A.; et al. Impacto del ejercicio físico en pacientes con enfermedad renal crónica: revisión sistemática y metaanálisis. **Nefrología**, v. 40, n. 3, p. 237-252, mai./jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.01.002>.