

Tema 1 O Impacto do Exercício Físico na Função Endotelial

Dr. Renato Andrade^{1,2,3}, Dr. Rogério Pereira^{1,2,4,5}, Prof. Doutor João Freitas^{1,5}, Prof. Prof. Doutor Ovídio Costa^{1,5}, Prof. Doutor João Espregueira-Mendes^{1,2,5,6}

¹Clínica do Dragão, Espregueira-Mendes Sports Centre - FIFA Medical Centre of Excellence; ²Dom Henrique Research Centre; ³Faculdade de Desporto da Universidade do Porto; ⁴Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa; ⁵Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; ⁶Departamento de Ortopedia da Universidade do Minho.

RESUMO / ABSTRACT

O impacto do exercício físico nas funções e adaptações endoteliais tem sido extensivamente estudado, o qual sofreu avanços significativos na última década. Temos assistido a um interesse crescente em relação às células endoteliais progenitoras devido às suas capacidades regeneradoras no tecido endotelial. A função endotelial vascular é responsável pelo equilíbrio homeostático do endotélio, envolvendo fatores locais e sistêmicos. Neste sentido, o exercício físico beneficia a vasodilatação endotélio-dependente, o que contribui para a prevenção da doença cardiovascular.

The physical exercise impact on the endothelial function and adaptations has been widely studied, which has suffered significant advances in the last decade. We have been witnessing an increasing interest on the endothelial progenitor cells, due to its regenerative capacities on the endothelial tissue. The vascular endothelial function is responsible for the homeostatic balance of the endothelium, involving local and systemic factors. In this sense, physical activity benefits the endothelium-dependent vasodilation, contributing to the cardiovascular disease prevention.

PALAVRAS-CHAVE / KEYWORDS

Exercício, endotélio, doença cardiovascular
Exercise, endothelium, cardiovascular disease

endotélio, resultando em adaptações benéficas quer funcionais mas também estruturais^{5,8}. Estas adaptações dependem de várias características do exercício, como a sua frequência, duração, intensidade e modalidade. Por um lado, a grande maioria da literatura científica utiliza o exercício aeróbio ou de resistência, envolvendo grandes grupos musculares e contrações repetidas dinâmicas, tais como, corrida lenta e ciclismo. Este tipo de exercício promove alterações sistêmicas na pressão arterial e na frequência cardíaca, produzindo alterações recorrentes na hemodinâmica e na tensão de cisalhamento endotelial. Por outro lado, outros estudos focam pequenos grupos musculares, tais como exercícios de pega manual, estando associados maioritariamente a efeitos locais, menos dependentes de alterações regulatórias e neuronais⁹.

O sistema vasodilatador dependente do óxido nítrico é a via vasodilatadora mais frequentemente estudada devido aos seus efeitos anti-aterogénicos no endotélio⁸. A redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, possivelmente através de mecanismos envolvidos nas alterações da via sinalizadora do óxido nítrico, poderá colocar o indivíduo em risco de disfunção endotelial^{6,10,11}. No entanto, o mecanismo implícito na redução do óxido nítrico é ainda alvo de debate na comunidade científica, dependendo de diversos

Introdução

Na última década o conhecimento no que concerne ao impacto direto do exercício físico na vasculatura humana tem sofrido avanços significativos. Assim, é sabido que a prática de exercício físico melhora a função cardiovascular, especialmente a vasodilatação endotélio-dependente nas artérias elásticas e ao nível da microcirculação¹. Neste sentido, o exercício físico poderá reduzir em cerca de 30% o risco de doença cardiovascular, contribuindo para a sua prevenção primária e secundária². No entanto, os seus mecanismos biológicos ainda não são totalmente compreendidos³, sendo que os efeitos do exercício físico na redução dos tradicionais fatores de risco cardiovasculares apenas explicam parte da redução do risco de doença cardiovascular. Assim, a relação inversa entre o exercício físico e o risco de doença cardiovascular pode também ser explicada por potenciais mediadores, especialmente os biomarcadores inflamatórios/hemostáticos, pressão sanguínea e

índice de massa corporal⁴. A restante redução do risco de doença cardiovascular poderá eventualmente ser explicada pelo efeito direto e benéfico do exercício no endotélio⁵.

Exercício Físico na Função Endotelial

O endotélio desempenha um papel fulcral na regulação da pressão e fluxo sanguíneo através da contínua modulação do tônus vascular⁶. Os efeitos do exercício nas funções endoteliais envolvem fatores locais e sistêmicos⁷. Neste sentido, o exercício tem impacto direto na vasculatura através de aumentos repetitivos na tensão de cisalhamento ("shear stress") no

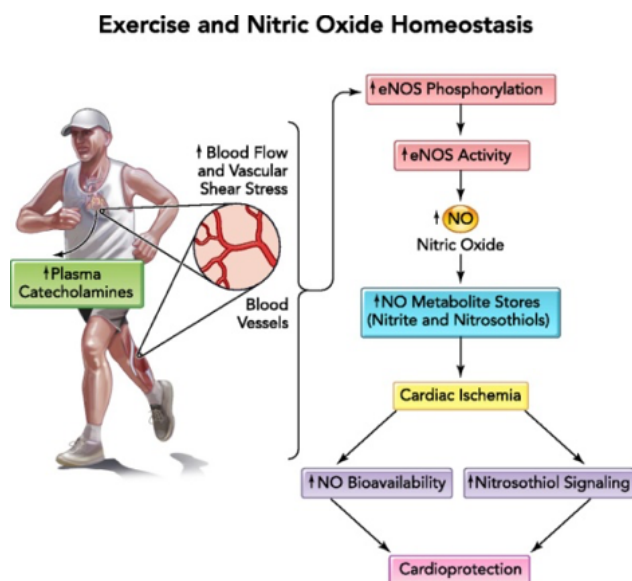


Figura 1 – Diagrama elucidativo dos efeitos do exercício na biodisponibilidade do óxido-nítrico e sua consequente função protetora do sistema cardiovascular (adaptado de Calvert e Lefer. Physiology. 2013;28(4):216-224).

fatores, tais como doença fenotípica, severidade da doença e fatores de risco de lesão cardiovascular¹.

À luz destes mecanismos, tem sido sugerido que o exercício poderá aumentar a biodisponibilidade do óxido nítrico através da redução do stress oxidativo, pela regulação dos vasodilatadores endógenos e pela elevação da capacidade anti-oxidante nos pequenos e grandes vasos sanguíneos¹. Assim, também neste domínio, o exercício físico estabelece-se como uma medida preventiva devido às suas funções protetivas do sistema cardiovascular (Figura 1)¹². Vários tipos de exercício aeróbio associam-se à melhoria do fluxo dependente do endotélio e mediado pelo controlo vasomotor¹³. No entanto, este poderá ser mais efetivo em indivíduos com disfunção endotelial¹⁴.

Tem surgido recentemente um crescente interesse na investigação de células endoteliais progenitoras – células derivadas da medula óssea – uma vez que parecem estar envolvidas na angiogénese e na reparação de áreas lesadas do endotélio^{1,15,16}. Estas células, devido à sua capacidade de proliferar, migrar e de diferenciar, participam na manutenção da função endotelial, na angiogénese^{17,18}. Neste sentido, tem sido demonstrado que o exercício físico consegue aumentar a quantidade e mobilidade destas células na corrente sanguínea, com implicações benéficas na doença da artéria coronária, doença arterial periférica e na insuficiência cardíaca crónica^{18,19}.

Numerosos estudos têm sido reportados na literatura científica que exploram diferentes tipos de exercício com impacto na função endotelial vascular, i.e., nos processos fisiológicos responsáveis pelo seu equilíbrio homeostático (integridade funcional) do endotélio¹. Quando investigados os efeitos do exercício na função endotelial vascular em indivíduos saudáveis e assintomáticos, a comunidade científica ainda não chegou a um consenso, uma vez que existem ainda poucos estudos nesta população e com resultados contraditórios, sendo que alguns não verificam nenhuma adaptação endotelial ao exercício^{1,2}. Todavia, a verificarem-se melhorias, parece que estas ocorrerão em função da

carga de treino, i.e., parece que pelo menos deverá ser de intensidade moderada^{2,8}.

Vuckovic et al.²⁰ numa revisão sistemática mostraram que vários tipos de exercício, com períodos de duração variável entre 4 a 16 semanas, melhoram a vasodilatação endotélio-dependente. Porém, existe ainda pouca evidência da eficácia do exercício na vasodilatação endotélio-independente. Neste sentido, Phillips et al.²¹ reportaram que a vasodilatação endotélio-independente na presença de nitroglicerina é normal em indivíduos sedentários, mas poderá ser reduzida através de uma única série de exercício físico ou de um simples levantamento de pesos. Assim, sugere que a redução da dilatação mediada pelo fluxo é alcançada através da diminuição da libertação de óxido nítrico, limitando a sua biodisponibilidade, em oposição à modulação da sensibilidade vascular ao óxido nítrico. Para além disso, em adultos jovens ativos têm sido referidos valores entre 8 e 12% de dilatação mediada pelo fluxo e, mais uma vez, estes valores parecem não ser sensíveis a fatores de stress agudos, ao contrário do que acontece em adultos sedentários¹. Neste sentido, Clarkson et al.²² aplicaram um programa combinado de exercício aeróbio e anaeróbio em indivíduos jovens saudáveis por um período de 10 semanas, mostrando que este programa de exercício generalizado pode influenciar positivamente a função macrovascular endotelial. Por outro lado, Choi et al.²³ após submeterem o antebraço de indivíduos saudáveis a exercício excêntrico de elevada intensidade, encontraram redução significativa na dilatação braquial mediada pelo fluxo, mostrando que estes efeitos podem ocorrer tanto local como sistemicamente. Tendo estes dados em consideração, verifica-se que vários tipos de exercício parecem ter a capacidade de melhorar a função endotelial. Porém, este aumento parece ser mais suscetível em indivíduos com maior aptidão para o exercício físico²⁴. Neste sentido, é necessário determinar e implementar padrões de exercício seguros e efetivos, com intensidades, frequências e durações do exercício adaptadas para melhor prevenir e tratar as

doenças cardiovasculares, intervindo na disfunção endotelial vascular¹.

Conclusão

Com base nas evidências apresentadas, parece que vários tipos de exercício – com diferente intensidade, frequência e duração – têm um impacto benéfico na função endotelial vascular. No entanto, estes efeitos em indivíduos saudáveis assintomáticos ainda não foram bem estabelecidos. O principal mecanismo responsável pelos efeitos do exercício na função endotelial vascular parece ser o aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico como via facilitadora da vasomotricidade. Adicionalmente, foi também demonstrado que o exercício é capaz de produzir efeitos benéficos vasomotores loco-regionais (por exemplo, na excitação muscular segmentar), também com repercussões sistémicas. É importante conhecer os potenciais benefícios do exercício na função endotelial vascular como meio de prevenção e tratamento de disfunções cardiovasculares. Assim, importa cada vez mais desenvolver estratégias, integrar alargar a atividade física em programas de intervenção sócio-sanitária, com finalidades preventivas e terapêuticas.

Bibliografia

1. Phillips, S.A., Mahmoud, A.M., Brown, M.D., Haus, J.M.. *Exercise interventions and peripheral arterial disease: implications for cardio-metabolic disease*. Prog Cardiovasc Dis. 2015; 57(5),521-534.
2. Thijssen, D.H., Maiorana, A.J., O'Driscoll, G., Cable, N.T., Hopman, M.T., Green, D.J.. *Impact of inactivity and exercise on the vasculature in humans*. Eur J Appl Physiol. 2010;108(5),845-875.
3. Ribeiro, F., Alves, A.J., Duarte, J.A., Oliveira, J.. *Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation?* Int J Cardiol. 2010; 141(3),214-221.
4. Mora, S., Cook, N., Buring, J.E., Ridker, P.M., Lee, I-M. *Physical activity and reduced risk of cardiovascular events potential mediating mechanisms*. Circulation. 2007; 116(19),2110-2118.
5. Green, D., Cable, N., Joyner, M., O'Driscoll, G.. *Exercise and cardiovascular risk reduction: updating the rationale for exercise*. J Appl Physiol. 2008; 105(2),766-768.

Restante Bibliografia em:
www.revdesportiva.pt (A Revista Online)

6. Ribeiro, F., Alves, A., Teixeira, M., Ribeiro, V., Duarte, J.A., Oliveira, J.. *Funcionalidade endotelial e aterosclerose: marcadores sanguíneos com utilidade pública*. Rev Port Cardiol. 2009: 28(10), 1121-1151.
7. Green, D.J.. *Exercise training as vascular medicine: direct impacts on the vasculature in humans*. Exerc Sport Sci Rev. 2009: 37(4),196-202.
8. Green, D.J., Maiorana, A., O'Driscoll, G., Taylor, R.. *Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans*. J Physiol. 2004: 561(1),1-25.
9. Green, D.J., Spence, A., Halliwill, J.R., Cable, N.T., Thijssen, D.H.. *Exercise and vascular adaptation in asymptomatic humans*. Exp Physiol. 2011: 96(2),57-70.
10. Taddei, S., Virdis, A., Ghiadoni, L., Magagna, A., Salvetti, A.. *Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension*. Circulation. 1998: 97(22),2222-2229.
11. Lteif, A., Vaishnava, P., Baron, A.D., Mather, K.J.. *Endothelin limits insulin action in obese/insulin-resistant humans*. Diabetes. 2007: 56(3),728-734.
12. Calvert, J., Lefer D.. *Role of β -adrenergic receptors and nitric oxide signaling in exercise-mediated cardioprotection*. Physiology. 2013;28(4):216-224.
13. Vona, M., Rossi, A., Capodaglio, P., Rizzo, S., Servi, P., De Marchi, M., Cobelli, F.. *Impact of physical training and detraining on endothelium-dependent vasodilation in patients with recent acute myocardial infarction*. Am Heart J. 2004:147(6),1039-1046.
14. Goto, C., Higashi, Y., Kimura, M., Noma, K., Hara, K., Nakagawa, M., Kawamura, M., Chayama, K., Yoshizumi, M., Nara, I.. *Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress*. Circulation. 2003: 108(5),530-535.
15. Leone, A.M., Valgimigli, M., Giannico, M.B., Zacccone, V., Perfetti, M., D'Amario, D., Rebuzzi, A.G., Crea, F.. *From bone marrow to the arterial wall: the ongoing tale of endothelial progenitor cells*. Eur Heart J. 2009: ehp078.
16. Möbius-Winkler, S., Höllriegel, R., Schuler, G., Adams, V.. *Endothelial progenitor cells: implications for cardiovascular disease*. Cyto-metry A. 2009: 75(1),25-37.
17. Asahara, T., Murohara, T., Sullivan, A., Silver, M., van der Zee, R., Li, T., Witzenbichler, B., Schatteman, G., Isner, J.M.. *Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis*. Science. 1997: 275(5302),964-966.
18. Hill, J.M., Zalos, G., Halcox, J.P., Schenke, W.H., Waclawiw, M.A., Quyyumi, A.A., Finkel, T.. *Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk*. N Engl J Med. 2003: 348(7),593-600.
19. Ribeiro, F., Ribeiro, I.P., Alves, A.J., Monteiro, M., Oliveira, N., Oliveira, J., Amado, F., Remião, F., Duarte, J.A.. *Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in cardiovascular disease: a systematic review*. Am J Phys Med Rehabil. 2013: 92(11),1020-1030.
20. Vuckovic, K.M., Piano, M.R., Phillips, S.A.. *Effects of exercise interventions on peripheral vascular endothelial vasoreactivity in patients with heart failure with reduced ejection fraction*. Heart Lung Circ. 2013: 22(5),328-340.
21. Phillips, S.A., Jurva, J.W., Syed, A.Q., Syed, A.Q., Kuulinski, J.P., Pleuss, J., Hoffmann, R.G., Gutterman, D.D.. *Benefit of low-fat over low-carbohydrate diet on endothelial health in obesity*. Hypertension. 2008: 51(2),376-382.
22. Clarkson, P., Montgomery, H.E., Mullen, M.J., Donald, A.E., Powe, A.J., Bull, T., Jubbs, M., World, M., Deanfield, J.E.. *Exercise training enhances endothelial function in young men*. J Am Coll Cardiol. 1999: 33(5),1379-1385.
23. Choi, Y., Akazawa, N., Miyaki, A., Ra, S.G., Shiraki, H., Ajisaka, R., Maeda, S.. *Acute effect of high-intensity eccentric exercise on vascular endothelial function in young men*. J Strength Cond Res. 2014.
24. Hägg, U., Wandt, B., Bergström, G., Volk-mann, R., Gan, L-M.. *Physical exercise capacity is associated with coronary and peripheral vascular function in healthy young adults*. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005: 289(4),H1627-H1634.