

**DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS E ENVELHECIMENTO:
INTERAÇÃO ENTRE OBESIDADE, IMUNOSSENESCÊNCIA E EXERCÍCIO FÍSICO**Wallace Machado Magalhães de Souza¹, Aline da Silva Barbosa Ferreira^{2,3}**RESUMO**

Doenças crônico-degenerativas (DCD) configuram a principal causa de mortalidade em todo mundo, em destaque para as doenças cardiovasculares (DCV) e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Existe uma forte relação entre DCD, obesidade, principalmente quando ocorre um acúmulo de gordura na região abdominal, e imunossenescência, onde a produção persistente e não resolutive de citocinas pró-inflamatórias, principalmente interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), leva a um estado de inflamação crônica de baixo grau, promovendo danos funcionais e histológicos em diversos tecidos. Este processo inflamatório leva ao surgimento de doenças metabólicas, neurodegenerativas e neoplasias, além das DCV. Entre as principais estratégias não-farmacológicas para o tratamento de DCD estão o controle nutricional e o exercício físico. Desta forma, o objetivo deste artigo foi realizar uma revisão narrativa sobre a relação de obesidade, imunossenescência e exercício físico. O exercício físico é capaz de promover diversas adaptações favoráveis para a prevenção e controle de DCD, através da produção de miocinas e fatores de regulação metabólica, como a PGC1 α e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), promovendo redução do estado inflamatório e menor incidência de DCD.

Palavras-chave: Inflamação crônica de baixo grau. Citocinas. Interleucina-6. Envelhecimento.

1 - Centro de Cardiologia do Exercício (CCEEx), Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro (IECAC), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

2 - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP/Fiocruz), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

3 - Superintendência de Vigilância em Saúde, Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SVS/SMS-Rio), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

ABSTRACT

Chronic-degenerative diseases and aging: interaction between obesity, immunosenescence, and physical exercise

Chronic degenerative diseases (CDD) are the leading cause of mortality worldwide, particularly cardiovascular diseases (CVD) and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). There is a strong relationship between CDD, obesity, especially when there is an accumulation of fat in the abdominal region, and immunosenescence, where persistent and unresolved production of pro-inflammatory cytokines, mainly interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor alpha (TNF- α), leads to a state of low-grade inflammation, promoting functional and histological damage in various tissues. This inflammatory process leads to the onset of metabolic, neurodegenerative, and neoplastic diseases, in addition to CVD. Among the main non-pharmacological strategies for treating CDD are nutritional control and physical exercise. Thus, the objective of this article was to conduct a narrative review on the relationship between obesity, immunosenescence, and physical exercise. Physical exercise can promote several favorable adaptations for the prevention and control of CDD through the production of myokines and metabolic regulatory factors, such as PGC1 α and brain-derived neurotrophic factor (BDNF), promoting a reduction in inflammatory state and a lower incidence of CDD.

Key words: low-grade inflammation. Cytokines. Interleukin-6. Aging

E-mail dos autores:
wallacemachado@ufrj.br
alineferreiranutricionista@gmail.com

Autor para correspondência
Wallace Machado Magalhães de Souza
wallacemachado@ufrj.br

INTRODUÇÃO

Doenças crônico-degenerativas (DCD) configuram a principal causa de mortalidade em todo mundo. Especificamente, doenças cardiovasculares (DCV) e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) foram responsáveis por 16% e 6% dos óbitos no período de 2000 a 2019, respectivamente. Doença de Alzheimer e outras formas de demência listam a sétima causa de mortalidade no mundo neste mesmo período (WHO, 2020).

Diversos fatores contribuem para o surgimento e desenvolvimento das DCD, entre eles a obesidade, principalmente quando ocorre o acúmulo excessivo de gordura na região abdominal, está intimamente relacionada ao aumento da produção de marcadores pró-inflamatórios, principalmente interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (do inglês, TNF- α), que promovem alterações metabólicas em diversos órgãos e tecidos levando a resistência à insulina, diabetes mellitus e esteatose hepática (Pereira e Alvarez-Leite, 2014).

Imunossenescência é um processo biológico natural, caracterizado pelo declínio da função imune devido o processo de envelhecimento, possui como principais características aumento da síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias (i.e., IL-1 β , IL-6 e TNF- α), maior suscetibilidade à infecções e resposta inadequada à vacinação, contribuindo para o surgimento e desenvolvimento de DCD (Rodrigues e colaboradores, 2021).

As principais alterações fisiológicas que levam a imunossenescência são o acúmulo de células senescentes, diminuição da resposta fagocitária dos neutrófilos e macrófagos, involução tímica e encurtamento dos telômeros dos linfócitos (Tonet e Nóbrega, 2008).

Fisiopatologia das doenças crônico-degenerativas

O mecanismo comum às DCD está relacionado à inflamação crônica de baixo grau, caracterizada pela liberação persistente e não resolutive de diversos marcadores pró-inflamatórios, que provocam danos celulares e nos tecidos, promovendo alterações histológicas e funcionais (Barbé-Tuana e colaboradores, 2020).

Estresse oxidativo, aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (do inglês, ROS), menor biodisponibilidade de

óxido nítrico, disfunção mitocondrial e estresse do retículo endoplasmático são os principais mecanismos envolvidos neste processo (Franceschi e colaboradores, 2018; Rodrigues e colaboradores, 2021).

Fatores ambientais e comportamentais como tabagismo, sedentarismo e alimentação inadequada contribuem para amplificar o processo inflamatório pelo aumento da produção de ROS (Barbé-Tuana e colaboradores, 2020).

Desta forma, tratamentos para DCD devem ser desenvolvidos com intuito de reduzir a morbidade e mortalidade por estas doenças.

Entre as principais estratégias estão o tratamento farmacológico, controle nutricional e exercício físico (Liu e colaboradores, 2023).

Mecanismos de atuação do exercício físico nas doenças crônico-degenerativas

Diversos estudos realizados em animais e humanos buscam elucidar mecanismos fisiológicos promovidos pelo exercício físico na prevenção e tratamento de DCD.

Dentre estes mecanismos, as miocinas - citocinas produzidas e secretadas pelo músculo esquelético durante o exercício físico - desempenham papel chave neste processo (Pedersen e colaboradores, 2007).

Entre as principais miocinas, a IL-6, quando produzida e liberada pelo músculo esquelético ativo, possui importante papel na regulação do metabolismo da glicose, além de aumentar a lipólise e a oxidação lipídica (Pedersen e colaboradores, 2001; Steensberg e colaboradores, 2000).

A Figura 1 apresenta o mecanismo de atuação do exercício físico na produção de miocinas e atuação em diferentes órgãos e tecidos.

O coativador de transcrição gênica PGC1 α regula diversos aspectos associados ao exercício físico na função muscular, regulando a plasticidade do músculo esquelético e suprimindo a resposta inflamatória através do aumento da densidade mitocondrial e da expressão miofibrilar de proteínas, melhora do metabolismo oxidativo e mudança na utilização de substrato energético, prevenindo o catabolismo muscular.

Desta forma, tem sido postulado que a PGC1 α possui papel central regulador na incidência de DCD (Handschin e Spiegelman, 2008).

Além de atuar na síntese e liberação dos mediadores supracitados pelo músculo esquelético para regulação da inflamação crônica de baixo grau, o exercício físico é capaz

de liberar fatores específicos em diferentes órgãos e tecidos, como sistema nervoso central e tecido adiposo para a prevenção e controle de DCD.

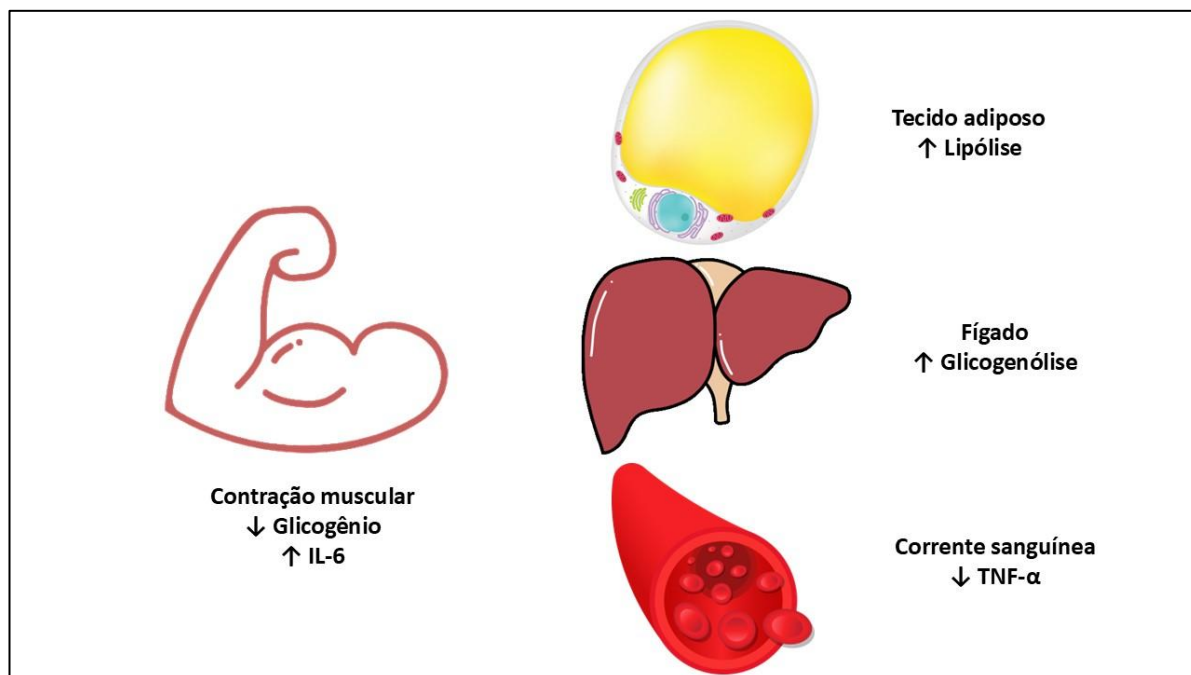


Figura 1 - Mecanismo de atuação do exercício físico na produção de miocinas.

Exercício físico e doenças neurodegenerativas

No sistema nervoso central, o exercício físico promove melhora do aprendizado, memória, função executiva, proteção contra neurodegeneração, aumenta a plasticidade sináptica, neurogênese, função metabólica e vascular do hipocampo e córtex cerebral em animais (Cotman e colaboradores, 2007; Ding e colaboradores, 2006; Trejo e colaboradores, 2001).

A liberação de fatores de crescimento, principalmente o fator neurotrófico derivado do cérebro (do inglês, BDNF) durante o exercício físico, é considerado o principal mecanismo associado à melhora da função cerebral em humanos (Kuipers e Bramham, 2006; Seifert e colaboradores, 2010).

Além disso, o exercício físico diminui a incidência e a gravidade de doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer e doença de Parkinson (Cotman e colaboradores, 2007).

Estudos realizados em modelo animal mostram que o exercício físico reduz a carga de placas β -amiloide no hipocampo e no córtex de

ratos (Adlard e colaboradores, 2005; Lazarov e colaboradores, 2005).

Teri e colaboradores (2003) realizaram um ensaio clínico randomizado com pacientes com Doença de Alzheimer divididos em grupo exercício físico domiciliar combinado com gestão comportamental e grupo de rotina de cuidados médicos (grupo controle).

Após 3 meses de intervenção, o grupo que realizou exercícios físicos e gestão comportamental apresentou melhora da dependência funcional e dos sintomas de depressão, enquanto o grupo controle apresentou piora destes desfechos. Estas adaptações se mantiveram após 24 meses de acompanhamento.

O exercício físico é considerado primordial no tratamento de pacientes com Doença de Parkinson (Alberts e Rosenfeldt, 2020).

Recente metanálise que incluiu 26 ensaios clínicos randomizados mostrou que o exercício físico é uma medida efetiva para melhorar a função motora, mobilidade, equilíbrio e a qualidade da marcha em pacientes com Doença de Parkinson.

Entre os principais tipos de exercício estão o treinamento de força, Tai Chi e dança (Li e colaboradores, 2022).

Almeida e colaboradores (2022) realizaram uma elegante metanálise com 27 ensaios clínicos randomizados e constataram que o exercício aeróbio promove redução nos sinais motores (e.g., tremor, bradicinesia e rigidez) em pacientes com Doença de Parkinson.

O exercício físico aumenta a liberação de dopamina e fatores neurotróficos (i.e., BDNF), promove angiogênese, inibe o estresse oxidativo e melhora função mitocondrial em pacientes com Doença de Parkinson (Feng e colaboradores, 2020).

Exercício físico, doenças metabólicas e cardiovasculares

Modificações no tecido adiposo, como aumento do volume de adipócitos, infiltração de macrófagos e produção de citocinas pró-inflamatórias estão intimamente relacionadas com surgimento de DCD. A obesidade induz mudança do fenótipo dos macrófagos M2, que possuem característica anti-inflamatória, para macrófagos M1, provocando aumento na síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias (Pereira e Alvarez-Leite, 2014).

Contudo, o exercício físico é capaz de reverter esta alteração, mesmo na presença de obesidade pelo aumento na secreção de citocinas anti-inflamatórias, em destaque para interleucina-10 (IL-10) e inibição da síntese e liberação de TNF- α , provocando uma resposta protetora para DCD (Silveira e colaboradores, 2020).

Além de promover benefícios no controle glicêmico, o exercício físico é capaz de reduzir inflamação crônica de baixo grau em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Em recente metanálise que incluiu 23 ensaios clínicos randomizados (n=1350 pacientes) demonstrou que o exercício físico reduz significativamente marcadores inflamatórios como proteína C-reativa (PCR), TNF- α e IL-6 nestes indivíduos (Chen e colaboradores, 2020).

O exercício físico melhora a perfusão do miocárdio e retarda a progressão da doença em pacientes com doença arterial coronariana (DAC). Hambrecht e colaboradores (2004) realizaram um ensaio clínico randomizado por

12 meses com 101 homens com DAC, divididos em grupo exercício físico (n = 51) e intervenção coronariana percutânea (ICP) (n=50), identificou que o exercício físico promoveu maior sobrevida e melhora da capacidade funcional, além de produzir menos custos (\$ 3429 x \$ 6956), reduzir hospitalizações e revascularizações sucessivas comparados ao grupo que realizou ICP.

Exercício físico e imunossenescência

O exercício físico também é capaz de alterar marcadores importantes associados à imunossenescência, como comprimento dos telômeros e regulação da massa muscular em idosos.

Estudo realizado com 125 indivíduos entre 55 a 79 anos com altos níveis de atividade física no decorrer da vida, comparados com indivíduos da mesma faixa etária sedentários, identificou que os fisicamente ativos tinham menor involução tímica, além de menores níveis séricos de IL-6, além de maiores níveis de interleucina-7 (IL-7), que possui efeito protetor do timo. Ademais, apresentaram menor polarização de células Th17 e maior frequência de células B (Duggal e colaboradores, 2018).

Além disso, o exercício físico aeróbio de intensidade moderada (i.e., 65%-75% da frequência cardíaca de reserva) realizado 3 vezes por semana por 10 meses apresentou melhora da resposta à vacinação de influenza em idosos (Kohut e colaboradores, 2004).

Fiatarone e colaboradores (1990) realizaram um estudo clássico com 10 nonagenários institucionalizados submetidos a 8 semanas de treinamento de força de alta intensidade resultou em ganhos médios de 174% na força muscular, além de aumento de aproximadamente 9% na área muscular da coxa e 48% de melhora da marcha. Interessante neste estudo é que dois indivíduos que usavam bengala deixaram de usar no final do treinamento.

Desta forma, o exercício físico, especialmente o treinamento de força, promove benefícios na função muscular e reduz o risco de quedas em idosos.

A figura 2 sumariza o efeito do exercício físico nos diferentes tecidos e sistemas

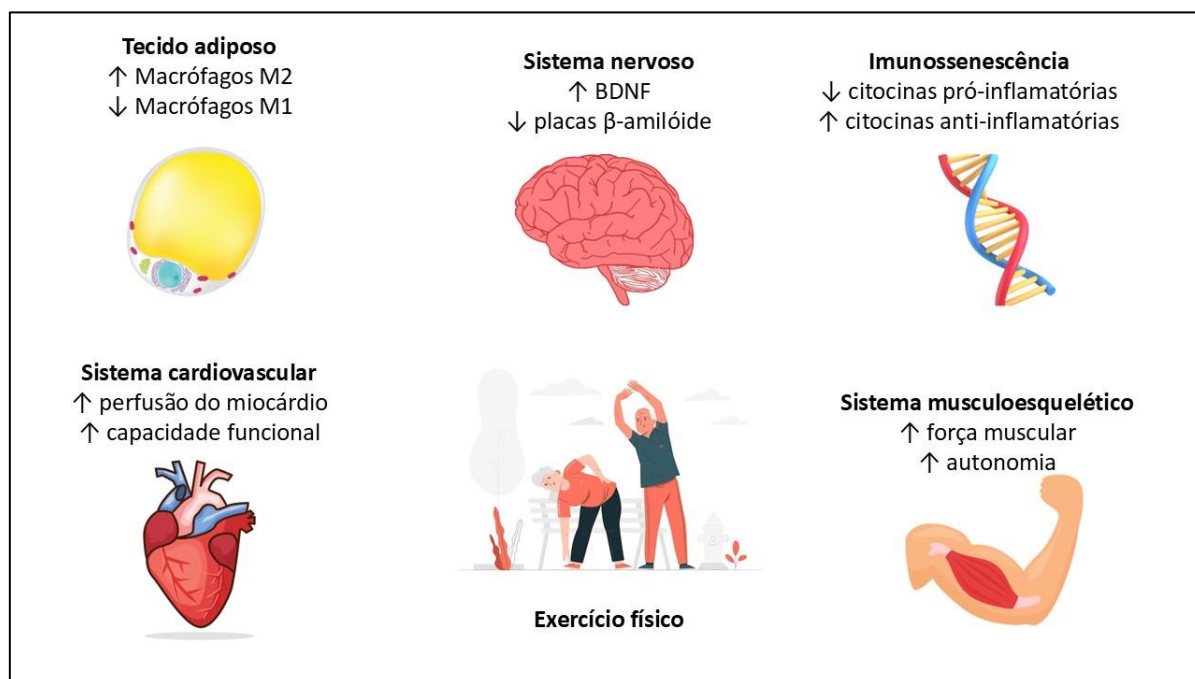


Figura 2 - Efeito do exercício físico nos diferentes tecidos e sistemas.

CONCLUSÃO

Baseado no corpo de evidências atual, é possível afirmar categoricamente que o exercício físico é uma importante estratégia para prevenção e tratamento de DCD.

Os mecanismos fisiológicos associados ao exercício físico envolvem a produção de miocinas, BDNF e outros fatores que reduzem o estado de inflamação crônica de baixo grau.

Desta forma, políticas públicas que facilitem o acesso e incentivem a prática regular de exercício físico, principalmente na população idosa, devem estruturadas com intuito de proporcionar melhores desfechos relacionados à saúde, reduzindo a incidência, morbidade e mortalidade associadas à DCD.

REFERÊNCIAS

1-Adlard, P.A.; Perreau, V.M.; Pop, V.; Cotman, C.W. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* Vol. 25. Núm. 17. 2005. p. 4217-4221.

2-Alberts, J.L.; Rosenfeldt, A.B. The universal prescription for Parkinson's disease: Exercise. *Journal of Parkinson's Disease.* Vol. 10. Núm. s1. 2020. p. S21-S27.

3-Almeida, F.O.; Santana, V.; Corcos, D.M.; Ugrinowitsch, C.; Silva-Batista, C. Effects of Endurance Training on Motor Signs of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine.* Vol. 52. Núm. 8. 2022. p. 1789-1815.

4-Barbé-Tuana, F.; Funchal, G.; Schmitz, C.R.R.; Maurmann, R.M.; Bauer, M.E. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. *Seminars in Immunopathology.* Vol. 42. Núm. 5. 2020. p. 545-557.

5-Chen, X; Sun, X; Wang, C.; He, H. Effects of Exercise on Inflammatory Cytokines in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Vol. 2020.* 2020. p. 1-12.

6-Cotman, C.W.; Berchtold, N.C.; Christie, L. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci.* Vol. 30. Núm. 9. 2007. p. 464-472.

7-Ding, Y.H. Li, J.; Zhou, Y.; Rafols, J.A.; Clark, J.C.; Ding, Y. Cerebral angiogenesis and expression of angiogenic factors in aging rats after exercise. *Curr. Neurovasc. Res.* Vol.3. Núm. 1. 2006. p. 15-23.

- 8-Duggal, N.A.; Pollock, R.D.; Lazarus, N.R.; Harridge, S.; Lord, J.M. Major features of immunosenescence, including reduced thymic output, are ameliorated by high levels of physical activity in adulthood. *Aging Cell*. Vol. 17. Núm. 2. 2018. p. 1-13.
- 9-Feng, Y.S.; Yang, S.D.; Tan, Z.; Wang, M.M.; Xing, Y.; Dong, F.; Zhang, F. The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease. *Life Sci.*, Vol. 245. Núm. 15. 2020. p. 1-10.
- 10-Fiatarone, M.A.; Marks, E.C.; Ryan, N.D.; Meredith, C.N.; Lipsitz, L.A.; Evans, W.J. High-intensity strength training in nonagenarians. *JAMA*. Vol. 263. Núm. 22. 1990. p. 3029-3034.
- 11-Franceschi, C.; Garagnani, P.; Parini, P.; Giuliani, C.; Santoro, A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. Vol. 14. Núm. 10. 2018. p. 576-590.
- 12-Hambrecht, R.; Walther, C.; Möbius-Winkler, S.; Gielen, S.; Linke, A.; Conradi, K.; Erbs, S.; Kluge, R.; Kendziorra, K.; Sabri, O.; Sick, P.; Schuler, G. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation*. Vol. 109. Núm. 11. 2004. p. 1371-1378.
- 13-Handschin, C.; Spiegelman, B.M. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature*. Vol. 454. Núm. 24. 2008. p.463-469.
- 14-Kohut, M.L.; Arntson, B.A.; Lee, W.; Rozeboom, K.; Yonn, K.J.; Cunnick, J.E.; McElhaney, J. Moderate exercise improves antibody response to influenza immunization in older adults. *Vaccine*. Vol. 2. Núm. 22. 2004. p. 2298-2306.
- 15-Kuipers, S.D.; Bramham, C.R. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. *Curr. Opin. Drug Discov*. Vol. 9. Núm. 5. 2006. p. 580-586.
- 16-Lazarov, O.; Robinson, J.; Tang, Y.P.; Hairston, I.S.; Korade-Mirnic, Z.; Lee, V.M.; Hersh, L.B.; Sapolsky, R.M.; Mirnic, K.; Sisodia, S.S. Environmental enrichment reduces Ab levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell*. Vol. 120. Núm. 5. 2005. p. 701-713.
- 17-Li, X.; Gao, Z.; Yu, H.; Gu, Y.; Yang, G. Effect of Long-term Exercise Therapy on Motor Symptoms in Parkinson Disease Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Phys Med Rehabil*. Vol. 101. Núm. 10. 2022. p. 905-912.
- 18-Liu, Z.; Liang, Q.; Ren, Y.; Guo, C.; Ge, X.; Wang, L.; Cheng, Q.; Luo, P.; Zhang, Y.; Han, X. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Vol. 13. Núm. 8. 2023. p. 1-16.
- 19-Pedersen, B.K.; Steensberg, A.; Schjerling, P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *Journal of Physiology*. Vol. 536. Núm. 2. 2001. p. 329-337.
- 20-Pedersen, B.K.; Akerström, T.C.A.; Nielsen, A.R.; Fischer, C.P. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol*. Vol. 103. Núm. 3. 2007. p. 1093-1098.
- 21-Pereira, S.S.; Alvarez-Leite, J.L. Low-grade inflammation, obesity, and diabetes. *Curr Obes Rep*. Vol. 3. Núm. 4. 2014. p. 422-431.
- 22-Rodrigues, L.P.; Teixeira, V.R.; Alencar-Silva, T.; Simonassi-Paiva, B.; Pereira, R.W.; Pogue, R.; Carvalho, J.L. Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. Vol. 59. 2021. p. 9-21.
- 23-Seifert, T.; Brassard, P.; Wissenberg, M.; Rasmussen, P.; Nordby, P.; Stallknecht, B.; Adser, H.; Jakobsen, A.H.; Pilegaard, H.; Nielsen, H.B.; Secher, N.H. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. Vol. 298. Núm. 2. 2010. p. R372-R377.
- 24-Silveira, L.S.; Biondo, L.A.; Teixeira, A.A.S.; Lima Junior, E.A.; Castoldi, A.; Câmara, N.O.S.; Festuccia, W. T.; Rosa-Neto, J.C.; Lira, F.S. Macrophage immunophenotype but not anti-inflammatory profile is modulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) in exercised obese mice. *Exerc Immunol Rev*. Vol. 26. 2020. p-10-22.

25-Steensberg, A.; Hall, G.V.; Osada, T.; Sacchetti, M.; Saltin, B.; Pedersen, B.K. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *Journal of Physiology*. Vol. 529. Núm. 1. 2000. p. 237-242.

26-Teri, L. Gibbons, L.E.; McCurry, S.M.; Logsdon, R.G.; Buchner, D.M.; Barlow, W.E.; Kukull, W.A.; LaCroix, A.Z.; McCormick, W.; Larson, E.B. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer Disease. *JAMA*. Vol. 290. Núm. 15. 2003. p. 2015-2022.

27-Tonet, A.C.; Nóbrega, O.T. Imunossenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.* Vol. 11. Núm. 2. 2008. p. 259-273.

28-Trejo, J.L.; Carro, E.; Torres-Aleman, I. Circulating Insulin-Like Growth Factor I Mediates Exercise-Induced Increases in the Number of New Neurons in the Adult Hippocampus. *The Journal of Neuroscience*. Vol. 21. Núm. 5. 2001. p. 1628-1634.

29-WHO. World Health Organization. The top 10 causes of death (2000-2019). Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Acessado em: 03/05/2024.

Recebido para publicação em 25/08/2024
Aceito em 14/09/2024