

SÍNDROME METABÓLICA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES: RELAÇÃO ENTRE EXERCÍCIOS FÍSICOS E INTERLEUCINA-6.

LARA COLOGNESE HELEGDA,¹

JANARA FURTADO,²

LUIZ CARLOS BODANESE,³

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS

Porto Alegre/RS/Brasil

larahelegda@gmail.com

¹ Educadora Física e Fisioterapeuta. Especialista em Ciências da Atividade Física - Aspectos da Medicina Desportiva pela UNOPAR-PR e em Exercício Físico Aplicado à Reabilitação Cardíaca e Grupos Especiais pela UGF-RJ. Mestre em Engenharia Elétrica com ênfase em Engenharia Biomédica pela PUCRS; Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde da PUCRS.

² Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia e Metabolismo da PUCRS. Departamento de Endocrinologia do Hospital São Lucas (HSL) PUCRS.

³ Médico Cardiologista. Professor Titular da Disciplina de Cardiologia e Professor de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da PUCRS. Fellow do American College of Cardiology.

INTRODUÇÃO

Apesar da herança genética ser fator de grande relevância na determinação e suscetibilidade às doenças cardiovasculares, os fatores ambientais e estilo de vida modificáveis, incluindo dieta e exercícios físicos, têm se mostrado primordiais na prevenção dessas doenças (GALZARAND et.al., 2012).

Estima-se que 75% dos novos casos de doenças crônicas degenerativas poderiam ser explicadas por dieta inadequada e inatividade física. Ainda, o baixo condicionamento cardiorrespiratório, a pouca força muscular e o sedentarismo podem aumentar em três a quatro vezes a prevalência de Síndrome Metabólica (COELHO et.al., 2009).

A Síndrome Metabólica consiste em alterações do metabolismo dos glicídios, lipídios, obesidade abdominal, hipertensão arterial e distúrbios da coagulação e é caracterizada por um estado pró-inflamatório, apresentando aumento de níveis circulantes de citocinas como, Proteína C Reativa, Fator de Necrose Tumoral (TNF-alfa) e interleucina-6 (IL-6) (GOTTLIEB et.al., 2008).

Portanto, O objetivo geral desse estudo foi revisar sobre a Síndrome Metabólica e Doenças Cardiovasculares e a relação dessas doenças com exercícios físicos e Níveis Séricos de Interleucina-6.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica por assunto para a descrição do estudo. Foram utilizadas publicações em inglês, português, italiano e espanhol de artigos científicos pesquisados nas bases de dados MEDLINE (PUBMED), BIREME (LILACS) e SCIELO de 2008 a 2014 e livros publicados de 2005 a 2010 pesquisados na Biblioteca Central e Biblioteca da Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Os descritores de assunto utilizados foram: Síndrome Metabólica, Doenças Cardiovasculares, Interleucina-6 e Exercícios Físicos.

SÍNDROME METABÓLICA E DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

Vários estudos têm focado a associação da Síndrome Metabólica e doença aterosclerótica. A Aterosclerose é um processo inflamatório crônico e degenerativo que

acomete os vasos sanguíneos, sendo caracterizada pelo acúmulo de lipídeos, de células inflamatórias e elementos fibrosos no espaço subendotelial na camada íntima da artéria (TEODORO et.al, 2010).

As Doenças Cardiovasculares possuem suas manifestações clínicas geralmente sob a forma de Infarto Agudo do Miocárdio, Acidente Vascular Cerebral, angina ou morte súbita (TEODORO et.al., 2010; LIU et.al., 2011).

Em uma revisão sistemática de progressão da aterosclerose, combinada com ultrassonografia intravascular de 3459 pacientes, esses com ou sem Síndrome Metabólica e todos com doença arterial estabelecida, verificou-se que, nos indivíduos com Síndrome Metabólica, a prevalência da progressão da doença foi maior (57,8%). No entanto, em uma análise multivariável, nesse mesmo estudo, verificou que a progressão da placa aterosclerótica pareceu ser mais influenciada por fatores de risco individuais, em pacientes com doenças coronárias que apresentam, conjuntamente, diabetes mellitus e obesidade abdominal. Assim, continua equivocada a questão de que a Síndrome Metabólica possa possuir uma entidade patológica específica ou, se a mesma, representa simplesmente uma associação dos fatores de risco que descrevem sua definição (OZGUR et.al., 2010).

No entanto, a alimentação inadequada e a inatividade física estão entre os principais fatores que podem desencadear a Síndrome Metabólica e, conseqüentemente, doenças cardiovasculares. Porém, quando modificados podem trazer grandes benefícios e garantir qualidade de vida aos que se educam e se apropriam de uma vida saudável (GOTTLIEB et.al., 2008).

DOENÇA CARDIOVASCULAR E INTERLEUCINA-6

A Interleucina-6 é uma citocina multifuncional que regula a resposta humoral e celular e desempenha um papel central na inflamação e lesão tecidual. Seus efeitos são mediados por meio da interação com seu complexo receptor, IL-6Rb, também conhecido como gp130. Ainda, desempenha um papel importante na patogênese da Doença Arterial Coronariana e grandes quantidades de IL-6 são encontradas em humanos com placas ateroscleróticas (FISMANN et.al., 2010).

Os níveis de IL-6 estão relacionados a um maior risco de eventos cardiovasculares na evolução de pacientes pós Síndrome Coronariana Aguda, no entanto, o valor prognóstico dos títulos séricos de IL-6 não estão definidos em pacientes com Doença Arterial Coronariana crônica estável (FAIN et.al, 2010).

Níveis positivos de Interleucina-6 estão correlacionados com aumento da mortalidade, como na angina instável, disfunção ventricular esquerda, propensão ao diabetes e suas complicações, hipertensão, obesidade e vários tipos de câncer (FISMANN et.al, 2010).

No entanto, a Interleucina-6 também possui atividade antiinflamatória, fazendo com que dois aspectos sejam favoráveis no organismo: proteção contra infecções bacterianas, inativando mediadores pró-inflamatórios, atenuando o choque séptico e induzindo a produção de cortisol e, um segundo aspecto, influenciando na sensibilidade à insulina durante a prática regular de exercícios físicos (LAVIE et.al., 2009; DELBIN et.al., 2009).

EXERCÍCIO FÍSICO E INTERLEUCINA -6

A IL-6 mostrou ter participação no controle de vias metabólicas durante o exercício físico regular. Quando combinados, dieta equilibrada e exercícios físicos regulares mostraram-se ótimas terapias para a obesidade. Além disso, a IL-6 é uma substância biologicamente ativa que não é secretada apenas pelas células do sistema imunológico durante condições inflamatórias, mas é também liberada no tecido adiposo e pela contração muscular na ausência de inflamação (EDER et.al., 2009).

No músculo esquelético, a expressão de IL-6 aumenta após o exercício físico e é expressa por fibras musculares durante a contração, sendo liberada em grandes quantidades

do músculo para a circulação durante esta prática. Essa citocina pode exercer um importante papel na homeostasia da glicose durante o exercício prolongado otimizando a resposta metabólica durante a atividade muscular (DELBIN et.al., 2009).

Ainda, numa perspectiva metabólica, a IL-6 possui efeitos lipolíticos em associação com o exercício físico, sendo que a infusão de IL-6 em ratos aumentou as concentrações de ácidos graxos e triacilgliceróis de uma forma dose dependente. Assim, ratos deficientes em IL-6 desenvolveram obesidade antecipadamente e, quando foram tratados com IL-6 durante 18 dias, sofreram redução significativa no peso corporal (SOUZA et.al., 2008).

Além disso, a Interleucina-6 proveniente do músculo esquelético pode ser considerada como um “fator do exercício”, esta “miocina” (citocina produzida no músculo esquelético) pode contribuir com maior parte das elevações plasmáticas observadas durante o exercício físico e exerce efeitos metabólicos em outros tecidos, como fígado, tecido adiposo e cérebro (GOMES et.al., 2009; SOUZA et.al., 2008; FISMANN et.al., 2010).

Fismann e Tenenbaum (2010) enfatizam que durante o exercício físico a interleucina-6 é sintetizada e liberada pelos músculos, e a ação da insulina é reforçada imediatamente no início da recuperação muscular. O músculo esquelético pode ser então considerado como um órgão endócrino, ou seja, músculos contráteis produzem IL-6 e a liberam para o sangue exercendo seus efeitos sobre os outros órgãos de maneira parecida com um hormônio.

O aumento dos níveis circulantes de IL-6 após o exercício físico é um achado consistente, proporcional para a duração do exercício, intensidade do esforço, massa muscular envolvida no trabalho mecânico e na capacidade de resistência muscular. Assim, a possibilidade é de que muitos dos efeitos benéficos para a saúde podem estar relacionados à prática de exercícios físicos regulares, mediados em uma última análise pela interleucina-6 (FISMANN et.al., 2010).

DOENÇA CARDIOVASCULAR E EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício físico regular está associado a um decréscimo na incidência de eventos cardiovasculares (TEODORO et.al., 2010) e tem sido apontado como uma das principais medidas não farmacológicas, sendo benéfico e protetor, contribuindo para a manutenção e prevenção da saúde (PORTO, 2005).

O exercício físico pode ser definido como toda atividade física planejada, estruturada, realizada com repetições sistemáticas de movimentos orientados, com o objetivo de condicionar, melhorar a aptidão física e a saúde de quem o pratica (TERRA et.al., 2010).

No mundo contemporâneo os exercícios físicos têm uma maior contribuição na prevenção das doenças degenerativas e doenças cardiovasculares influenciando diretamente no sucesso do tratamento dos indivíduos, reeducando-os, proporcionando satisfação pessoal, integração social, reeducação dos hábitos do cotidiano, e, acima de tudo, ensinando estratégias educacionais para a conquista de um estilo e qualidade de vida saudáveis (DELBIN et.al., 2009; COELHO et.al., 2009).

Os benefícios dos exercícios físicos também têm sido demonstrados na prevenção e tratamento de fatores de risco como a hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade e osteoporose (DELBIN et.al., 2009).

Assim, podemos salientar que o treinamento físico melhora a capacidade física, a função endotelial e faz com que ocorra o surgimento de vasos sanguíneos colaterais em pacientes com Doenças Arteriais Coronarianas, melhorando a Insuficiência Cardíaca Crônica e a doença arterial periférica, como também, o exercício físico regular está associado à perda de peso corporal, melhora da pressão arterial e sensibilidade à insulina (TEODORO et.al., 2010).

Também, a prática regular de exercícios aeróbios tem sido utilizada e recomendada na prevenção e tratamento da aterosclerose e dislipidemias. A Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda a prática regular de exercício aeróbio em uma frequência semanal de três a seis vezes, com duração de 30 a 60 minutos por sessão, com intensidade moderada, 50 a 60% da frequência cardíaca máxima (TEODORO et.al., 2010; DELBIN et.al., 2009).

Já, Delbin (2009) enfatiza que para a melhora da capacidade cardiorrespiratória, o exercício físico ideal é aquele que o indivíduo realiza moderadamente, em uma intensidade entre 50% a 75% do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$), com frequência semanal de 3 a 5 sessões e, ainda, com duração de 30 a 60 minutos de atividade contínua. Também, ressalta a individualidade para o treinamento físico proposto em relação à intensidade, frequência e duração das atividades, considerando necessária a avaliação das condições físicas e clínicas de cada indivíduo para que os efeitos dos exercícios físicos sejam realmente benéficos à saúde.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A combinação da Síndrome Metabólica e de seus cinco componentes (hipertrigliceridemia, hiperglicemia, hipertensão arterial, nível baixo de HDL colesterol e aumento da circunferência abdominal/adiposidade) não devem ser úteis apenas para a identificação de Doença Cardiovascular, mas também, para representar sintomas de outras doenças ou condições subjacentes. Além disso, o diagnóstico de Síndrome Metabólica pode melhorar o tratamento de indivíduos com diagnóstico e Doença Cardiovascular subclínica ajudando-os e motivando-os para mudanças do estilo de vida (OZGUR et.al., 2010).

Os marcadores inflamatórios já estão bem estabelecidos quando relacionados ao desenvolvimento da doença aterosclerótica e são úteis na predição do elevado risco cardiovascular. Esses mesmos mecanismos que promovem disfunção e/ou lesão endotelial, desencadeiam o processo inflamatório e a liberação de inúmeras proteínas capazes de acusar o evento lesivo quando pesquisado e quantificado no sangue, aumentando a chance de tratamento, primeiramente farmacológico, prevenindo anomalias mais sérias e, como busca secundária, mudanças no estilo de vida, incluindo dieta equilibrada e exercícios físicos na rotina de vida (GOMES et.al., 2009; KAUR, 2014).

A interleucina-6 é uma citocina com atuação tanto na resposta imune inata quanto na adaptativa (SOUZA et.al., 2008) e constitui-se de um importante marcador inflamatório, estando envolvida em muitas atividades imunológicas, desempenhando papel importante no processo de ruptura da placa aterosclerótica, tendo seus níveis séricos aumentados nesses eventos (GOMES et.al., 2009).

No entanto, as elevações de Interleucina-6 em resposta ao exercício físico podem exercer um papel antiinflamatório e, durante o sua prática, pode ocorrer uma crise energética que estimula a glicogenólise hepática e a liberação de glicose, ajudando a manter a glicemia (GOLBIDI e LAHER, 2014). Também, a Interleucina-6 estimula a angiogênese mediada por fatores de crescimento vasculares e de crescimento vascular endotelial (LAVIE et.al., 2009).

Ainda, a expressão de Interleucina-6, aumenta após o exercício físico por meio das fibras musculares durante a contração muscular, sendo liberada em grandes quantidades, do músculo para a circulação sanguínea. Cabe salientar, que essas concentrações plasmáticas de Interleucina-6 aumentam com a duração e intensidade do exercício físico, podendo ter influência pela quantidade de massa muscular recrutada e pela capacidade aeróbia individual (FISMANN et.al., 2010).

CONCLUSÃO

Portanto, o tecido muscular é uma fonte de produção de Interleucina-6 durante o exercício físico prolongado, ou seja, no exercício aeróbio e, a concentração de glicogênio muscular pode ser um determinante, regulando a resposta desta citocina ao exercício físico, beneficiando os indivíduos que o praticam regularmente, prevenindo a Síndrome Metabólica e as Doenças Cardiovasculares (EDER et.al., 2009; TERRA et.al., 2010).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COELHO, C. F.; BURINI, R. C. Atividade Física para prevenção e tratamento das doenças crônicas não transmissíveis e da incapacidade funcional. *Revista de Nutrição*, v. 22, n. 6, p. 937-946, 2009.

DELBIN, M. A.; ANTUNES, E.; ZANESCO, A. Papel do exercício físico na isquemia/reperfusão pulmonar e resposta inflamatória. *Rev Bras Cardiovasc.*, v. 24, n. 4, p. 552-561, 2009.

EDER, K.; BAFFY, N.; FALUS, A.; FULOP, A. K. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflammation Research*, v. 58, p. 727-736, 2009.

FAIN, N. J. Release of Inflammatory Mediators by Human Adipose Tissue Is Enhanced in Obesity and Primarily by the Nonfat Cells: A Review. *Mediators Inflamm.*, v. 2010, p. 513948, 2010.

FISMANN, E. Z.; TENENBAUM, A. The ubiquitous interleukin-6: a time for reappraisal. *Cardiovascular Diabetology.*, v. 9, p. 62, 2010.

GOLBIDI, S.; LAHER, I. Exercise induced adipokine changes and metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf.)*, v. 80, n. 6, p.825-833, jun., 2014.

GOLZARAND, M.; TOOLABI, K.; EBRAHIMI-MAMEGHANI, M. Association between modifiable lifestyle factors and inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *EMHJ*, v. 18, n. 7, p. 735-741, 2012.

GOMES, M. A. M.; NETO, N. C. M.; BISPO, I. G. A. Interleucina-6, Moléculas de Adesão Intercelular-1 e Microalbuminúria na Avaliação da Lesão Endotelial: Revisão de Literatura. *Rev SOCERJ*, v. 22, n. 6, p. 398-403, 2009.

GOTTLIEB, M. G. V.; DA CRUZ, I. B. M.; BODANESE, L. C. Origem da Síndrome Metabólica: aspectos genético-evolutivos e nutricionais. *Scientia Medica, Porto Alegre*, v. 18, n. 1, p. 31-38, 2008.

GUEDES, N. G.; LOPES, M. V. O. Exercício físico em portadores de hipertensão arterial: uma análise conceitual. *Rev Gaúcha Enferm.*, Porto Alegre, v. 31, n. 2, p. 367-374, jun. 2010.

KAUR, J. A Comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology research and practice. Cardiol Res Pract.*, v. 2014, n. 943162; 2014.

LAVIE, C. J.; THOMAS, R. J.; SQUIRES, R. W. et al. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc.*, v. 84, n. 4, p. 373-383, 2009.

LIU, R.; WANG, X.; BU, P. Omentin -1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.*, v. 93, n. 1, p. 21-25, Jul. 2011.

OZGUR, B. E.; MURAT, T.; ANDREA, L. et. al. The metabolic Syndrome, Its Component Risk Factors, and Progression of Coronary Atherosclerosis. *Arch Intern Med.*, v. 170, n. 5, p. 478-484, 2010.

PORTO, C. C. *Doenças do Coração: prevenção e tratamento*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

SOUZA, J. R. M.; OLIVEIRA, R. T.; BLOTTA, M. H. S. L.; COELHO, O. R. Níveis Séricos de Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-18 (IL-18) e Proteína C Reativa (PCR) na Síndrome Coronariana Aguda sem Supra desnivelamento do ST em Pacientes com Diabete Tipo 2. *Arq Bras Cardiol.*, v. 90, n. 2, p. 94-96, 2008.

TEODORO, B. G.; NATALI, A. J.; FERNANDES, S. A. T. et al. A influência da intensidade do exercício físico aeróbio no processo aterosclerótico. *Rev Bras Med Esporte*, v. 16, n. 5, p. 382-387, 2010.

TERRA, N.; OPPERMAN, R.; TERRA, P. *Doenças geriátricas & exercícios físicos*. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2010.