

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa

v. 9, n. 17, jul./dez. 2012

ISSN 1807-8850

UNILUS

Centro Universitário Lusíada

Rua Armando Salles de Oliveira, 150

Boqueirão – Santos/SP – Brasil

11050-071

(13) 3202-4500

Camila Cardoso Almeida

Acadêmica do Curso de Fisioterapia do
Centro Universitário Lusíada

Elizabeth Souza dos Anjos

Acadêmica do Curso de Fisioterapia do
Centro Universitário Lusíada

Fernanda Yole Ravanelli Pacheco

Acadêmica do Curso de Fisioterapia do
Centro Universitário Lusíada

Ketheryn Sales Rodrigues

Acadêmica do Curso de Fisioterapia do
Centro Universitário Lusíada

A FISIOLOGIA DO EXERCÍCIO FÍSICO NA ESTIMULAÇÃO DA ANGIOGÊNESE EM PACIENTES DIABÉTICOS COM DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA

RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) está associado ao desenvolvimento de anormalidades no metabolismo que alteram a parede das artérias, tornando-as mais suscetíveis a desenvolver aterosclerose. O acúmulo de glicose nos vasos periféricos em pacientes diabéticos é o que deriva a situação de aterosclerose que com consequente evolução causa obstrução de artérias dos membros inferiores classificando, assim, a doença vascular periférica (DVP). A obstrução da árvore arterial dos membros inferiores, devido a DVP no paciente diabético, resulta numa diminuição do aporte sanguíneo necessário aos tecidos durante o exercício ou mesmo em repouso levando-o ao estado de hipóxia. Perante esse estado, o organismo possui diversos mecanismos de adaptação, sendo um deles a angiogênese. Os efeitos do exercício físico sobre a rede de vasos sanguíneos é de extrema importância, inclusive quando se trata de exercícios aeróbicos, pois ele provoca adaptações estruturais e funcionais nas redes de vasos, na musculatura estriada esquelética e, também, na estimulação da angiogênese.

Palavras-chave: Angiogênese. Exercício físico. Diabetes mellitus. Doença vascular periférica.

THE PHYSIOLOGY OF EXERCISE ON THE STIMULATION OF ANGIOGENESIS IN DIABETIC PATIENTS WITH PERIPHERAL VASCULAR DISEASE

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is associated with the development of abnormalities in metabolism that alter the artery walls, making the patients more susceptible to developing atherosclerosis. The accumulation of glucose in peripheral vessels in diabetic patients is that derives the position of atherosclerosis that causes development with consequent obstruction of the arteries of the lower limbs thereby classifying peripheral vascular disease (PVD). The obstruction of the arterial tree of the lower limbs due to PVD in diabetic patients results in a decrease in blood supply to the tissues needed during exercise or even at rest leading him to a state of hypoxia. Given this state, the body has several mechanisms of adaptation, one of angiogenesis. The effects of physical activity on the network of blood vessels is extremely important, even when it comes to aerobic exercise because it causes structural and functional adaptations in networks of vessels in skeletal striated muscle and also in stimulating angiogenesis.

Keywords: Angiogenesis. Physical exercise. Diabetes mellitus. Peripheral vascular disease.

INTRODUÇÃO

Atualmente o diabetes adentra a sociedade mundial com grande prevalência. Cerca de 173 milhões de pessoas ao redor do globo são acometidas pela doença, e os dados revelados são de curvas ascendentes atingindo, em 2030, uma marca de 366 milhões de indivíduos portadores (QUEIROZ et al., 2011).

O diabetes mellitus (DM) aplica-se a um grupo de distúrbios metabólicos caracterizado por um quadro de hiperglicemia crônica, isso ocorre por defeitos na secreção do hormônio insulina ou de sua ação. A hiperglicemia, gerada por essa deficiência origina sintomas como poliúria, polidipsia, perda de peso e polifagia, além de complicações agudas que podem levar a risco de vida (cetoacidose diabética e síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica) ou complicações vasculares crônicas (QUEIROZ et al., 2011).

Dentre as complicações vasculares crônicas que acometem o paciente diabético, encontra-se a doença vascular periférica (DVP). Um estudo transversal feito com 927 pacientes diabéticos no Rio Grande do Sul observou prevalência de 33% de DVP (QUEIROZ et al., 2011), ocupando o segundo lugar entre doença arterial coronariana e doença vascular cerebral. A DVP desenvolve-se devido ao acúmulo de glicose na corrente sanguínea e consequente obstrução de vasos, esse fator deriva a formação de um êmbolo. Por sua vez, o êmbolo, impede a passagem de gases e nutrientes, a consequência dessa situação é a hipoxia (déficit de oxigênio) dos tecidos adjacentes.

A hipóxia dos tecidos, gerada por obstrução de vasos periféricos, estimula o organismo à formação de novos capilares a partir de capilares pré-existentes, a esse processo dá-se o nome de angiogênese (DENIPOTI et al., 2006). Essa neovascularização ocorre naturalmente, no entanto, manifesta-se de forma lenta ocasionando, diversas vezes em pacientes diabéticos, a necrose dos tecidos atingidos e posterior amputação desse perímetro. Para que essa angiogênese ocorra de maneira mais rápida e efetiva, tem sido avaliada a prescrição, aos pacientes diabéticos com DVP avançada, de exercícios físicos regulares que promovam esse resultado.

O presente trabalho tem como objetivo revisar artigos em busca de analisar a validade de exercícios físicos na estimulação da angiogênese em pacientes portadores de Diabetes Mellitus com DVP. Partindo da verificação da fisiologia do exercício físico aplicado sob supervisão do profissional de fisioterapia.

DVP EM DIABÉTICOS

O DM está associado ao desenvolvimento de anormalidades no metabolismo que alteram a parede das artérias, tornando-as mais suscetíveis a desenvolver aterosclerose. (Gottlieb et al., 2009). O acúmulo de glicose nos vasos periféricos em pacientes diabéticos é o que deriva a situação de aterosclerose que com consequente evolução causa obstrução de artérias dos membros inferiores classificando, assim, a DVP (LOCATELLI et al., 2009).

O acúmulo de glicose no sangue favorece o estresse oxidativo, alterações no fluxo sanguíneo, aumento da permeabilidade vascular e, também, diminui os níveis de óxido nítrico (NO). O NO é um importante fator para o funcionamento adequado do endotélio vascular, pois apresenta propriedades vasodilatadoras, inibe a agregação plaquetária e proliferação das células musculares lisas vasculares (FERREIRA et al., 2011). Esses fatores podem levar a agregação de diversas moléculas destacando-se as de LDL (lipoproteínas de baixa densidade), e como consequência ocorre um processo denominado embolia que consiste em uma diminuição da luz dos vasos e obstrução da passagem de sangue, afetando artérias que nutrem o coração, o cérebro e membros inferiores. Como resultado, pacientes com diabetes têm um risco muito elevado de sofrer infarto do miocárdio, acidente vaso-cerebral e amputações de membros inferiores (GOTTLIEB et al., 2009).

A DVP, sob o ponto de vista funcional, é uma doença cujo estreitamento arterial leva a uma descompensação entre as necessidades de oxigênio e o aporte deste às regiões distais do sistema cardiovascular (REI; RODRIGUES, 2007). Em termos crônicos, a limitação de fluxo sanguíneo originada pela aterosclerose induz episódios de isquemia (falta de suprimento sanguíneo) transitória, manifesta-se frequentemente sob a forma de claudicação sempre que há necessidade acrescida de oxigênio. Esta sintomatologia, denominada claudicação intermitente (CI), é caracterizada pelos doentes como dor, ardor, cansaço, fadiga ou câimbras desencadeados pela locomoção e aliviados pelo repouso (REI; RODRIGUES, 2007). Uma proposta de tratamento para indivíduos com CI é a utilização do exercício físico com fins terapêuticos (LOCATELLI et al., 2009).

A inclusão das modificações dos fatores de risco, mudanças no estilo de vida e o uso de drogas específicas geralmente associadas a exercícios físicos reduzem a necessidade, na DVP, de intervenção cirúrgica ou endovascular, limitando os procedimentos invasivos para pacientes que tem piora de seus sintomas (LOCATELLI et al., 2009).

REMODELAÇÃO VASCULAR

Todas as células precisam de um adequado aporte de oxigênio e nutrientes para o seu desenvolvimento e proliferação. Tais requerimentos nutritivos são fornecidos através da corrente sanguínea.

Para situações de isquemia, o organismo possui diversos mecanismos de adaptação que permitem melhorar o aporte sanguíneo aos tecidos. Um dos mecanismos acionados nessas circunstâncias é a angiogênese, que consiste em um processo complexo onde há a formação de novos vasos a partir de vasos pré-existentes. Após um estímulo inicial, as células endoteliais separam-se das células vizinhas bem como das células de suporte perivascular, começando a proliferar e a migrar. Organizam-se posteriormente em cordões que subsequentemente adquirem lúmen, dando assim origem a novos vasos (BRANDÃO et al., 2012).

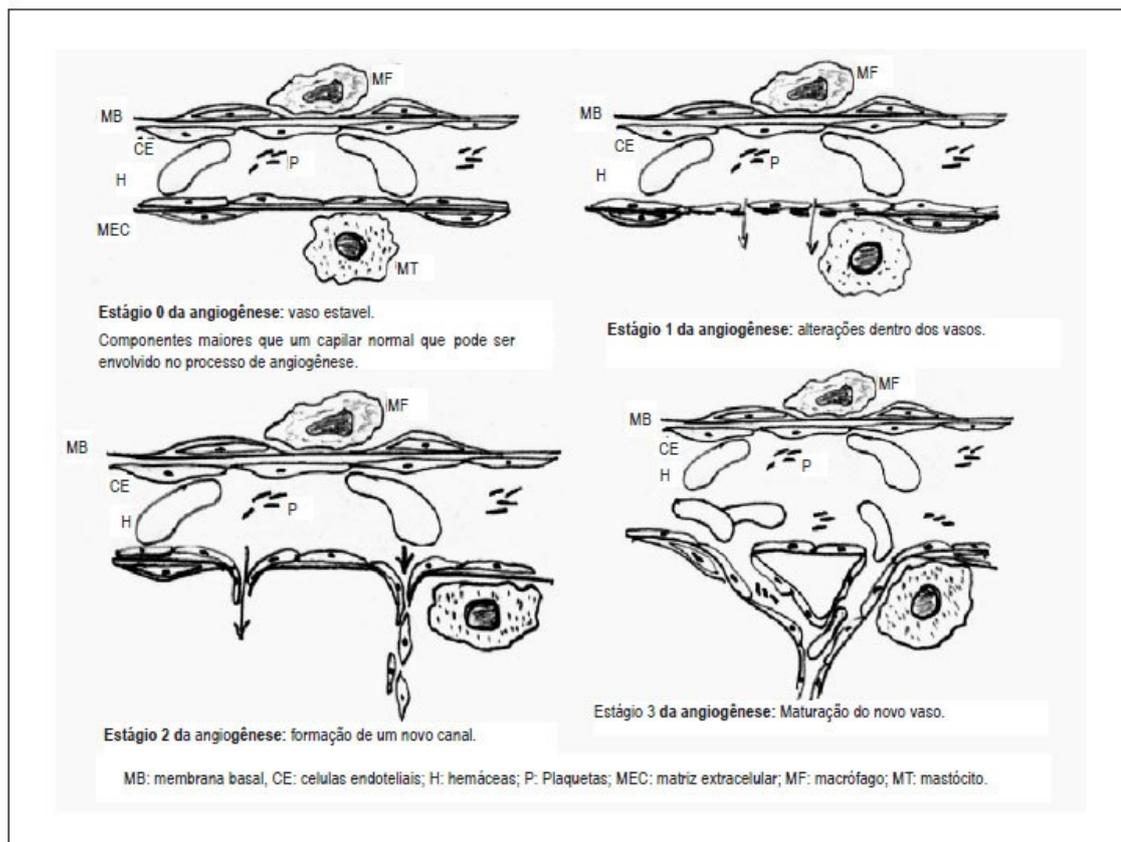
Esse processo ocorre em condições fisiológicas como ovulação, desenvolvimento do corpo lúteo, embriogênese, crescimento tecidual, desenvolvimento mamário na lactação, resposta imune, inflamação e cicatrização. Mas, também ocorre em situações patológicas como uma tentativa de reparação de danos teciduais através da formação local de novos vasos (VALLIATI et al., 2011).

A angiogênese é um mecanismo de múltiplos passos, controlada por fatores que se desenvolvem quando algum estímulo induz a mudança das células endoteliais de um estado de repouso para um estado de replicação e invasão. Essa neovascularização é principalmente uma resposta adaptativa à hipóxia tecidual e depende do acúmulo do fator de transcrição induzido pela hipóxia (HIF), que serve para aumentar a transcrição do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e seus receptores VEGF-R, pelas células em sofrimento isquêmico (VALLIATI et al., 2011).

O VEGF é um dos mais importantes fatores pró-angiogênicos já identificados, sendo este um potente estimulador de mitoses para as células endoteliais (Denipoti et al., 2006). Porém, para os efeitos angiogênicos do VEGF serem favoráveis, é preciso que haja a produção de óxido nítrico (NO) no endotélio vascular, por apresentar propriedades que auxiliam no funcionamento adequado do endotélio (FERREIRA et al., 2011).

Os vasos alvos dos fatores angiogênicos são os capilares, os quais apresentam pequeno calibre com células endoteliais sobre uma lâmina basal, cobertas por uma camada descontínua de células presentes na parede vascular (pericitos) e células musculares lisas. Um dos processos iniciais da resposta angiogênica é a quebra das ligações entre as células dessas camadas. As células endoteliais ativadas geram enzimas proteolíticas que permitem a degradação da matriz extracelular e migração dessas células através da membrana basal a partir do vaso da qual se originam (VALLIATI et al., 2011).

Em pacientes diabéticos acometidos por DVP, há o acúmulo de glicose na corrente sanguínea e consequente obstrução de vasos, esse fator deriva a formação de um êmbolo, que impede a passagem de gases e nutrientes. A consequência dessa situação é a hipoxia dos tecidos adjacentes. Em adaptação a essa obstrução arterial e a fim de evitar consequente isquemia, o organismo induz os processos angiogênicos no sentido de melhorar o aporte sanguíneo aos tecidos (BRANDÃO et al., 2012). Como se observa na figura a seguir:



Esquema detalhado do processo de angiogênese, mostrado no estágio 1: dilatação do vaso, ativação de células endoteliais, ativação de plaquetas, secreção de ativadores do plasminogênio e enzimas proteolíticas, desgranulação de mastócitos, ativação de macrófagos, ruptura da membrana basal e aumento de permeabilidade com saída de fibrina e outras proteínas; no estágio 2: formação de pseudópodos, degradação da matriz extracelular, migração de células endoteliais para o espaço extravascular com sua proliferação e formação de brotos de tecido vascular; e no estágio 3: nova membrana basal e maturação da nova parede vascular para estabelecimento do fluxo sanguíneo, formação de tubos e conexões, além de novos vasos.

Adaptado de Lorier et al., 2011.

ESTIMULAÇÃO DA ANGIOGÊNESE ATRAVÉS DE EXERCÍCIOS FÍSICOS

A obstrução da árvore arterial dos membros inferiores, devido a DVP no paciente diabético, resulta numa diminuição do aporte sanguíneo necessário aos tecidos durante o exercício ou mesmo em repouso. O organismo, por sua vez, possui diversos mecanismos de adaptação que permitem melhorar o aporte sanguíneo aos tecidos em situações de isquemia, sendo um deles a angiogênese (BRANDÃO et al., 2012).

O conhecimento dos efeitos do exercício sobre a rede de vasos sanguíneos é uma importante ferramenta para a prescrição e execução de exercícios, já que provoca adaptações estruturais e funcionais nas redes de vasos, na musculatura estriada esquelética e, também, na estimulação da angiogênese. Essas adaptações dependem da característica do exercício: aeróbico ou anaeróbico (exercício resistido) (DENIPOTI et al., 2006).

Segundo Locatelli et al. (2009), no que se refere a modalidade dos exercícios, a maioria dos trabalhos por ele analisados (66%), envolvia treino aeróbico como única modalidade de exercício. No entanto o exercício resistido (ER), segundo Câmara et al. (2007), quando bem orientado, consiste em estratégia segura, tanto para o sistema cardiovascular como para o sistema músculo-esquelético.

Na angiogênese, os processos que a culminam dependem de estímulos mecânicos e moleculares nos vasos sanguíneos. Os fatores estimuladores de angiogênese no exercício aeróbico, segundo Denipoti et al. (2006), são a hipóxia e o aumento do fluxo sanguíneo vascular. A hipóxia é um fator molecular devido ao fato de ocorrer inicialmente um déficit de oxigênio ao músculo em exercício, isso age como um estímulo às células endoteliais a liberarem o fator de transição induzível por hipóxia (HIF). O HIF induz a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), um potente estimulador de mitose às células endoteliais que tem seus níveis aumentados durante o exercício. Já o aumento do fluxo sanguíneo vascular é um fator mecânico, pois é acompanhado do aumento de tensão da parede capilar devido às mudanças no comprimento do miômero durante os ciclos de contração e relaxamento. Acredita-se, na verdade, que o aumento do fluxo sanguíneo não seja o fator primordial para o início da angiogênese, e sim a produção de óxido nítrico (NO), um dos fatores de relaxamento produzido pelo endotélio durante o exercício, principalmente quando relacionado ao VEGF.

Portanto, a angiogênese por exercício aeróbico, no músculo esquelético depende principalmente da expressão de VEGF e NO, já que outros fatores como HIF e aumento da tensão da parede capilar são estimuladores da produção desses fatores (Denipoti et al., 2006).

Em relação ao ER há poucas literaturas disponíveis sobre a sua efetividade na angiogênese, mas Câmara et al. (2007) afirma que ocorre um aumento na capilarização da musculatura esquelética da perna, dessa forma há uma vaga influência do ER na angiogênese.

O exercício aeróbico, detectado na literatura como o mais eficaz, pode ser realizado com aconselhamento usual de caminhar com regularidade. Contudo tem havido uma evidência crescente de que o exercício realizado sob supervisão poderá permitir uma maior melhoria sintomática com a neovascularização. A fisioterapia atuando na supervisão dos pacientes portadores de DM com DVP pode trazer, através de exercícios físicos, um aumento do desempenho, do fluxo sanguíneo, do limiar de dor, além de reduzir os níveis de estresse e melhorar a capacidade funcional, facilitando a realização das atividades de vida diárias (AVDs). Sua eficácia prevalece por não ser invasiva e quando comparada a intervenção cirúrgica revela-se com um custo mais baixo. Apesar de efeitos benéficos, a intervenção fisioterapêutica não é utilizada de forma rotineira na prática clínica, porém a fisioterapia promove a esses indivíduos melhora na qualidade de vida e prognóstico da doença (Locatelli et al., 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Segundo os trabalhos analisados nesta revisão o exercício físico, supervisionado pelo fisioterapeuta, na estimulação da angiogênese é eficaz, inclusive quando se trata de exercícios aeróbicos. Isso porque o treino aeróbico possibilita uma melhora no fluxo sanguíneo e um aumento no músculo esquelético de fatores como o VEGF e NO, responsáveis por promover a neovascularização.

REFERÊNCIAS

BRANDÃO, D.; COSTA, C.; MANSILHA, A. Angiogênese e Arteriogênese na doença Arterial Periférica. *Angiol Circ Vasc*. 8(2): 53-59, 2012.

CÂMARA, L.C.; SANTARÉM, J.M., et al. Exercícios resistidos terapêuticos para indivíduos com doença arterial obstrutiva periférica: evidências para a prescrição. **J Vasc Bras**. 6(3): 247-257, 2007.

DENIPOTI, C.H.; MORAES, S.M.F.; HERNANDES, L. – Angiogênese e Exercício. **Arq Mudi**. 10(2): 17-22, 2006.

FERREIRA, T.F.; SAVIOLLI, I.H., et al. Diabetes Melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**. 55(3): 182-188, 2011.

GOTIBELLI, M.G.V.; SCHWANKE, C.H.A., et al. Status antioxidante, Diabetes mellitus II e aterosclerose. **Saúde e Pesquisa** 2(1): 99-106, 2009.

LOCATELLI, E.C.; PELIZZARI, S., et al. Exercícios físicos na doença obstrutiva periférica. **J Vasc Bras**. 8(3): 247-254, 2009.

LORIER, G.; TOURINO, C.; KALIL, KALIL, R.A. Angiogênese coronariana como resposta endógena da isquemia miocárdia no adulto. **Arq. Bras. Cardiol**. 97(6): 140-148, 2011.

QUEIROZ, P.C.; AGUIAR, D.C., et al – Prevalência das complicações micro e macrovasculares e de seus fatores de risco em pacientes com diabetes mellitus e síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Clínica Médica**. 9(4): 254-258, 2011.

REI, F.; RODRIGUES, L.M. Conhecer e viver com a doença vascular periférica, contribuindo para o seu controle. **Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde**, 5(1): 41-51, 2008.

TRICHES, C.; SCHAAN, D., et al. Complicações vasculares do diabetes melito: peculiaridades clínicas, de diagnóstico e manejo. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 53(6): 698-708, 2009

VALIATTI, F.B.; CRISPIM, D., et al. Papel do fator de crescimento vascular endotelial na angiogênese e na retinopatia diabética. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 55(2): 106-113, 2011.