

Artigo de Revisão

Efeitos do Exercício Físico na Resposta da Interleucina-6 Durante o Tratamento da Síndrome Metabólica: Uma Revisão Narrativa**Effects of Physical Exercise on the Response to Interleukin-6 During the Treatment of the Metabolic Syndrome: A Narrative Review**<http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v10i3.9029>

Irineu Otavio Marchiori Callegari¹ ORCID 0000-0003-2921-6609, Alexandre Gabarra Oliveira^{1*} ORCID 0000-0002-6620-5477

RESUMO

Introdução: Os componentes que caracterizam a síndrome metabólica (SM) envolvem complicações decorrentes do estado inflamatório subclínico, principalmente quando combinado ao sedentarismo e excesso na ingestão de nutrientes. Entretanto, o aumento no nível de atividade física pode prevenir a incidência de SM. **Objetivo:** Compreender a influência do exercício físico no tratamento da SM associado aos níveis de interleucina-6 (IL-6). **Materiais e Métodos:** A revisão narrativa foi construída com 36 referências obtidas pela interação das palavras-chave síndrome metabólica, IL-6, atividade física e exercício físico na plataforma PUBMED, considerando apenas estudos em inglês realizados com seres humanos. **Resultados e Discussão:** Os níveis plasmáticos de IL-6 diminuem após intervenções que propuseram aumento significativo do nível de atividade física, principalmente através de exercício aeróbico de moderada intensidade combinado com o treinamento resistido. Além disso, o exercício físico promove a redução da inflamação, adiposidade central, triglicérides, pressão arterial sistólica e lipoproteína de baixa densidade, além de aumentar os níveis de lipoproteína de alta densidade, o que colabora com o controle da SM. **Considerações Finais:** A liberação local de IL-6 pelo músculo esquelético contribui com a redução da inflamação subclínica da SM, sobretudo nas intervenções que aliam o exercício junto a estratégias de controle nutricional.

Palavras-chave: saúde, exercício físico, inflamação crônica de baixo grau, doenças crônicas não-transmissíveis.

ABSTRACT

Introduction: The components that characterize the metabolic syndrome involve complications arising from the subclinical inflammatory state, especially when combined with sedentary lifestyle and excess nutrient intake. On the other hand, it is well known that individuals who increase the level of physical

¹ Departamento de Educação Física, Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Rio Claro, Brasil.

***Autor correspondente:** Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Av.24-A, 1515 – Bela Vista, Rio Claro/SP. Brasil. CEP 13506-900. E-mail: alexandre.gabarra@unesp.br

activity can prevent the incidence of metabolic syndrome. Objective: This work aims to understand the link between physical exercise and interleukin-6 (IL-6). In the treatment of MS. Material and Methods: This narrative review was performed with 36 references obtained by the interaction of the keywords metabolic syndrome, IL-6, physical activity, and exercise on the PUBMED platform, taking into account only human studies in English. Results and Discussion: Plasma levels of IL-6 decrease after interventions that proposed a significant increase in physical activity level, mainly through moderate-intensity aerobic exercise combined resistance training. In addition, physical exercise promotes a reduction of inflammation, central adiposity, triglycerides, systolic blood pressure, and low-density cholesterol, along with increasing high-density cholesterol levels, which help to control MS. Conclusions: The release of IL-6 by skeletal muscle contributes to the reduction of subclinical inflammation in MS, especially in interventions that combine exercise with nutritional control strategies.

Keywords: health, exercise, chronic low-grade inflammation, chronic noncommunicable diseases.

INTRODUÇÃO

Diante da prevalência aumentada de doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) ao longo dos últimos anos, inúmeros prejuízos à saúde podem ser verificados, inclusive a elevação do risco de mortalidade da população. Estes distúrbios possuem probabilidade de incidência aumentada em conformidade com a existência de fatores de risco como: inatividade física, tabagismo e dietas que induzam a obesidade¹. Além disso, quando a primeira DCNT é evidenciada, há considerável chance de surgimento de comorbidades compatíveis, como ocorre no caso da síndrome metabólica (SM), classicamente composta pela alta adiposidade abdominal, hipertensão, hiperglicemia e dislipidemia, mas que pode apresentar um quadro clínico ainda mais complexo e amplo².

A obesidade somada a presença da inflamação subclínica e crônica vem sendo aceita como provável elo entre os componentes da SM. Esta relação leva a processos de mobilização de células imunes e a liberação de substâncias específicas, denominadas citocinas³. Níveis aumentados de interleucina (IL)-6 originária do tecido adiposo (TA) e acompanhada de outros marcadores, como fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e proteína C-reativa (PCR), são exemplos de citocinas que revelam forte ligação entre a inflamação e os componentes do diagnóstico de SM⁴. Em contrapartida, é possível verificar imediata liberação de IL-6 pelo musculoesquelético (ME) durante o exercício físico, demasiadamente prescrito para fins de promoção da saúde e tratamento de DCNT⁵.

Além disso, evidências apontam a prática regular exercícios físicos como um fator de prevenção para o surgimento de comorbidades e controle do quadro de SM, o que torna tal estratégia uma importante ferramenta não-medicamentosa, eficaz para controlar a inflamação subclínica, e que pode ser usada no tratamento das DCNT^{6,7}. Sendo assim, não reconhecemos até o momento outra citocina que apresente um papel contraditório como no caso da IL-6, que revela-se presente na inflamação associada a SM, ou imediatamente liberada durante o exercício físico exercendo papel na melhora dos níveis de saúde. Desta forma, objetivamos no presente trabalho, levantar informações sobre o papel que desta citocina, de acordo com o tecido responsável pela sua liberação, TA ou ME, seja no agravamento ou na melhora dos componentes presentes na SM.

MATERIAIS E MÉTODOS

A seguinte revisão narrativa seguiu critérios de inclusão literária baseada em pesquisa bibliográfica restrita à base de dados PUBMED, considerando como palavras-chave presentes no título ou resumo de trabalhos previamente publicados: síndrome metabólica, interleucina-6 e exercício físico, ainda acrescentadas as palavras “IL-6” e “níveis de atividade física” para que fosse dado maior arcabouço literário. Com isso, foi construída a estratégia de busca “((metabolic syndrome[Title/Abstract]) AND

{interleukin-6 OU il-6[Title/Abstract]} AND {physical activity OR exercise[Title/Abstract]}}” apenas considerando estudos realizados em humanos e sem critério temporal de publicação para escolha dos trabalhos. Até abril de 2021 foram encontradas um total de 84 referências que abordavam o tema proposto. Uma primeira análise apontou inconsistências com o tema em 37 artigos, excluídos devido a não associação das palavras-chave diretamente com a SM, ou somente sugerindo o exercício físico como sugestão para futuros estudos. Desta forma, foram elegíveis para leitura um total de 47 trabalhos. Num segundo momento, uma nova análise, mais aprofundada, foi realizada identificando dados não relevantes com o objeto deste trabalho, excluindo um total de 11 trabalhos que somente exemplificaram o papel da IL-6, não analisando seus níveis como parte dos materiais e métodos dos referidos trabalhos. Um total de 36 trabalhos foram considerados compatíveis com as palavras-chave e temática proposta.

Dentre os critérios de exclusão, não participaram desta revisão estudos duplicados durante a fase de buscas, resumos de estudos não publicados, relatos de casos e cartas. Trabalhos que não estavam no idioma inglês não foram explorados ou considerados. A figura 1 mostra como seguiu o critério de busca do presente trabalho.

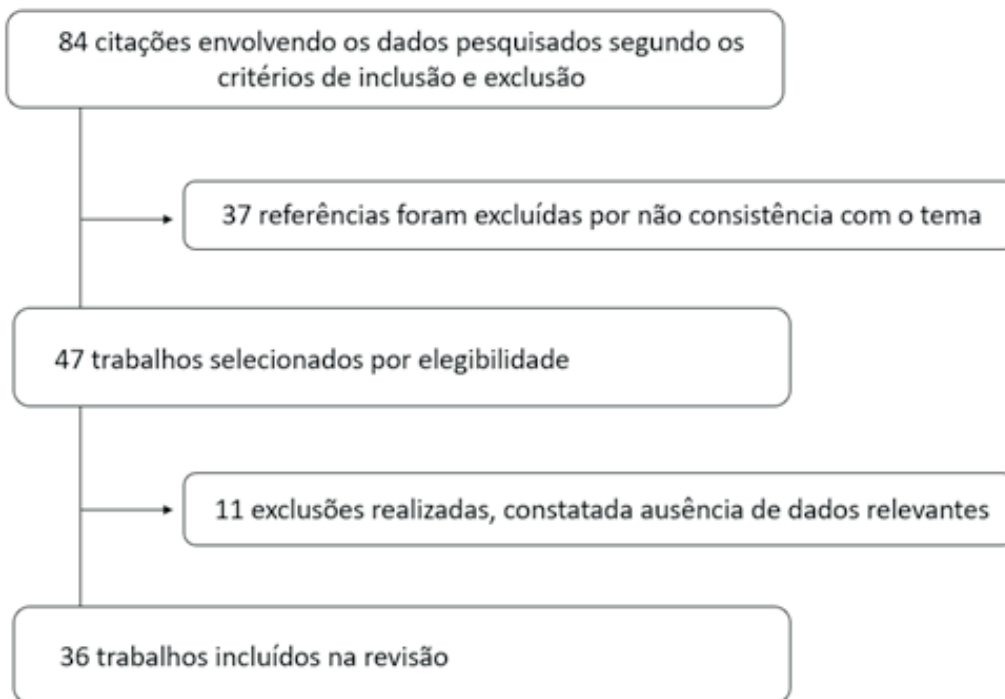


Figura 1. Fluxograma dos critérios de inclusão de artigos na revisão de literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia da síndrome metabólica

Como o conceito de SM pode ser bastante amplo, nessa revisão adotamos a elaboração do Programa de Educação Nacional em Colesterol (NCEPATP III, 2004), que a enxerga mediante presença de três dentre cinco comorbidades: alta adiposidade central (AC), dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipertensão arterial e resistência à insulina (RI)⁸.

A SM aumenta em duas vezes o risco de doenças cardiovasculares (DCV) (como doença arterial periférica e infarto do miocárdio), duas a quatro vezes o risco de acidente vascular cerebral, e o dobro do risco de morrer por esses eventos em comparação com indivíduos sem essa síndrome⁴. A prevalência global de SM pode variar muito em virtude da composição da população estudada e dos critérios locais utilizados para diagnóstico, porém, estima-se que acometa cerca de um quarto da população adulta do

mundo e parece aumentar substancialmente em indivíduos acima de 65 anos⁹.

Dentre os componentes da síndrome, alta AC e alterações da tolerância à glicose estão associadas a presença de RI, levando a conclusão que o excesso de consumo de açúcares e lipídios tem sido fortemente aceito como fator de promoção da SM^{10,11}. A alta circunferência abdominal (CA) geralmente verificada nos portadores da SM, leva a disfunções no metabolismo da glicose e dos ácidos graxos nos tecidos muscular, adiposo e hepático¹². Nesse contexto, Lee et al.¹³, avaliaram o tecido adiposo visceral (TAV) de mulheres obesas, e correlacionaram os dados com indicadores metabólicos (concentração de lipídios, testes de tolerância à glicose e à insulina) para afirmar que existe correlação direta entre AC e SM. Por fim, o excesso de adipocinas associados a baixa taxa de utilização da glicose e ácidos graxos livres (AGL) pelos órgãos periféricos favorece a liberação de citocinas inflamatórias e pode levar a disfunção das células β das ilhotas pancreáticas¹⁴.

Por sua vez, adipócitos hipertrofiados também são capazes de secretar citocinas que colaboram com a instalação da inflamação subclínica¹⁵. Por exemplo, os níveis de PCR possuem relação direta com a alta adiposidade associada à ingestão de carboidratos e ácidos graxos saturados, assim como a IL-6, IL-1 β e o TNF- α ¹⁶. Uma vez que estas substâncias aumentadas no plasma sugerem a presença da inflamação subclínica antes mesmo do surgimento de uma DCNT, esforços têm sido demandados em experimentos a fim de revelar o real comportamento do sistema imune frente a manutenção da homeostase¹⁷.

Relação entre o nível de atividade física e a progressão dos componentes da síndrome metabólica

Dada correlação entre o excesso de AGL e glicose contidos no plasma na presença de DCNT, e a competência intrínseca do ME para metabolizar tal demanda energética, muito tem se investigado sobre a contribuição da aptidão muscular para promoção da saúde, sobretudo por meio do entendimento recente de que maiores níveis de atividade física (NAF) estão associados a redução da inflamação característica da SM¹⁸. Nesse sentido, evidências alegam que a inflamação presente na SM é atestada pelo aumento dos níveis de IL-6, PCR, TNF- α e inibidores do ativador de plasminogênio tipo-1, associados diretamente aos aumentos da circunferência de cintura (CC) e índice de massa corporal (IMC), ao passo que às concentrações de lipoproteína de alta intensidade (HDL) no sangue e aumento do NAF são inversamente proporcionais aos mesmos marcadores inflamatórios¹⁹.

Já é bem estabelecido que indivíduos diagnosticados com SM possuem aptidão cardiorrespiratória e neuromuscular reduzidos, além de níveis elevados da citocina inflamatória TNF- α ²⁰. Além disso, a baixa capacidade física está relacionada diretamente com a presença de comorbidades, sobretudo aos componentes que caracterizam a SM²¹. Sendo assim, Zhijie Yu et al.²² associaram diversos NAF a fatores inflamatórios, presença de adipocinas e SM na população chinesa adulta. Este trabalho revelou que a amostra mais jovem apresentou maiores NAF e, conseqüentemente, estes apresentaram IMC, CA, pressão arterial sistólica (PAS), lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos (TG), glicemia de jejum, níveis de insulina e adipocinas relativamente mais baixos que os idosos.

Na mesma linha destacamos o trabalho de Agostini-Sobrinho et al.²³, que se esforçaram para alcançar um modelo estatístico para relacionar diferentes NAF com a aptidão cardiorrespiratória e o risco cardiometabólico em adolescentes de 12 a 18 anos de idade. Após ajustes para idade, sexo, estágio púbere, adesão a um padrão alimentar (mediterrâneo) e status socioeconômico, os resultados sugeriram que os adolescentes com maior perfil inflamatório apresentaram maior risco de desenvolvimento de DCNT, principalmente na presença de baixa aptidão cardiorrespiratória. Essa ideia confirma os achados atuais da literatura, que aproxima o diagnóstico de DCNT a fatores comportamentais, ambientais e socioeconômicos que se tornam elementos chave para que ocorra uma disfunção metabólica que será evidenciada ao longo da vida²⁴. Portanto, é possível afirmar que a combinação entre o estado inflamatório subclínico sustentado ao longo do tempo e a baixa aptidão cardiorrespiratória estão sinergicamente associados a um escore de risco cardiometabólico significativamente maior²⁵. Contrariamente, Pitsavos et al.²⁶, verificaram que a adoção de um estilo de vida ativo afasta os níveis de inflamação sistêmica, ou seja, quanto maior o NAF, menor seria o risco de desenvolver DCNT.

Quando o total de passos diários reduz de 10.000 para 1.500 passos, em apenas 14 dias há um aumento significativo da AC e CA, o que contribui tanto com o risco de desenvolvimento de DCNT como da aproximação dos componentes e comorbidades da SM²⁷. Nessa mesma linha, um estudo recente demonstrou que mesmo curto período de destreinamento é capaz de promover RI e aumento nos níveis de LDL em idosas treinadas²⁸. Portanto, tais evidências mostram que ao mesmo tempo que o aumento do NAF é importante para prevenção e controle de SM, reduções significativas do NAF aumentam a probabilidade de desenvolvimento de DCNT, inclusive SM²⁹. Assim, entendemos que se faz necessário o incentivo pelo aumento no NAF para indivíduos sedentários e insuficientemente ativos, além de zelar para que indivíduos ativos não reduzam a frequência e regularidade da prática regular de exercícios físicos.

Respostas do exercício físico nos componentes da síndrome metabólica

Além da premissa de que exercício físico regular pode proteger contra a incidência de SM e demais disfunções metabólicas, evidências sugerem que seus efeitos podem também auxiliar o tratamento das comorbidades da SM³⁰. Contudo, tais mecanismos ainda necessitam de melhor arcabouço científico, dada complexidade da interação entre os componentes dessa síndrome. Em homens com diagnóstico de SM, mas não-diabéticos, não foi encontrada correlação entre os níveis de IL-6 e as concentrações de glicose de jejum, nem por meio da avaliação do modelo homeostático da resistência à insulina (HOMA-IR). De fato, os autores evidenciaram que os níveis de IL-6 aumentam significativamente com o aumento de idade e adiposidade (IMC e CC), levando a crer que esta citocina se altera na presença de baixo NAF dentre aqueles diagnosticados com SM. Por outro lado, nas análises ajustadas por idade e CC, a IL-6 diminuiu com o aumento do NAF, mesmo sem alterar significativamente os principais componentes da SM³¹.

Sendo assim, Villarreal et al.³² avaliaram o efeito combinado da perda de peso induzida por dieta restritiva e de um programa de treinamento sistematizado para melhora da flexibilidade, aptidão cardiorrespiratória, força e equilíbrio em idosos obesos e observaram melhora em todos os critérios da SM, incluindo os níveis sanguíneos de IL-6, exceto as concentrações plasmáticas de colesterol total. Já Wang et al.³³ analisaram os efeitos de 12 semanas de treinamento aeróbio de intensidade moderada, três vezes por semana a 60-80% da reserva de frequência cardíaca, em indivíduos portando todos os componentes da SM. Houve melhora do HDL e da aptidão cardiorrespiratória através do consumo máximo de oxigênio (VO₂máx), seguido de reduções expressivas da CA. Assim, até o presente momento, intervenções utilizando do exercício físico direcionado e específico para dado tipo de população se mostraram mais eficazes quando comparadas a prescrição genérica de atividade física, principalmente quando tomados em conjunto com a abordagem nutricional^{12,25}. Já foi demonstrado que um ensaio randomizado visando aumento do NAF por meio de caminhadas de baixa intensidade não alteram os valores pós-prandiais circulantes de lipídios, glicose e insulina³⁴. Dessa forma, entendemos que mais evidências sobre a combinação da prática de exercícios estruturados e supervisionados aliado a protocolos de reeducação alimentar devem ser encorajados a fim de aumentar o nível de evidência sobre a reversão da SM. Além disso, futuros estudos devem ser conduzidos no intuito de preencher as lacunas da literatura sobre qual o efeito isolado do exercício físico ou da restrição alimentar sobre a SM, contribuindo assim para a implementação de novos protocolos de manejo dessa síndrome.

Já está estabelecido que a produção de citocinas inflamatórias ocorre quando células imunes infiltram o TA, que por sua vez levam as alterações da sensibilidade à insulina e consequente aumento de risco para o desenvolvimento de DCV e SM³⁵. Contudo, já foi demonstrado que o aumento do NAF é capaz de promover reduções significativas no HOMA-IR obtendo correlação direta com a redução da AC, PAS e TG, IMC e CC³⁶. Corroborando, estudos verificaram melhora do HOMA-IR, TAV e CC em indivíduos que realizaram tanto o treinamento de força de alta intensidade quanto de moderada intensidade combinado com o treinamento resistido³⁷. Tomadas em conjunto, as evidências acima mostram que a prescrição estruturada do treinamento físico se mostra mais eficaz para controlar os componentes da SM quando comparada com os grupos em que houve somente orientação para aumento do NAF.

Por fim, é curioso analisar que 4 semanas de treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) em cicloergômetro, usando de 90% da frequência cardíaca máxima combinado com dieta de restrição calórica, também melhorou os níveis basais de insulina e glicose plasmáticas, reduziu o TAV, TG e aumentou a concentração de HDL. Apesar de ficar claro que houve melhora dos componentes da SM no modelo de intervenção em que o exercício físico foi proposto neste trabalho, evidências subsequentes são necessárias para tratar a respeito do efeito isolado da restrição calórica e do exercício em diferentes intensidades³⁷. Independentemente disso, até o momento é plausível concluir que a combinação entre ambos seja suficiente para agir no tratamento da SM.

Será que o exercício físico interfere nos níveis de IL-6?

O funcionamento fisiológico do sistema imune é fundamental para manutenção do controle interno e homeostase, e a IL-6 está envolvida na ativação ou supressão da imunidade³⁸. Sabe-se que os níveis de IL-6 circulantes podem estar atrelados a ativação de células imunes e a liberação desta citocina pelo TA inflamado, e que aproximadamente 30% da IL-6 circulante advém dos macrófagos infiltrados no TAV na obesidade³⁹. Wannamethee et al.³¹, evidenciaram o mecanismo acima ao observarem a elevação dos níveis séricos de IL-6 fortemente correlacionada com marcadores inflamatórios. Por sua vez, TNF- α e IL-6, quando liberados pelo TA, aumentam a probabilidade de disfunções metabólicas e comorbidades. Somado a isso, adipocinas pró-inflamatórias e de fase aguda, como é o caso da IL-6, participam do desenvolvimento e progressão da SM⁴⁰.

Dito isso, identificamos na IL-6 intrigante controvérsia a seu respeito, quando comparada ao papel de outras citocinas já estabelecidas, sobretudo diante dos benéficos que o exercício físico exerce no perfil de liberação das adipocinas. Indivíduos exercitados podem apresentar reduções dos níveis plasmáticos de PCR, TNF- α e IL-6 ao serem comparados com indivíduos sedentários, independentemente do tipo de intervenção, isto é, seja por meio do treinamento aeróbio ou resistido^{4,41}. O aumento do NAF, principalmente através da prática de exercícios físicos, tem sido apontado como melhor tratamento não-farmacológico durante a obesidade, pois pode neutralizar o estado inflamatório e melhorar o perfil lipídico, entre outros aspectos ligados a SM⁴².

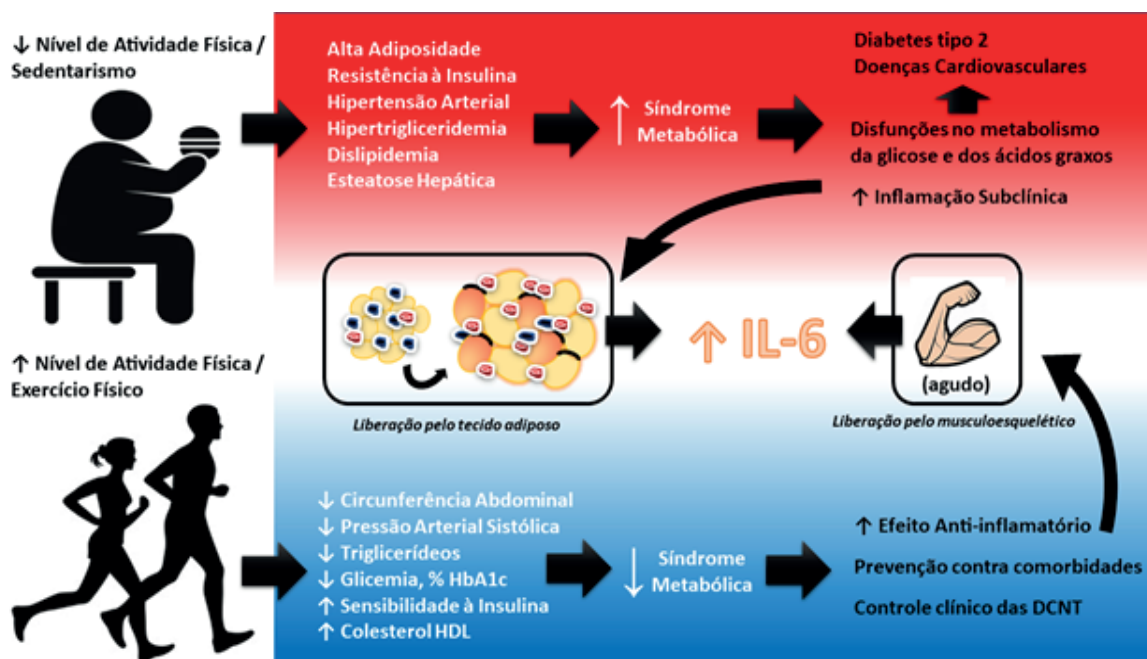
Nesse contexto, foi verificado que a combinação de medicamentos à base de inibidores da enzima conversora de angiotensina junto ao efeito agudo do exercício aeróbico moderado confere maior fator de proteção vascular em indivíduos com SM. O aumento dos níveis de IL-6 e da molécula de adesão vascular-1 durante a intervenção com o exercício físico sem fármaco, foram seguidos de redução significativa 30 minutos após o término do protocolo. Curiosamente, o tratamento farmacológico inibiu os aumentos da IL-6 durante o exercício, sem prejuízo dos benefícios sistêmicos proporcionados pela prática da atividade física⁴³. Tais experimentos que combinam estratégias medicamentosas seguras junto ao aumento do NAF, apesar de apresentarem alta probabilidade de eficácia quanto ao controle dos componentes da SM, ainda precisam ser mais bem exploradas para que as lacunas sobre a imunomodulação possam ser melhor interpretadas.

Contextualizando as dimensões inflamatórias diante do treinamento resistido na presença de SM, um estudo chamou atenção para um intrigante aumento da IL-6, IL-1 β e TNF- α em indivíduos diagnosticados com SM logo após uma sessão de treino a 60% de uma repetição máxima (RM), enquanto o grupo sem a presença de SM teve uma diminuição de seus níveis após a prática⁴⁰. Tal discrepância em relação aos resultados obtidos pode ter relação com a natureza da atividade física escolhida, uma vez que exercícios resistidos podem promover alguma resposta inflamatória envolvida com a reparação tecidual⁴⁴.

Sabe-se que o ME também é capaz de secretar peptídeos, chamados de miocinas, para se comunicar com outros órgãos. A primeira miocina detectável no sangue é justamente a IL-6, fruto da contração do ME e acredita-se que seu papel inicial está envolvido com a regulação do metabolismo energético da glicose dentro de miócitos, com consequente estímulo para a produção de cortisol¹⁵. Após o exercício aeróbico agudo a 75% do VO₂máx, a IL-6 plasmática basal pode aumentar cinco vezes após os

30 minutos iniciais de prática, e sua concentração pode alcançar até 100 vezes os seus níveis fisiológicos após uma maratona⁴⁵. Dito isso, verificou-se que o aumento induzido pelo exercício na IL-6 plasmática não é linear ao longo do tempo, pois aferições durante o exercício mostram aumento acelerado da IL-6 no plasma de maneira quase exponencial. Consequentemente, o nível máximo de IL-6 é atingido no final do exercício físico ou logo em seguida, seguido de imediata aos níveis pré-exercício em até 30 minutos após a interrupção da atividade³⁰. Além disso, homens que realizaram 14 semanas de treinamento (três vezes por semana, 1 hora por dia) com cargas entre 60 e 70% de 1RM, apresentaram níveis reduzidos de TNF- α e IL-6 séricos, além de aumento significativo de IL-10, principal citocina anti-inflamatória⁴⁶. Tais resultados são importantes uma vez que mostram a modulação da inflamação numa população que apresenta um estado inflamatório subclínico e crônico (Figura 2).

Figura 2. Comparação entre a IL-6 liberada pelo TA inflamado e pelo ME durante o esforço físico: o comportamento sedentário e o aumento da incidência de SM caracterizam disfunções no metabolismo da glicose e AGL (fatores de risco para o desenvolvimento de DM2 e DCV) e aumento da liberação de IL-6 decorrente da inflamação subclínica no TA. Por outro lado, o aumento do NAF leva a liberação da mesma IL-6, desta vez pelo ME, que promove efeitos anti-inflamatórios de forma aguda, além de controlar os parâmetros clínicos da SM.



Estudo prévio avaliando as mudanças mediadas por aumento do VO₂máx no perfil inflamatório de pacientes diagnosticados com diabetes tipo 2 (DM2) e alta AC, observou reduções expressivas dos marcadores inflamatórios PCR, IL-1 β , IL-6, TNF- α , interferon-gama, leptina e resistina, e aumento de citocinas antiinflamatórias, IL-4 e IL-10, confirmando o efeito benéfico do exercício físico nos participantes que realizaram treinamento resistido combinado com o treinamento aeróbico⁴¹. Na oportunidade, destaque foi dado para a redução dos níveis de IL-6 e PCR em comparação ao grupo controle (sedentário) após 3 meses de intervenção. Apesar disso, não foi estabelecida correlação entre a melhora da inflamação ou níveis de IL-6 com aumentos do VO₂máx. De fato, recente meta-análise apontou que há maiores reduções dos níveis de IL-6 durante o treinamento resistido combinado ao treinamento aeróbico⁴⁷.

Oportunamente, o efeito isolado do HIIT não revelou alterações significativas nos níveis de IL-6 com base nos aumentos do VO₂máx dos participantes⁴⁸. De maneira semelhante, Khalafi e Symonds⁴⁹ em sua meta-análise também não verificaram alterações da IL-6 e PCR após o treinamento contínuo de alta intensidade, sendo que o protocolo resultou ainda elevou os níveis de TNF- α . Contrariamente, apenas um relato demonstrou benefícios do aumento do VO₂máx associados a atenuação da IL-6 circulante em mulheres pós-menopausa que realizaram 12 semanas de treinamento de corrida de moderada intensidade³³. Assim, mesmo havendo necessidade de maior arcabouço de evidências, desfechos anti-inflamatórios mais significativos têm sido demonstrados por meio do treinamento aeróbico de intensidade moderada, até aqui preterindo os efeitos do HIIT ou demais intervenções de alta intensidade para

modular os marcadores inflamatórios da SM. Essa diferença pode se dar em decorrência de exercícios de alta intensidade levarem a um aumento transitório da inflamação. Nesse sentido, intervenções futuras explorando o efeito crônico do HIIT como fator de regulação imunometabólica devem ser explorados.

Dentro os modelos de treinamento, a corrida predominantemente aeróbica parece ser o modo em que ocorrem os aumentos mais dramáticos de IL-6 no plasma, refutando a teoria de que o dano muscular causados pelo treinamento de força seja necessário para aumentar a IL-6 plasmática durante o exercício. Em vez disso, o exercício excêntrico resulta em picos tardios, além de uma diminuição mais lenta na IL-6 plasmática durante a recuperação⁷. Essas alterações na cinética da IL-6 podem ser resultantes de um processo inflamatório em decorrência desse tipo de exercício, tornando assim o exercício aeróbicos de intensidade moderada os mais indicados para se induzir efeito anti-inflamatório somado a regulação endócrina e metabólica²¹. Além disso, uma meta-análise evidenciou que a duração do exercício físico aeróbico parece ser o fator mais importante na determinação da repercussão sistêmica da IL-6, uma vez que verificaram que quanto mais prolongado era o exercício maiores eram os níveis de IL-6 observados⁵⁰.

Por fim, em relação aos exercícios de força, a resposta da IL-6 parece representar a massa muscular envolvida na atividade contrátil, justificada pelo fato de que grupamentos musculares limitados possam ser insuficientes para aumentar IL-6 plasmática, ao passo em que as repostas mais pronunciadas da IL-6 foram verificadas após intervenções que propuseram estimular grandes grupos musculares⁵¹. Quanto ao exercício excêntrico envolvendo lesão muscular, ocorre aumento das concentrações plasmáticas de IL-6, IL-1 β e TNF- α , juntamente com um aumento da liberação de citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e IL-1ra), possivelmente indicando o reparo do sistema muscular envolvido⁵², mas não foram encontrados relatos que indiquem relação com o tratamento da SM. Assim, torna-se tentador especular que, embora adipocinas sejam afetadas apenas em parte na perda de peso, o treinamento de alta intensidade e de longa duração podem também influenciar significativamente a produção de certas miocinas (como a IL-6), impulsionando o efeito anti-inflamatório do exercício.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do NCEP ATP III estabelecer o critério de diagnóstico mais bem aceito no âmbito da SM, esta obra deixou claro que a SM possui significado clínico mais abrangente, que leva em conta outros distúrbios, inclusive a presença da inflamação subclínica. É bem estabelecido que a inflamação presente na SM é verificada por níveis aumentados de IL-6, PCR e TNF- α , que por sua vez se relacionam diretamente com altos valores de CA e IMC. Outrossim, foi introduzido que indivíduos diagnosticados com SM geralmente possuem aptidão cardiorrespiratória e neuromuscular reduzidas. Por outro lado, verificamos que o aumento do NAF promove a melhora dos componentes da SM e redução dos marcadores inflamatórios. Por sua vez, identificamos que a liberação local de IL-6 pelo ME contribui com a redução de seus níveis circulantes ligados a presença da inflamação subclínica da SM, principalmente nas intervenções que aliam o exercício aeróbico de moderada intensidade junto as estratégias de controle nutricional e ingesta calórica na população adulta.

Contribuição dos autores

IOMC: concepção e/ou no planejamento do estudo, na obtenção dos dados, e na redação da versão publicada.

AGO: planejamento do estudo; análise, interpretação e discussão dos dados, e revisão crítica e aprovação final da versão publicada.

Conflito de Interesses

Os autores afirmam que não há conflitos de interesse para elaboração do presente trabalho

REFERÊNCIAS

1. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113-32.
2. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, Manzoor S, Lone KP. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones (Athens)*. 2018.
3. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292(12):1440-6.
4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
5. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(8):600-11.
6. Stensvold D, Slørdahl SA, Wisløff U. Effect of exercise training on inflammation status among people with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012;10(4):267-72.
7. Wedell-Neergaard AS, Krogh-Madsen R, Petersen GL, Hansen Å, Pedersen BK, Lund R, et al. Cardiorespiratory fitness and the metabolic syndrome: Roles of inflammation and abdominal obesity. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194991.
8. Kubrusly M, Oliveira CM, Simões PS, Lima ReO, Galdino PN, Sousa PeA, et al. Prevalence of metabolic syndrome according to NCEP-ATP III and IDF criteria in patients on hemodialysis. *J Bras Nefrol*. 2015;37(1):72-8.
9. Ohno Y, Miyazaki T, Sato M, Araki R, Takahashi S, Takenaka T, et al. Lifestyle modifications supported by regional health nurses lowered insulin resistance, oxidative stress and central blood pressure in subjects with metabolic syndrome. *Obes Res Clin Pract*. 2015;9(6):584-91.
10. Rico-Martín S, Calderón-García JF, Sánchez-Rey P, Franco-Antonio C, Martínez Alvarez M, Sánchez Muñoz-Torrero JF. Effectiveness of body roundness index in predicting metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2020;21(7):e13023.
11. Semnani-Azad Z, Khan TA, Blanco Mejia S, de Souza RJ, Leiter LA, Kendall CWC, et al. Association of Major Food Sources of Fructose-Containing Sugars With Incident Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e209993.
12. Zhang D, Liu X, Liu Y, Sun X, Wang B, Ren Y, et al. Leisure-time physical activity and incident metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Metabolism*. 2017;75:36-44.
13. Lee SH, Tak YJ, Yi YH, Lee SY, Cho YH, Lee JG, et al. Correlations between obesity indices and cardiometabolic risk factors in obese subgroups in women with severe obesity: A multicenter, cross-sectional study. *Obes Res Clin Pract*. 2017;11(2):167-76.
14. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162.

15. Pi-Sunyer FX. The relation of adipose tissue to cardiometabolic risk. *Clin Cornerstone*. 2006;8 Suppl 4:S14-23.
16. Golzarand M, Toolabi K, Ebrahimi-Mameghani M, Aliasgarzadeh A, Arefhosseini S. Association between modifiable lifestyle factors and inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *East Mediterr Health J*. 2012;18(7):735-41.
17. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009;2(5-6):231-7.
18. Fuentes GC, Castañer O, Warnberg J, Subirana I, Buil-Cosiales P, Salas-Salvadó J, et al. Prospective association of physical activity and inflammatory biomarkers in older adults from the PREDIMED-Plus study with overweight or obesity and metabolic syndrome. *Clin Nutr*. 2020;39(10):3092-8.
19. Miller GD, Isom S, Morgan TM, Vitolins MZ, Blackwell C, Brosnihan KB, et al. Effects of a community-based weight loss intervention on adipose tissue circulating factors. *Diabetes Metab Syndr*. 2014;8(4):205-11.
20. Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:520258.
21. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25 Suppl 3:1-72.
22. Yu Z, Ye X, Wang J, Qi Q, Franco OH, Rennie KL, et al. Associations of physical activity with inflammatory factors, adipocytokines, and metabolic syndrome in middle-aged and older chinese people. *Circulation*. 2009;119(23):2969-77.
23. Agostinis-Sobrinho CA, Ruiz JR, Moreira C, Abreu S, Luís L, Oliveira-Santos J, et al. Cardiorespiratory fitness and inflammatory profile on cardiometabolic risk in adolescents from the LabMed Physical Activity Study. *Eur J Appl Physiol*. 2017;117(11):2271-9.
24. Duong TV, Wu PY, Yang E, Lin YF, Chiou HY, Yang SH. Associations of Waist Circumference, Socioeconomic, Environmental, and Behavioral Factors with Chronic Kidney Disease in Normal Weight, Overweight, and Obese People. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(24).
25. Kazaz İ, Angin E, Kabarın S, İyigün G, Kirmizigil B, Malkoç M. Evaluation of the physical activity level, nutrition quality, and depression in patients with metabolic syndrome: Comparative study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(18):e0485.
26. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Kavouras S, Stefanadis C. The associations between physical activity, inflammation, and coagulation markers, in people with metabolic syndrome: the ATTICA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12(2):151-8.
27. Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav Immun*. 2011;25(5):811-6.
28. Celestrin CP, Rocha GZ, Stein AM, Guadagnini D, Tadellem RM, Saad MJA, et al. Effects of a four week detraining period on physical, metabolic, and inflammatory profiles of elderly women who regularly participate in a program of strength training. *Eur Rev Aging Phys Act*. 2020;17:12.
29. Turi BC, Codogno JS, Fernandes RA, Monteiro HL. Low levels of physical activity and metabolic syndrome: cross-sectional study in the Brazilian public health system. *Cien Saude Colet*. 2016;21(4):1043-50.
30. Petersen AM, Pedersen BK. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57 Suppl 10:43-51.
31. Wannamethee SG, Whincup PH, Rumley A, Lowe GD. Inter-relationships of interleukin-6, cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome among older men. *J Thromb Haemost*. 2007;5(8):1637-43.
32. Villareal DT, Miller BV, Banks M, Fontana L, Sinacore DR, Klein S. Effect of lifestyle intervention on metabolic coronary heart disease risk factors in obese older adults. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(6):1317-23.
33. Wang CH, Chung MH, Chan P, Tsai JC, Chen FC. Effects of endurance exercise training on risk components for metabolic syndrome, interleukin-6, and the exercise capacity of postmenopausal women. *Geriatr Nurs*. 2014;35(3):212-8.

34. Diekmann C, Huber H, Preuß M, Preuß P, Predel HG, Stoffel-Wagner B, et al. Moderate Postmeal Walking Has No Beneficial Effects Over Resting on Postprandial Lipemia, Glycemia, Insulinemia, and Selected Oxidative and Inflammatory Parameters in Older Adults with a Cardiovascular Disease Risk Phenotype: A Randomized Crossover Trial. *J Nutr.* 2019;149(11):1930-41.
35. Beckie TM, Beckstead JW, Groer MW. The influence of cardiac rehabilitation on inflammation and metabolic syndrome in women with coronary heart disease. *J Cardiovasc Nurs.* 2010;25(1):52-60.
36. Duthell F, Lesourd B, Courteix D, Chapier R, Doré E, Lac G. Blood lipids and adipokines concentrations during a 6-month nutritional and physical activity intervention for metabolic syndrome treatment. *Lipids Health Dis.* 2010;9:148.
37. Vinet A, Obert P, Courteix D, Chapier R, Lesourd B, Verney J, et al. Different modalities of exercise improve macrovascular function but not microvascular function in metabolic syndrome: The RESOLVE randomized trial. *Int J Cardiol.* 2018;267:165-70.
38. Platat C, Wagner A, Klumpp T, Schweitzer B, Simon C. Relationships of physical activity with metabolic syndrome features and low-grade inflammation in adolescents. *Diabetologia.* 2006;49(9):2078-85.
39. González M, del Mar Bibiloni M, Pons A, Llopart I, Tur JA. Inflammatory markers and metabolic syndrome among adolescents. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(10):1141-5.
40. Pereira GB, Tibana RA, Navalta J, Sousa NM, Córdova C, Souza VC, et al. Acute effects of resistance training on cytokines and osteoprotegerin in women with metabolic syndrome. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2013;33(2):122-30.
41. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(8):608-17.
42. Golbidi S, Laher I. Exercise induced adipokine changes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Res.* 2014;2014:726861.
43. Vaccari CS, Rahman ST, Khan QA, Cheema FA, Khan BV. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on levels of inflammatory markers in response to exercise-induced stress: studies in the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr.* 2008;3(1):12-7.
44. Kraemer WJ, Ratamess NA, Nindl BC. Recovery responses of testosterone, growth hormone, and IGF-1 after resistance exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2017;122(3):549-58.
45. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol.* 1999;515 (Pt 1):287-91.
46. Silveira Martins M, Boufleur Farinha J, Basso Benetti C, Alves Courtes A, Duarte T, Nunes da Silva JC, et al. Positive Effects Of Resistance Training On Inflammatory Parameters In Men With Metabolic Syndrome Risk Factors. *Nutr Hosp.* 2015;32(2):792-8.
47. Alizaei Yousefabadi H, Niyazi A, Alaee S, Fathi M, Mohammad Rahimi GR. Anti-Inflammatory Effects of Exercise on Metabolic Syndrome Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Res Nurs.* 2021;23(2):280-92.
48. Gyorkos A, Baker MH, Miutz LN, Lown DA, Jones MA, Houghton-Rahrig LD. Carbohydrate-restricted Diet and High-intensity Interval Training Exercise Improve Cardio-metabolic and Inflammatory Profiles in Metabolic Syndrome: A Randomized Crossover Trial. *Cureus.* 2019;11(9):e5596.
49. Khalafi M, Symonds ME. The impact of high-intensity interval training on inflammatory markers in metabolic disorders: A meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports.* 2020.
50. Hayashino Y, Jackson JL, Hirata T, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S, et al. Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism.* 2014;63(3):431-40.

51. Tibana RA, Nascimento DaC, de Sousa NM, de Souza VC, Durigan J, Vieira A, et al. Enhancing of women functional status with metabolic syndrome by cardioprotective and anti-inflammatory effects of combined aerobic and resistance training. *PLoS One*. 2014;9(11):e110160.
52. Ruderman NB, Keller C, Richard AM, Saha AK, Luo Z, Xiang X, et al. Interleukin-6 regulation of AMP-activated protein kinase. Potential role in the systemic response to exercise and prevention of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2006;55 Suppl 2:S48-54.