



Universidade Federal  
de Ouro Preto

**Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP**  
**Escola de Educação Física – EEFUFOP**  
**Bacharelado em Educação Física**



**TCC em formato de artigo**

**A importância da citocina IL-6 no processo de hipertrofia  
muscular: uma revisão sistemática**

**Túlio Vinícius Gomes de Oliveira**

**Ouro Preto**  
**2022**

**Túlio Vinícius Gomes de Oliveira**

**A importância da citocina IL-6 no processo de hipertrofia muscular: uma revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso em formato de artigo, formatado para a Revista Brasileira Ciência e Movimento e apresentado à disciplina Seminário de TCC (EFD-381) do curso de Educação Física em Bacharelado da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para aprovação da mesma.

Prof. Dr. Kelerson Mauro de Castro Pinto

**Ouro Preto  
2022**

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

- O48i Oliveira, Túlio Vinícius Gomes de.  
A importância da citocina IL-6 no processo de hipertrofia muscular  
[manuscrito]: uma revisão sistemática. / Túlio Vinícius Gomes de Oliveira.  
- 2022.  
29 f.: il.: color., tab..
- Orientador: Prof. Dr. Kelerson Mauro de Castro Pinto.  
Produção Científica (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro  
Preto. Escola de Educação Física. Graduação em Educação Física .
1. Interleucina-6. 2. STAT3. 3. Treinamento de força. 4. Inflamação. 5.  
Miocina. I. Pinto, Kelerson Mauro de Castro. II. Universidade Federal de  
Ouro Preto. III. Título.

CDU 796.015.52

Bibliotecário(a) Responsável: Angela Maria Raimundo - SIAPE: 1.644.803



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Túlio Vinícius Gomes de Oliveira**

### **A importância da citocina IL-6 no processo de hipertrofia muscular: uma revisão sistemática**

Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado em Educação Física da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Graduado em Educação Física

Aprovada em 03 de junho de 2022

#### Membros da banca

Dr. - Kelerson Mauro de Castro Pinto - Orientador - Universidade Federal de Ouro Preto  
Dra. - Lenice Kappes Becker Oliveira - Universidade Federal de Ouro Preto  
Dr. - André Talvani Pedrosa da Silva - Universidade Federal de Ouro Preto

Kelerson Mauro de Castro Pinto, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 08/06/2022



Documento assinado eletronicamente por **Kelerson Mauro de Castro Pinto, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 08/06/2022, às 17:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufop.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0341477** e o código CRC **AF80AC81**.

## RESUMO

O treinamento de força tem sido relacionado com a melhoria da saúde e também com o desenvolvimento desportivo. Dentre as adaptações ao treinamento, a hipertrofia muscular esquelética tem sido muito investigada e a importância da resposta inflamatória como um dos mecanismos responsáveis pelo controle dessa adaptação vem ganhando importância. Sendo a ação das citocinas parte fundamental na coordenação da resposta inflamatória, este estudo tem por objetivo fazer um levantamento sobre a importância da citocina IL-6, no processo de hipertrofia muscular, após treinamento de força. A metodologia empregada condiz com uma revisão sistemática. Utilizando-se da combinação em pares dos descritores IL-6, *muscle hypertrophy*, *resistance training* e *strength exercise* encontrou-se 8119 títulos de artigos que resultaram na seleção final de 18 estudos. Como resultado tem-se que o treinamento de força altera a produção de IL-6 e por meio da via de sinalização da proteína STAT3 é capaz de promover uma cascata de acontecimentos contemplados desde a proliferação de mioblastos até a acreção e crescimento de miofibrilas. Embora estes achados levem a um entendimento sobre o processo de hipertrofia muscular destaca-se que existem outros mecanismos que não envolvem a citocina IL-6 para o desenvolvimento da hipertrofia.

**Palavras-chave:** IL-6; STAT3; treinamento de força, inflamação, miocina.

## ABSTRACT

Strength training has been linked to health improvement as well as sports development. Among the adaptations to training, skeletal muscle hypertrophy has been widely investigated and the importance of the inflammatory response as one of the mechanisms responsible for controlling this adaptation has been gaining importance. Since the action of cytokines is a fundamental part in the coordination of the inflammatory response, this study aims to survey the importance of the cytokine IL-6 in the process of muscle hypertrophy after strength training. The methodology used is consistent with a systematic review. Using the paired combination of the descriptors IL-6, muscle hypertrophy, resistance training and strength exercise, 8119 article titles were found, resulting in the final selection of 18 studies. As a result, strength training alters the production of IL-6 and, through the STAT3 protein signaling pathway, it is able to promote a cascade of events from the proliferation of myoblasts to the accretion and growth of myofibrils. Although these findings lead to an understanding of the muscle hypertrophy process, it is highlighted that there are other mechanisms that do not involve the cytokine IL-6 for the development of hypertrophy.

**Keywords:** IL-6; STAT3; strength training, inflammation, myokine.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Fluxograma da seleção metodológica de artigos .....	15
Figura 2: Papel da IL-6 na ativação da via STAT3 .....	23

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Combinação de descritores e etapas de seleção .....	16
Tabela 2: Resposta aguda da IL-6 frente ao exercício de força .....	17
Tabela 3: Possíveis mecanismos que associam a IL-6 à hipertrofia muscular...	20

## LISTA DE ABREVIATURAS

1RM – Uma repetição máxima.

BFR – Treinamento com restrição de fluxo sanguíneo.

C2C12 – Linhagem subclone de mioblastos.

CCL – Ligante de quimiocina.

cMyc – Gene codificador de fatores de transcrição da família Myc.

CS – Células satélites.

HMB – Ácido beta-hidroxi-beta metibutírico.

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina – tipo 1.

IL – Interleucina.

IL-b – Fator de ativação de linfócitos.

IL-ra – Antagonista do receptor de interleucina.

JAK – Tirosina quinase intracelular não receptora.

LLRT – Treinamento de força de baixa intensidade.

CCL2 – Ligante 2 de quimiocina.

mRNA – RNA mensageiro.

NF-K $\beta$  – Fator nuclear kappa  $\beta$ .

pSTAT – Proteína STAT.

STAT – Fator de transcrição codificado de acordo com o gene.

SOCS - Supressor da sinalização de citocinas.

TNF – Tumor necrosis fator (Fator de necrose tumoral).

## SUMÁRIO

<b>1.0 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2.0 METODOLOGIA .....</b>	<b>13</b>
2.1 Estratégia de busca.....	13
2.2 Seleção de estudos .....	13
<b>3.0 RESULTADO/ DISCUSSÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>4.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>24</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>26</b>

# **A IMPORTÂNCIA DA CITOCINA IL-6 NO PROCESSO DE HIPERTROFIA MUSCULAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

## **THE IMPORTANCE OF IL-6 CYTOKINE IN THE PROCESS OF MUSCULAR HYPERTROPHY: A SYSTEMATIC REVIEW**

**Túlio Vinícius Gomes de Oliveira  
Kelerson Mauro de Castro Pinto**

### **RESUMO**

O treinamento de força tem sido relacionado com a melhoria da saúde e também com o desenvolvimento desportivo. Dentre as adaptações ao treinamento, a hipertrofia muscular esquelética tem sido muito investigada e a importância da resposta inflamatória como um dos mecanismos responsáveis pelo controle dessa adaptação vem ganhando importância. Sendo a ação das citocinas parte fundamental na coordenação da resposta inflamatória, este estudo tem por objetivo fazer um levantamento sobre a importância da citocina IL-6, no processo de hipertrofia muscular, após treinamento de força. A metodologia empregada condiz com uma revisão sistemática. Utilizando-se da combinação em pares dos descritores IL-6, *muscle hypertrophy*, *resistance training* e *strength exercise* encontrou-se 8119 títulos de artigos que resultaram na seleção final de 18 estudos. Como resultado tem-se que o treinamento de força altera a produção de IL-6 e por meio da via de sinalização da proteína STAT3 é capaz de promover uma cascata de acontecimentos contemplados desde a proliferação de mioblastos até a acreção e crescimento de miofibrilas. Embora estes achados levem a um entendimento sobre o processo de hipertrofia muscular destaca-se que existem outros mecanismos que não envolvem a citocina IL-6 para o desenvolvimento da hipertrofia.

**Palavras-chave:** IL-6; STAT3; treinamento de força; inflamação; miocina.

### **ABSTRACT**

Strength training has been linked to health improvement as well as sports development. Among the adaptations to training, skeletal muscle hypertrophy has been widely investigated and the importance of the inflammatory response as one of the mechanisms responsible for controlling this adaptation has been

gaining importance. Since the action of cytokines is a fundamental part in the coordination of the inflammatory response, this study aims to survey the importance of the cytokine IL-6 in the process of muscle hypertrophy after strength training. The methodology used is consistent with a systematic review. Using the paired combination of the descriptors IL-6, muscle hypertrophy, resistance training and strength exercise, 8119 article titles were found, resulting in the final selection of 18 studies. As a result, strength training alters the production of IL-6 and, through the STAT3 protein signaling pathway, it is able to promote a cascade of events from the proliferation of myoblasts to the accretion and growth of myofibrils. Although these findings lead to an understanding of the muscle hypertrophy process, it is highlighted that there are other mechanisms that do not involve the cytokine IL-6 for the development of hypertrophy.

**Keywords:** IL-6; STAT3; strength training; inflammation; myokine.

## 1.0 INTRODUÇÃO

O treinamento de força está associado a uma variedade de fatores que contribuem para a melhora da saúde, bem como para o desempenho esportivo<sup>1</sup>. Sabe-se que o desenvolvimento da capacidade motora força é influenciado por fatores neurais e morfológicos e dentre as principais adaptações almejadas tem-se o aumento da força muscular e a hipertrofia muscular esquelética<sup>2</sup>. Embora o exercício de força seja um fator desencadeador de estímulos para que ocorra a hipertrofia muscular esquelética, pouco se conhece sobre seus mecanismos, sendo necessários mais estudos sobre o tema, principalmente em se tratando do papel da resposta inflamatória nesse processo adaptativo<sup>3</sup>.

A resposta inflamatória ao exercício de força é um importante processo que participa das funções associadas ao reparo, recomposição de tecidos danificados e hipertrofia muscular<sup>4,5,6</sup>. Durante o exercício de força, o estresse mecânico, poderá resultar na produção de microtraumas musculares e em uma maior estimulação do sistema nervoso autônomo e, conseqüentemente, em uma maior alteração hormonal e metabólica<sup>7</sup>.

A intensidade da resposta inflamatória parece sofrer influência das demandas fisiológicas do exercício força, dependendo da ação muscular, volume total de cada sessão de treinamento, peso levantado e intensidade relacionada na extensão da fadiga neuromuscular e metabólica<sup>8</sup>, produzindo respostas inflamatórias necessária ao processo de adaptação ao treinamento<sup>3</sup>.

Dentre os estudos que investigaram o papel das respostas inflamatórias com a hipertrofia muscular esquelética, destacam-se: a importância dos monócitos/macrófagos<sup>4,9</sup>, assim como o papel de distintos fenótipos celulares, de seus mediadores inflamatórios e respectivos receptores<sup>11</sup>.

A IL-6 é uma citocina produzida pelo tecido muscular esquelético<sup>12</sup> possuindo diferentes funções. Alguns estudos envolvendo o exercício físico, mostram uma ação regulatória da inflamação pela IL-6, que estaria relacionada à sua liberação durante contração muscular<sup>12,13</sup> inibindo a produção de TNF e estimulando a liberação de outras citocinas regulatórias, como a IL-1ra e a IL-

10<sup>4,12</sup>, além de contribuir também com a homeostase dos sistemas imunológico e neuroendócrino<sup>4,12,14</sup>.

Estudos associando o comportamento da citocina IL-6 após exercício de força apontam para uma elevação na sua concentração plasmática<sup>7,15</sup> e tecidual<sup>16,17</sup>. Além disso, por ser a resposta inflamatória fundamental no processo do remodelamento tecidual, alguns estudos se propuseram investigar a relação dessa citocina com o processo de hipertrofia muscular<sup>18,19</sup>. Portanto o objetivo desse estudo foi fazer um levantamento sobre a importância da citocina IL-6, no processo de hipertrofia muscular, após treinamento de força.

## **2.0 METODOLOGIA**

A metodologia empregada condiz com uma revisão sistemática que segundo, MacLure et al.<sup>20</sup>, é indicada para identificar, avaliar e interpretar informações disponíveis sobre temáticas específicas, além de encontrar lacunas na literatura viabilizando direcionar outros estudos e assim minimizar possíveis erros, a partir de uma metodologia explícita e sistemática.

### **2.1 Estratégia de busca**

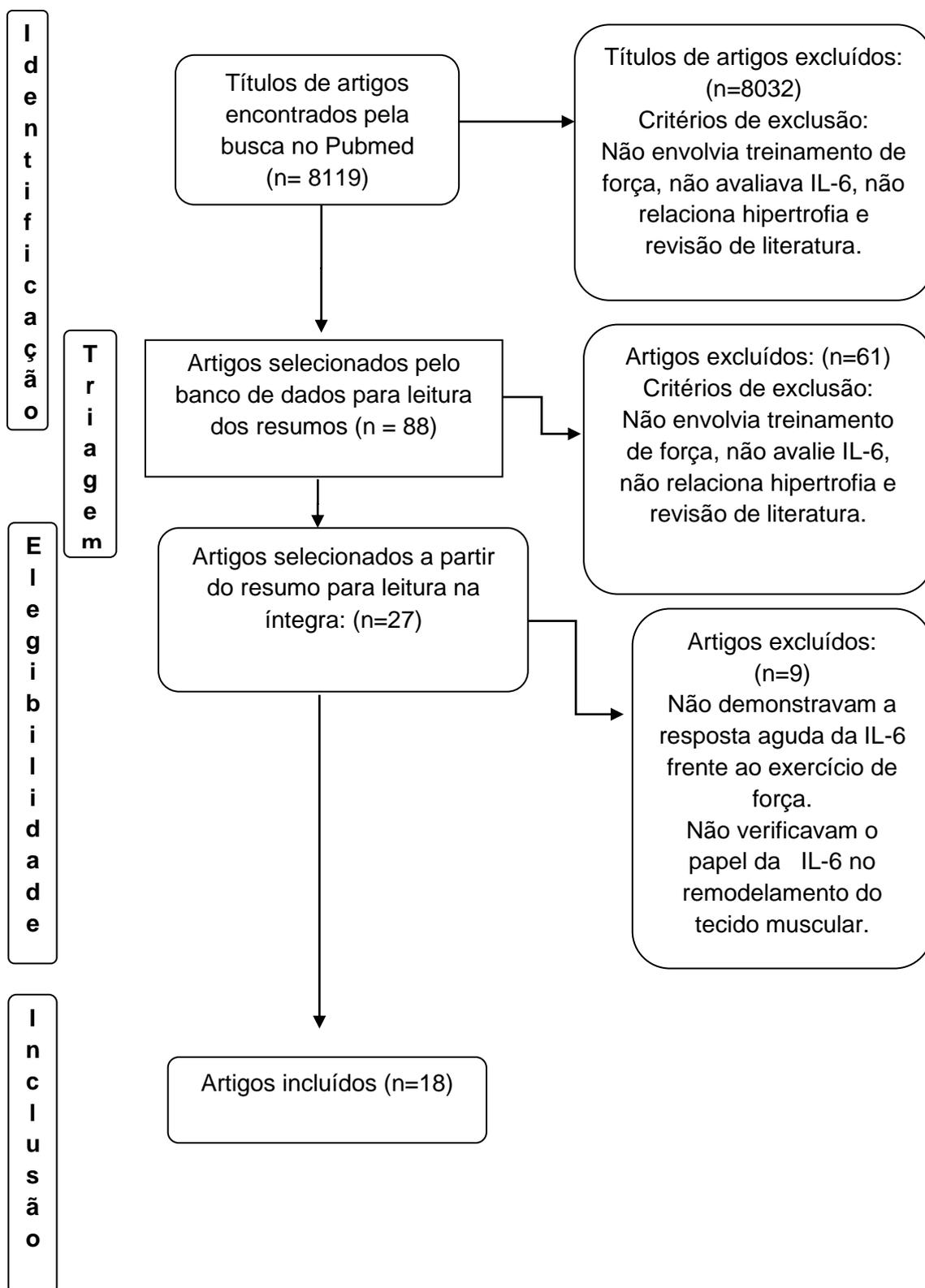
Foi utilizado o modelo sistemático de pesquisa por meio da base de dados Pubmed, utilizando os seguintes descritores: “IL-6”, “*strength exercise*”, “*resistance training*” e “*muscular hypertrophy*”. Para a seleção dos artigos foram utilizadas as seguintes combinações: a) “IL-6 and *strength exercise*”, b) “IL-6 and *resistance training*” e c) “IL-6, and *muscle hipertrofy*”. A busca em sua íntegra resultou em 8.119 títulos de artigos, sendo a combinação “IL-6 e *muscle hipertrofy*” a com maior abrangência.

### **2.2 Seleção de estudos**

Foram incluídos na seleção somente artigos nas línguas inglesa e portuguesa, publicados de janeiro de 2005 até dezembro de 2021. Inicialmente foram analisados todos os títulos dos estudos e por meio deles foram selecionados os resumos que possuíam relação direta com o tema. Posteriormente, considerou-se os seguintes critérios de inclusão para a seleção dos artigos na íntegra: a) artigos que envolvessem treinamento de

força, b) que avaliassem a hipertrofia muscular esquelética ou regeneração muscular e c) que quantificassem a citocina IL-6. Os estudos poderiam ser desenvolvidos em seres humanos e em animal experimental, ensaios clínicos, testes controlados e aleatórios, sendo excluídos as metanálises, as revisões de literatura e as revisões sistemáticas. Em seguida, após a seleção dos resumos, foram realizadas as análises e seleção dos artigos por dois pesquisadores independentes. Dos artigos finais deste estudo, os mesmos foram obtidos na íntegra pelas bases de dados escolhidas, sendo excluídos os não disponíveis gratuitamente na rede ou no Portal Capes. A estratégia de busca e seleção de artigos está representada por meio de um fluxograma (Figura 1).

**Figura 1:** Fluxograma ilustrativo das etapas de seleção de estudos.



**Figura 1**

### 3.0 RESULTADO/ DISCUSSÃO

Na tabela 1 temos os resultados dos números de títulos encontrados por combinação de descritores e as respectivas etapas do processo de triagem até a seleção final de artigos. Após a seleção final, para a elaboração desse estudo, os artigos foram separados para a discussão levando em consideração duas abordagens: a) o exercício de força e a concentração de IL-6 e b) o papel da IL-6 na hipertrofia muscular ou remodelamento. A combinação dos descritores “IL-6 *and strength exercise*” alcançou 432 estudos e a partir dessa busca foram selecionados para leitura dos resumos 13 artigos, destes 6 foram lidos na íntegra sendo apenas 3 incluídos nesta revisão. Já os descritores “IL-6 *and resistance training*” resultou em 484 artigos, dos quais foram selecionados a partir do resumo 18 artigos, sendo que 9 deles foram lidos sendo 6 incluídos neste artigo. Por último, os descritores “IL-6 *and muscle hipertrofy*” totalizou 7.203 títulos, destes 57 resumos foram selecionados, 12 artigos lidos e 9 inclusos para a construção desta revisão. A partir dessa disposição, 18 artigos fizeram parte do conteúdo que discute a citocina IL-6 no processo de hipertrofia muscular.

**Tabela 1:** Resultados da busca de artigos por combinação de descritores e etapas de seleção.

<b>Cruzamento de palavras</b>	<b>Nº de títulos encontrados</b>	<b>Nº de resumos selecionados</b>	<b>Artigos lidos</b>	<b>Artigos Incluídos</b>
<b>IL-6 <i>and muscle hipertrofy</i></b>	<b>7.203</b>	<b>57</b>	<b>12</b>	<b>9</b>
<b>IL-6 <i>and resistance training</i></b>	<b>484</b>	<b>18</b>	<b>9</b>	<b>6</b>
<b>IL-6 <i>and strength exercise</i></b>	<b>432</b>	<b>13</b>	<b>6</b>	<b>3</b>

**Tabela 1**

Na tabela 2 estão dispostos os artigos que investigaram o aumento da concentração plasmática e também tecidual de IL-6 a partir do treinamento de força.

**Tabela 2:** Artigos (n=11) que fizeram referência à resposta aguda da IL-6 frente ao exercício de força.

<b>Autor</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Métodos</b>	<b>Resultados</b>
Serrano et al. (2008)	Papel da IL-6 na hipertrofia muscular.	Camundongos C57BL/6 (IL-6 -/-) submetidos a lesão cirúrgica dos flexores plantares.	↑ IL-6 músculo.
Buford et al. (2009)	Efeitos inflamatórios do exercício de força.	24 mulheres pós- menopausa, que não estão em reposição hormonal. Exercícios de força para membros inferiores (3 séries x 10 repetições a 80% de 1RM), Citocinas medidas no pré-exercício, 3, 24 e 48h após exercício.	↑ IL-6 no músculo após 3h do exercício.
Izquierdo et al. (2009)	Identificar a ação do treinamento de força na magnitude da demanda metabólica ou da fadiga no comportamento de respostas de citocinas e do equilíbrio de hormônios.	12 homens (33,0 ± 4,4 anos) foram submetidos a três protocolos de treinamento de força utilizando de uma máquina de <i>leg press</i> bilateral. Um deles foi realizado na fase experimental (5x10RM), o segundo e terceiro foram realizados com um intervalo de 7 dias e foi mantido o mesmo percentual relativo de esforço e carga relativa (5x10RM). Foram 7 semanas de treinamento (2 treinos por semana). Coletas no pré exercício, durante o protocolo, imediatamente após, após 15min e após 45min.	↑ IL-6 plasma 45 min após exercício.
Conceição et al. (2012)	Analisar a magnitude do dano muscular e das respostas inflamatórias induzidas pela ação muscular excêntrica.	9 mulheres, jovens e 8 na pós menopausa. Exercícios excêntricos de flexão do cotovelo (5 séries x 6 repetições), Citocinas avaliadas no pré-exercício, imediatamente após, 24, 48 e 72horas após o exercício.	↑IL-6 no plasma após 72h do exercício para mulheres jovens.
Mathers et al. (2012)	Alterações nas miocinas e genes miogênicos após exercícios de força.	20 homens e 15 mulheres (65-70 anos) executaram 3 séries de 12 repetições de extensão de joelhos unilateral. Os sujeitos realizaram o exercício de extensão de joelhos em aparelho isocinético. Biópsias realizadas no pré-exercício e 2h após exercício.	IL-6 músculo. ↑ CCL2. ↑ células satélites (SC).
Mitchell et al. (2013)	Receptor androgênico e níveis de IGF-1, IL-6 e fosforilação p70S6K pós exercício de força.	23 homens adultos 16 semanas de treinamento de força (4 sessões de treinos por semana). Biópsias musculares antes e após o período de treinamento e agudamente 1 e 5 horas após o treinamento.	↑ IL-6 músculo pré e pós. ↑ Hipertrofia muscular.
Patterson et al.	Avaliar as respostas	7 homens idosos. Treinamento: 2 séries x 10 repetições com 5kg- LLRT, depois 5	↑ IL-6 no plasma de 30

(2013)	hormonais e de citocinas após treinamento de força de baixa intensidade (LLRT) com restrição de fluxo sanguíneo (BFR).	tentativas a 80%1RM até a fadiga. Parâmetros avaliados: em repouso, 30, 60 e 120 minutos após os exercícios.	a 60min após exercício.  ↑ IL-6 permaneceu alta após 120 min.
Brunelli et al. (2014)	Investigar a imunidade aguda após sessão de treinamento de força no método tri-set, para membros superiores.	18 homens (22 ± 1.8 anos), 9 treinaram 4 vezes na semana durante 4 semanas usando 3 exercícios de 6-10 repetições com o método de treino tri-set, a 75% de 1RM e 9 faziam parte do grupo controle. Coletas 15 min antes do treinamento e 24h após.	↑ IL-6 no plasma após 15 min.
Kraemer et al. (2014)	Efeitos de suplementação com aminoácidos, (HMB) e carboidratos nas respostas de citocinas após exercício de força.	17 homens universitários suplementados com HMB duas vezes ao dia. 12 semanas de treinamento de força, com 10 exercícios. Resposta aguda antes e após o treinamento. Medida da IL-6 realizada no pré-exercício, imediatamente após e 30 minutos após.	↑IL-6 no plasma após 30 min.
Agostinete et al. (2016)	Efeitos de intervalos curtos e moderados de recuperação em exercícios de força exaustiva nas respostas metabólicas, hormonais e inflamatórias.	8 homens (18 a 30 anos). Circuito com três exercícios de força, em dias distintos e randomizados: 30s de recuperação; 90s de recuperação e 30s de recuperação com igual volume sessão de 90s de recuperação (4 séries com 70% 1 RM) Citocinas avaliadas em repouso após exercício e 1h após exercício.	↑ IL-6 plasma após exercício.
Ihalainen et al. (2017)	Resposta imune imediata e prolongada em citocinas circulantes após duas sessões diferentes de exercícios de força.	8 homens (31,0 ± 0,9 anos) avaliados em 2 etapas (antes e após 12 semanas de treinamento) realizaram 2 testes de força (força máxima e hipertrofia) com intervalo de 10 dias. Foram coletadas amostras nos momentos pré-exercício, imediatamente, 24 e 48h após.	↑ IL-6 no plasma logo após o treino de hipertrofia e força. ↑ Hipertrofia.

Tabela 2

A citocina IL-6 é produzida por vários tecidos e uma vez expressa pelo tecido muscular esquelético ela desempenha um importante papel na ativação de mecanismos que levam à hipertrofia muscular esquelética<sup>21</sup>. Todos os artigos apresentados na tabela 2 apresentaram elevação em sua concentração plasmática<sup>3,7,11,17,22,23</sup> ou tecidual<sup>16,21,24,25</sup> associada ao treinamento de força. Dos 11 artigos apresentados sete artigos investigaram a resposta plasmática e quatro a resposta no tecido muscular esquelético, sendo destes um em animais experimentais e três em seres humanos.

Dentre os artigos que estudaram o aumento da IL-6 no plasma, dois deles utilizaram protocolos de exercício de força voltado para membros superiores<sup>7,23</sup>, um analisou exercício apenas com membros inferiores<sup>17</sup> e quatro apropriaram-se de treinos com exercícios tentando atingir o máximo de grupos musculares possíveis<sup>3,11,15,22</sup>. Izquierdo et al.<sup>22</sup>, Patterson et al.<sup>17</sup> e Kraemer et al.<sup>15</sup> relataram um pico na concentração da IL-6 após 30 min do exercício, sendo que Brunelli et al.<sup>23</sup> observou este pico após 15 min. Por sua vez, Agostinete et al.<sup>11</sup> e Ihalainen et al.<sup>3</sup> encontraram valores mais elevados logo após exercício.

A formação de IL-6 também ocorre dentro do tecido muscular, o que poderia ser importante quando objetiva-se alcançar os mecanismos que levam ao aumento da área de secção transversa da fibra muscular<sup>21</sup>. Nesta revisão, foram encontrados quatro artigos que investigaram a resposta tecidual após o exercício de força. Serrano et al.<sup>21</sup> propuseram uma metodologia baseada em lesão cirúrgica da musculatura de camundongos somado a prática de exercícios, Buford et al.<sup>24</sup> e Mathers et al.<sup>25</sup> estudaram exercícios de força com humanos direcionado para membros inferiores enquanto, Mitchell et al.<sup>16</sup> analisou sessões de treino para o corpo inteiro.

Objetivando abordar os possíveis mecanismos que envolvem a IL-6 à hipertrofia muscular esquelética, foram encontrados oito artigos (Tabela 3), que utilizaram diferentes estratégias metodológicas como a utilização de lesões musculares associadas ou não com posterior prática de exercício<sup>4,21,26</sup>, somente o exercício<sup>18,27</sup>, diferentes dosagens exógenas de IL-6<sup>28</sup> e cultura de células isoladas em diferentes concentrações de IL-6<sup>19,29</sup>.

O processo de regeneração da musculatura esquelética ocorre após a lesão muscular em três períodos: a) o período de inflamação que se estende de horas a sete dias após as micro lesões, caracterizado pelo acúmulo de células inflamatórias; b) o período de regeneração que ocorre de dois a sete dias, caracterizado pela ativação e proliferação de células satélites e c) período de remodelamento, que se estende de 5 a 30 dias após a prática de exercícios. Nesta última etapa ocorre o crescimento dos miotubos e o remodelamento da matriz extracelular<sup>4</sup>.

Dos estudos citados na tabela 3, que se preocuparam em avaliar o provável mecanismo que associa a citocina IL-6 ao processo de hipertrofia muscular, destaca-se: (i) a proliferação de células satélites e diferenciação de mioblastos via STAT3 e acreções mionucleares em miofibrilas em crescimento; (ii) produção de quimiocinas (CCL2, CCL3); (iii) infiltração de monócitos.

A seguir (Tabela 3) estão dispostos os artigos que investigaram alguns dos mecanismos que relacionam a hipertrofia muscular à importância produção da IL-6.

**Tabela 3:** Artigos encontrados que fizeram referência aos possíveis mecanismos que relacionam a citocina IL-6 com a hipertrofia muscular. Foram encontrados oito artigos.

<b>Autor</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Métodos</b>	<b>Resultados</b>
Serrano et al. (2008)	Examinar o papel da IL-6 na hipertrofia muscular e relatar a importância das células satélites neste processo adaptativo.	Camundongos C57BL/6 e IL-6 -/- submetidos a lesão cirúrgica dos flexores plantares e posterior sobrecarga de treinamento.	Existe relação direta da expressão de IL-6 e a etapa de proliferação de CS.  IL-6 parácrina é determinante na sinalização de mioblastos via STAT3.  A via PI3K/AKT e seu mediador p70S6K também são ativados durante o crescimento hipertrófico, mas não dependem das funções da IL-6.

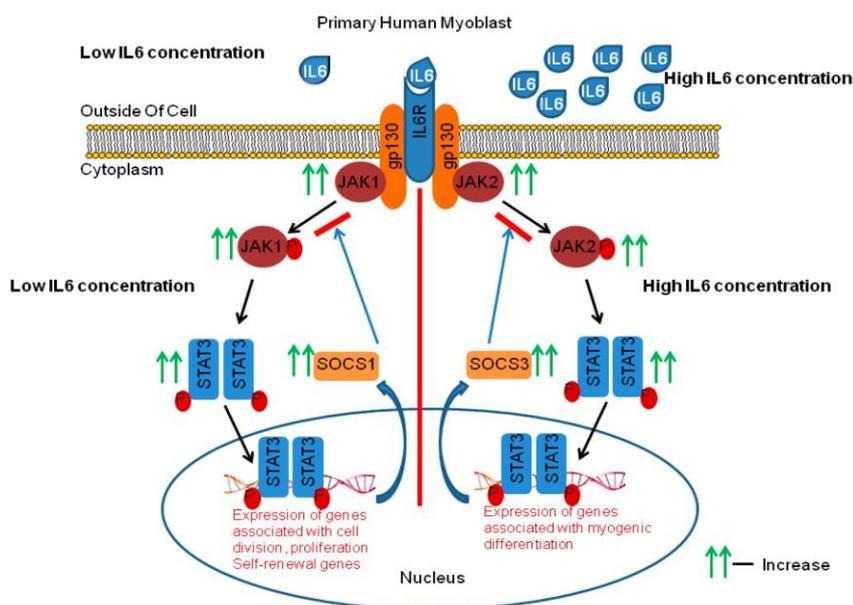
Toth et al. (2011)	Determinar o papel da IL-6 na proliferação /ativação de células satélites.	12 homens universitários sedentários. Biópsia 1 e 3 horas após 300 repetições de ação muscular excêntrica de extensão de joelhos. Coletas de sangue antes, 1 e 3 horas após o exercício.	IL-6 induzindo a sinalização STAT3 ocorreu exclusivamente nos núcleos das células satélites. Aumento no número de SCs cMyc+ (proliferação celular) sob o controle da sinalização STAT3.
Zhang et al. (2012)	Importância do processo inflamatório e da IL-6 na regeneração muscular.	Camundongos C57BL/6 (IL-6-/-) submetidos a lesão no tibial anterior e gastrocnêmios por cardiotoxina. Amostras coletas de 0 a 15 dias.	<p>↑ IL-6 músculo ↑ SC ↑ Infiltração de macrófagos ↑ CCL2, CCL3.</p> <p>A inflamação monócitos/macrófagos produziram IL-6 em alto nível no período inicial do processo de regeneração.</p>
Begue et al. (2013)	Analisar a importância da via de sinalização IL-6 / STAT1 / STAT3 e seus genes responsivos após uma única sessão de exercício de força na regulação de células satélites e na hipertrofia muscular.	48 ratos Wistar Han machos, submetidos a treinamento de força (resposta aguda e após 10 semanas de treinamento).	<p>Houve um aumento da área transversal da fibra muscular após treinamento.</p> <p>STAT1, STAT3 são fosforilados no músculo após exercício de força (resposta aguda).</p> <p>Existe a proliferação de células satélites após o exercício.</p> <p>Aumento na expressão de mRNA para IL-6 após o exercício (2 e 6 horas).</p>
Hoene et al. (2013)	Determinar a função da IL-6 na diferenciação	Estudos comparando células musculares extraídas do quadríceps de camundongo C57/B16 IL-6-/- com camundongo selvagem.	IL-6 e STAT3 são necessárias para a fusão de miotubos.

	miogênica do tecido muscular esquelético e analisar o papel da via STAT3.		A IL-6 reduz a diferenciação, mas não bloqueia a fosforilação de STAT3.  A diferenciação de mioblastos primários deficientes em IL-6 é prejudicada.
Kurosaka et al. (2013)	Determinar se a IL-6 estimula a proliferação de células satélite.	Células satélites isoladas de ratos Fisher Machos (n = 30) Cultura em concentrações de 0.01, 0.1, 1, 10 e 100 ng/ml de IL-6.	A proliferação de células satélites é induzida pela IL-6 de forma dose dependente.  A proliferação de células satélite induzida por IL-6 foi inibida por inibição farmacológica do JAK2 / STAT3.  A IL-6 induziu um aumento significativo na proteína p-STAT3 em núcleos de células satélites.
Otis et al. (2014)	Determinar se a IL-1b e a IL-6 podem aumentar a atividade miogênicas das células satélites primárias do músculo esquelético.	Tecido muscular lesionado por cloreto de bário de ratos machos Fisher 344 x Brown Norway F1 híbrido, coletado 1, 5, 10 e 28 dias após a lesão.	Aumento de 20 vezes na expressão de IL-6, até 1 dia após a lesão.  A IL-1b aumentou a proliferação de células primárias e C2C12 e a atividade de NF-kB
Pelosi et al. (2014)	Definir os potenciais mecanismos moleculares subjacentes aos efeitos da IL-6 no programa miogênico.	Estudo de altas doses de IL-6 exógena em células de mioblastos de murinos (C2C12) e células de C26 adenocarcinoma de murinos.	IL-6 regula negativamente a diferenciação miogênica C2C12.  IL-6 exógena ativa a sinalização Stat3-SOCS3 durante diferenciação miogênica C2C12.

Tabela 3

Em relação ao mecanismo de proliferação de células satélites e diferenciação de mioblastos, a ação da IL-6 se mostrou importante, uma vez que foi observado que a mesma está associada a ativação de vias de síntese de proteínas, sendo a principal delas a via STAT3, além da via clássica relacionada a hipertrofia muscular esquelética, PI3K/AKT/Mtor<sup>21</sup>. Esse processo de sinalização da via STAT3 a partir da produção de IL-6 pode ser representado pela Figura 2.

**Figura 2:** Esquema que representa os efeitos ocasionados pela IL-6 na via JAK-STAT e seu regulador principal SOCS. Concentração de IL-6 foi representada no lado esquerdo e do lado direito alta. As setas verdes simbolizam o aumento.



**Figura 2**

(Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 5273)

Kurosaka et al.<sup>19</sup> confirmaram que a via JAK2/STAT3 provavelmente esteja envolvida na proliferação celular, especialmente quando a proteína p-STAT3 está localizada dentro do núcleo das células satélites tratadas com IL-6. Esses mioblastos em diferenciação, por sua vez, são capazes de produzirem IL-6, ativar a via STAT3<sup>29</sup> e controlar a expressão de células-chaves, o que poderia estar relacionado com o crescimento muscular<sup>21</sup>.

Segundo Serrano et al.<sup>21</sup>, em se tratando do processo hipertrófico, parece existir também uma relação entre a citocina IL-6 com ao aumento e crescimento de núcleos em miofibrilas derivados de células satélites, uma vez que esta indução ocorreria através da sinalização da STAT3 nos núcleos das células satélites<sup>27</sup>. A indução local de IL-6, que ocorreria entre 1 a 3 dias após o treinamento, poderia indicar sua função na ativação de SC, embora seu papel crítico esteja relacionado com a proliferação de mioblastos. Destaca-se também, que a deficiência de IL-6 poderia influenciar no número e tamanho reduzido de mionúcleos, podendo comprometer o processo de remodelamento e crescimento muscular<sup>21</sup>.

O papel da IL-6 na regulação da infiltração de macrófagos, durante a regeneração, ainda é pouco conhecido. Embora Zhang et al.<sup>4</sup> tenham encontrado relação entre a não produção de IL-6 e a redução da produção de macrófagos e das quimiocinas CCL2 e CCL3, esses resultados demonstraram que a via IL-6/STAT3 foi essencial para a produção de quimiocinas de macrófagos. Otis et al.<sup>26</sup> por sua vez, vincularam o aumento da expressão da IL-6, observada imediatamente e até 24 horas após o exercício de força, com a proliferação de macrófagos e de células satélites.

Zhang et al.<sup>4</sup>, corroboram no sentido de relacionar a ativação da STAT3 à infiltração de monócitos e macrófagos para o tecido muscular a partir de 1 dia após estímulos com sobrecarga. Tais células contribuem com o aumento na concentração de IL6 que contribui com o processo de estimulação da via STAT3.

#### **4.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A literatura científica consultada corroborou no sentido de enaltecer a importância da produção da IL-6 na ativação da via STAT3, principalmente durante a etapa de proliferação de mioblastos. Nesta fase, a STAT3 parece desempenhar grande importância no processo de transcrição de genes específicos e também possibilitar a continuidade do processo de diferenciação de mioblastos, acresção de mionúcleos e conseqüentemente a hipertrofia muscular esquelética.

Embora estes achados levem a um entendimento sobre o processo de hipertrofia muscular, parece existir também outras formas que não envolvam a citocina IL-6, carecendo dessa forma de mais estudos que expliquem outros mecanismos.

## REFERÊNCIAS

1. Cardoso AM, Bagatini MD, Roth MA, Martins CC, Rezer JFP, Mello FF, Lopes FLD, Morsch VM e Schetinger MRC. Acute effects of resistance exercise and intermittent intense aerobic exercise on blood cell count and oxidative stress in trained middleaged women. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2012;45: 1172-1182.
2. Schoenfeld BJ, Grgic J, Ogborn D e Krieger JW. Strength and Hypertrophy Adaptations Between Low- vs. High-Load Resistance Training: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2017; Volume 31 (12).
3. Ihalainen JK, Ahtiainen JP, Walker S, Paulsen G, Selänne H, Hämmäläinen M, Moilanen E, Peltonen H e Mero A. Resistance Training Status Modifies Inflammatory Response to Explosive and Hypertrophic Resistance Exercise Bouts. *Journal of physiology and biochemistry*. 2017;73 (4): 595-604.
4. Zhang C, Li Y, Wu Y, Wang X. e Du J. Interleukin-6/signal transducer and activator of transcription(STAT3) pathway is essencial for macrophage infiltration and myoblast proliferation during muscle regeneration. *The Journal of Biological Chemistry*. 2013; 288(3):1489-99.
5. Nunes-silva A, Bernardes PTT, Rezende BM, Lopes F, Gomes EC, Marques PE, Lima PM.; Coimbra, C.C.; Menezes GB, Teixeira MM e Pinho, VV. Treadmill exercise induces neutrophil recruitment into muscle tissue. 2014; Volume 9, Issue, 5, e 96464.
6. Chazaud B. Inflammation during skeletal muscle regeneration and tissueremodeling: application to exercise-induced muscle damage management. *Immunology and Cell Biology*. 2015;1–6.
7. Conceição MS, Libardi CA, Nogueira FRD, Bonganha V, Gáspari AF, Chacon-mikahil MPT, Cavaglieri CR e Madruga VA. Efects of eccentric exercise on systemic concentrations of pro- and anti-inflammatory

- cytokines and prostaglandin (E2): comparison between young and postmenopausal women. *Eur J Appl Physiol.*2012; 112:3205–3213.
8. Peake JM, Neubauer O, Della Gatta PA e Nosaka K. Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. *J Appl Physiol.*2017; 122: 559 –570.
  9. Cseri K, Szentesi P e Csernoch L.IL-6 production of C2C12 cells is enhanced in the presence of macrophages and pravastatin. *Gen. Physiol Biophys.* 2021; 40: 307–315.
  - 10.Lu H, Huang D, Ransohoff RM e Zhou L. Acute skeletal muscle injury: CCL2 expression by both monocytes and injured muscle is required for repair. *FASEB J.* 2011<sup>a</sup>;25,3344–3355.
  - 11.Agostinete RR, Rossi FE, Magalhaes AJB, Rocha APR, Parmezzani SS, Neto JG, Cholewa JM e Lira FS. Immunometabolic Responses after Short and Moderate Rest Intervals to Strength Exercise with and without Similar Total Volume. *Frontiers in Physiology* · 2016; Volume 7 - Article 444.
  - 12.Pedersen BK e Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology.* 2012; Apr 3;8(8):457-65.
  - 13.Forti LN, Roie EV, Njemini R, Coudyzer W, Beyer I, Delecluse C e Bautmans I. Effects of resistance training at different loads on inflammatory markers in young adults.*Eur J Appl Physiol.* 2017;117:511–519.
  - 14.Reihmane D, Dela F. Interleukin-6: Possible biological roles during exercise. *European Journal of Sport Science.*2013.
  - 15.Kraemer WJ, Hatfield DL, Comstock BA, Fragala MS, Davitt PM, Cortis C Wilson JM, Lee EC,Newton RU, Dunn-Lewis C, Hakkinen K, Szivak TK Hooper, DR, Flanagan SD, Looney DP, White MT, Volek JS e Maresh CM. Influence of HMB Supplementation and Resistance Training on Cytokine Responses to Resistance Exercise. *Journal of the American College of Nutrition.* 2014; 33:4, 247-255.

16. Mitchell CJ, Venne TAC, Bellamy L, Parise G; Baker SK e Phillips SM. Muscular and Systemic Correlates of Resistance Training-Induced Muscle Hypertrophy. *Plos One*.2013; Volume 8, Issue 10.
17. Patterson SD, Leggate M, Nimmo MA e Ferguson RA. Circulating hormone and cytokine response to low-load resistance training with blood flow restriction in older men. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(3):713-9.
18. Begue G, Douillard A, Galbes O, Rossano B, Vernus B, Candau R e PY G. Early Activation of Rat Skeletal Muscle IL-6/STAT1/STAT3 Dependent Gene Expression in Resistance Exercise Linked to Hypertrophy. *Plos One*. 2013; Volume 9, Issue 2.
19. Kurosaka M e Machida S. Interleukin-6-induced satellite cell proliferation is regulated by induction of the JAK2/STAT3 signalling pathway through cyclin D1 targeting. *Cell Proliferation*.2013;46: 365–373.
20. Maclure K, Paudyal V e Stewart D. Reviewing the literature, how systematic is systematic?. *Int J Clin Pharm*. 2016; 38:685–694.
21. Serrano AL, Baeza-Raja B, Perdiguero E, Jardi M e Munoz-Canoves P. Interleukin-6 Is an Essential Regulator of Satellite Cell-Mediated Skeletal Muscle Hypertrophy. *Cell Metabolism*. 2008; 7, 33–44.
22. Izquierdo M, Ibañez J, Calbet JAL, Amezqueta IN, Izal MG, Idoate F Häkkinen K, Kraemer WJ, Sarrasqueta MP, Almar M e Gorostiaga EM. Cytokine and hormone responses to resistance training. *Eur J Appl Physiol*. 2009; 107:397–409.
23. Brunelli DT, Caram K, Nogueira FRD, Libardi CA, Prestes J e Cavaglieri CR. Immune responses to an upper body tri-set resistance training session. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014;34,64–71.
24. Buford TW, Cooke MB e Willoughby DS. Resistance exercise-induced changes of inflammatory gene expression within human skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol*. 2009; 107:463–471.

25. Mathers JL, Farmfield MM, Garmham AP, Caldow MK, Cameron-Smith D e Peake JM. Early inflammatory and myogenic responses to resistance exercise in the elderly. *Muscle Nerve*. 2012; Sep;46(3):407-12.
26. Otis JS, Niccolil S, Hawdon N, Sarvas JL, Frye MA, Chicco AJ e Lees SJ. Pro-Inflammatory Mediation of Myoblast Proliferation. *Plos One*. 2014; Volume 9. Issue 3, e92363.
27. Toth KG, Mckay BR, Lisio MD, Little JP, Tarnopolsky MA e Parise G. IL-6 Induced STAT3 Signalling Is Associated with the Proliferation of Human Muscle Satellite Cells Following Acute Muscle Damage. *Plos One*. 2011; Volume 6. Issue 3 e1739.
28. Pelosi M, Rossi MD, Barberi L e Musarò A. IL-6 Impairs Myogenic Differentiation by Downmodulation of p90RSK/eEF2 and mTOR/p70S6K Axes, without Affecting AKT Activity. *Hindawi Publishing Corporation. BioMed Research International*. 2014; Article ID 206026.
29. Hoene M, Runge H, Häring HU, Schleicher ED e Weigert C. Interleukin-6 promotes myogenic differentiation of mouse skeletal muscle cells: role of the STAT3 pathway. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;304:128–136.