

ANGIOGÊNESE E EXERCÍCIO

Carlos Henrique Denipoti*, Solange Marta Franzói de Moraes**, Luzmarina Hernandes**[☒]

Denipoti CH, Moraes SMF, Hernandes L. Angiogênese e exercício. Arq Mudi. 2006;10(2):17-22

RESUMO. O exercício age de forma benéfica no tratamento de doenças arteriais coronárias e doença arterial periférica, assim como na prevenção destas doenças, por meio de adaptações estruturais e funcionais no coração e na rede de vasos sanguíneos. A formação de novos capilares a partir de capilares pré-existentes é chamado de angiogênese. O processo de remodelação vascular é desencadeado pelo exercício assim como sob outras condições. O óxido nítrico (NO) e o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), são os principais agentes bioquímicos do processo de angiogênese. A angiogênese relacionada ao exercício sofre influência de variantes. As principais e mais relatadas, são o tipo de exercício realizado, o tipo de fibra muscular estimulada, e as condições dos indivíduos testados. Existe uma correlação positiva entre o exercício físico e a angiogênese. Contudo vários fatores intrínsecos e extrínsecos agem como moduladores deste processo. Esta importante característica adaptativa do organismo deve ser explorada principalmente no que diz respeito à prevenção de doenças arteriais, por seu potencial efeito protetor da rede vascular.

PALAVRAS-CHAVE: angiogênese; exercício físico; VEGF.

Denipoti CH, Moraes SMF, Hernandes L. Angiogenesis and exercise. Arq Mudi. 2006;10(2):17-22.

ABSTRACT. Exercise is beneficial to the treatment of coronary artery diseases and peripheral arterial disease, as well as to the prevention of these diseases, through structural and functional adaptations of the heart and blood vessels. The formation of new capillaries from pre-existing ones is called angiogenesis. The process of vascular remodeling is triggered by exercise and other conditions. Nitric oxide (NO) and the vascular endothelial growth factor (VEGF) are the major biochemical agents of angiogenesis. Exercise-related angiogenesis is influenced by some variables. The most important and more reported are the type of exercise, the type of muscle fiber stimulated, and the conditions of the individual. There is a positive correlation between physical exercise and angiogenesis. However, several intrinsic and extrinsic factors act as modulators of this process. This important adaptive feature of the organism can be exploited especially in what concerns the prevention of arterial diseases, because of its potential protective effect over the vascular bed.

KEY WORDS: angiogenesis, physical exercise, VEGF.

INTRODUÇÃO

Os benefícios do exercício físico sobre o sistema cardiovascular são bem conhecidos. O exercício age de forma benéfica no tratamento de doenças coronarianas e doença arteriosclerótica, assim como na prevenção destas doenças, por meio de adaptações estruturais e funcionais no coração e na rede de vasos sanguíneos. A melhora na função contrátil, o aumento nas dimensões finais da diástole, a bradicardia de repouso,

utilização de substratos energéticos e o aumento na capacidade antioxidante são exemplos destas adaptações (Hornig et al., 1996; Barilla et al., 2000).

O exercício físico também provoca adaptações fisiológicas da musculatura estriada esquelética. Estas adaptações dependem das características do exercício: aeróbio ou anaeróbio e/ou agudo ou crônico, sendo as relacionadas ao exercício crônico aeróbio são consideradas as mais benéficas para a saúde (Holloszy, Coyle, 1984).

*Especialista em Morfofisiologia Aplicada ao Exercício pela Universidade Estadual de Maringá, PR; **Docente do Departamento de Ciências Morfofisiológicas da Universidade Estadual de Maringá, PR; [☒]Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Ciências Morfofisiológicas, Avenida Colombo, 5790 Bloco H-79, sala 108, 87020-900, Maringá, PR.

No exercício predominantemente aeróbio podemos destacar como adaptações: mudanças no número e tamanho das mitocôndrias, na forma de utilização de substratos pelas fibras musculares, na atividade das enzimas relacionadas ao *stress* oxidativo e alterações na vascularização, envolvendo modificações no calibre e número de vasos sanguíneos da musculatura esquelética (Hollooszy, Coyle, 1984; Booth, Thompson, 1991). O aumento no número e calibre dos vasos sanguíneos, principalmente na musculatura esquelética, promove a melhora de quadros patológicos e da performance atlética por favorecer o aumento na perfusão sanguínea e na difusão de oxigênio para os tecidos (Hepple et al, 2000; Richardson et al, 2000; Mcguire, Secomb, 2003).

O aumento no calibre dos vasos arteriais, não decorrente de efeitos regulatórios locais, mas de um aumento real de tecido endotelial e da musculatura lisa do vaso, é chamado de arteriogênese. Por outro lado, a formação de novos capilares a partir de capilares pré-existentes é chamado de angiogênese. (VanRoyen et al, 2001; Jussila, Alitalo, 2002; Prior et al., 2004).

Também pode ser chamado de angiogênese o processo pelo qual as veias e artérias se remodelam e expandem durante o desenvolvimento embrionário (Jussila, Alitalo, 2002). Em adultos saudáveis, este termo só se aplica ao crescimento de capilares e ocorre em situações fisiológicas onde é uma resposta natural, não patológica, a alterações endócrinas, como por exemplo, nos órgãos reprodutivos femininos, ou ainda em resposta a *stress* fisiológico e perturbações ambientais (Brown, 2003). A angiogênese também é observada como uma adaptação à hipóxia e isquemia ou ainda após a exposição a baixas temperaturas (Hudlicka et al, 1992).

O conhecimento dos efeitos do exercício sobre a rede de vasos sanguíneos é uma importante ferramenta para a prescrição e execução de exercícios, tanto para atletas, em sua busca de acréscimos mínimos, mas significativos na performance, como para populações que objetivam a prevenção e tratamento de doenças tais como cardiopatias ou angiopatias.

O objetivo deste trabalho é reunir informações sobre este importante aspecto adaptativo da rede vascular, a angiogênese, e verificar a influência deste processo na musculatura esquelética, como decorrência do exercício físico.

DESENVOLVIMENTO

Remodelação vascular

Os vasos são constituídos basicamente por células de musculatura lisa vascular e pelo endotélio. O endotélio é responsável por liberar fatores que regulam a contração ou o relaxamento do músculo liso, a proliferação celular, e a expressão de genes (Nascimento et al, 2003).

O desenvolvimento de novos capilares in vivo é iniciado por fatores que agem na superfície abluminal dos capilares existentes e/ou vênulas pós-capilares, e promovem a degradação da membrana basal. Este fenômeno permite, então, a migração das células endoteliais para dentro do espaço extravascular onde elas proliferam e formam brotos abluminais os quais se tornam funcionais em conexão com outros segmentos da rede capilar. Os brotos adquirem uma nova lâmina basal e se tornam circundados por pericitos (Ausprunck, Folkman, 1977). Este processo se denomina brotamento e é bem documentado em condições patológicas, como no crescimento tumoral, e durante o desenvolvimento pós-natal normal (Brown, 2003).

Outro mecanismo de angiogênese é a intussuscepção, e refere-se ao processo pelo qual um único capilar se divide longitudinalmente em dois pela formação de um septo. Neste caso, as células endoteliais de lados opostos do vaso se estendem intraluminalmente até entrarem em contato formando um septo, levando ao surgimento de dois vasos. (Kurz et al, 2003; Nascimento et al., 2003; Prior et al., 2004).

Os processos que culminam na angiogênese (tanto na intussuscepção quanto no brotamento) dependem de estímulos mecânicos e moleculares nos vasos sanguíneos (Brown, Hudlicka, 2003). As células endoteliais devem ser ativadas por meio de algum estímulo, como por exemplo, o exercício. O endotélio libera sinalizadores que iniciam o processo de degradação da membrana basal e da matriz extracelular por meio de proteases. As metaloproteinases da matriz (MMPs) constituem a maior classe de proteases responsáveis pela degradação das proteínas da membrana basal (Haas et al, 2000). Este processo permite a migração das células endoteliais e a expansão do tubo em desenvolvimento (Haas et al, 2000; Prior et al., 2004).

Fatores estimuladores de angiogênese no exercício

O exercício físico induz aumento nas necessidades energéticas dos músculos,

provocando uma série de adaptações agudas, como elevação da frequência cardíaca e ventilação pulmonar. Estas adaptações têm como consequência um aumento do aporte de nutrientes, incluindo-se o oxigênio. O aumento das necessidades energéticas do músculo durante o exercício provoca um déficit inicial de oxigênio (hipóxia) e nutrientes, estimulando a adaptação do organismo, provocando uma regulação aguda do fluxo sanguíneo, principalmente por meio do mecanismo de vasodilatação no tecido muscular (Guyton, Hall, 2002).

A hipóxia é reconhecida como um potente fator angiogênico. A queda nos níveis circulantes de oxigênio age como um estímulo para as células endoteliais liberarem o fator de transcrição induzível por hipóxia (HIF) que induz a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF); este é um potente estimulador de mitoses para as células endoteliais e tem seus níveis aumentados durante o exercício. Estes aspectos evidenciam a relação entre hipóxia e exercício. (Gustafsson et al., 1999; Prior et al., 2004).

A angiogênese no exercício também tem sido associada a fatores mecânicos. Estudos têm sugerido que o aumento no fluxo sanguíneo isoladamente já é o suficiente para induzir crescimento capilar, uma vez que músculos esqueléticos que exibem angiogênese têm em comum o fato de ocorrer uma elevação no fluxo sanguíneo (Hudlicka, 1991).

O aumento no fluxo sanguíneo vascular acompanhado do aumento de tensão da parede capilar (*shear stress*), ou *stress* mecânico devido às mudanças no comprimento do sarcômero durante os ciclos de contração e relaxamento estão intimamente ligados à angiogênese. Contudo, os mecanismos exatos pelos quais isso ocorre não são bem elucidados (Hudlicka et al., 1992; Pries et al., 2003; Monteiro et al., 2003). Mas acredita-se que a produção de óxido nítrico (NO), regulada principalmente pela pressão exercida pelo fluxo sanguíneo na parede do vaso, esteja envolvido neste mecanismo que regula a angiogênese (Prior et al., 2004).

O NO é um dos fatores de relaxamento produzido pelo endotélio. Funciona ativando a monofosfato guanilato ciclase citoplasmática (GMPc), que diminui o cálcio intracelular e provoca o relaxamento da musculatura lisa vascular. A produção de NO pelo endotélio depende da ativação da enzima óxido nítrico sintase (eNOS), que por sua vez depende de um aumento do cálcio intra-celular (Nascimento et al.,

2003).

Laughlin et al. (2004), mensuraram a quantidade de eNOS em artérias de ratos estimulados por treinamento de corrida intervalada durante um período de oito semanas. Observaram que os grupos treinados obtiveram resultados significativamente maiores do que os sedentários, tanto na quantidade de eNOS como na capacidade de perfusão sanguínea em vários tecidos, evidenciando a relação entre angiogênese, óxido nítrico e exercício.

A produção de NO é uma peça chave para o início da angiogênese, e está associada à capacidade que alguns fatores angiogênicos têm de induzir proliferação endotelial, principalmente relacionado ao VEGF. Os efeitos angiogênicos do VEGF dependem da produção de NO (Fukumura et al., 2001).

O VEGF também apresenta níveis elevados com a atividade física. Este fator de crescimento age como sinal mitogênico pela ativação dos receptores VEGFR-1 e VEGFR-2, que promovem uma maior permeabilidade vascular, fazendo com que as proteínas plasmáticas, a fibrina e o fluido sanguíneo extravasem. Este processo aumenta a migração das células endoteliais para o local de brotamento (Jussila, Alitalo 2002).

Portanto, a angiogênese por exercício, no músculo esquelético depende principalmente da expressão de VEGF e NO, já que outros fatores como HIF e "*Shear stress*" são estimuladores da produção desses fatores. A mensuração dos níveis ou da expressão genética, principalmente de VEGF, é o meio mais utilizado de verificar a ocorrência ou não da angiogênese associada ao exercício.

Moduladores da angiogênese no exercício

A angiogênese relacionada ao exercício sofre influência de algumas variantes. As principais e mais relatadas, são o tipo de exercício realizado (agudo ou crônico), o tipo de fibra muscular estimulada (oxidativa, glicolítica ou mista), e as condições dos indivíduos testados.

Exercício crônico e agudo

Assim como na maioria das respostas fisiológicas, a realização do exercício de forma aguda ou crônica apresenta peculiaridades com relação à angiogênese na musculatura esquelética. O exercício de forma aguda estimula fortemente a expressão fatores angiogênicos, principalmente VEGF. Humanos sedentários estimulados com exercícios em cicloergômetro a 50% do volume de

oxigênio máximo (VO₂ max.) têm um pico na expressão de VEGF em aproximadamente 4 horas de repouso pós-exercício (Gavin; Wagner, 2001).

Apesar do aumento significativo na expressão de VEGF pós-exercício, as diferenças no tempo de recuperação dos níveis basais de VEGF não são bem estabelecidos (Gustafsson et al., 1999; Hiscock et al., 2003; Jensen, et al. 2004). Isso indica uma resposta aguda dos fatores angiogênicos ao exercício, provavelmente desencadeada pelos fatores já mencionados com *shear stress*, vasodilatação e aporte de oxigênio.

Amaral et al. (2001) em estudos com animais estimulados por apenas três dias, encontraram aumentos significativos na capilarização, expressão de VEGF e angiotensina II. O Aumento na capilarização com apenas três dias de estimulação demonstra a alta plasticidade da rede vascular e a grande potência que o exercício apresenta como estimulador de angiogênese.

O exercício de forma crônica também promove alterações na rede de vasos sanguíneos. Quando treinados por períodos de aproximadamente 30 dias, animais apresentaram elevações significativas na capilarização e nos níveis de VEGF e seus receptores bem como de outros fatores de crescimento, como por exemplo as angiopoietinas. O aumento dos fatores angiogênicos se dá gradativamente até um pico máximo em aproximadamente 7 dias de treinamento e se mantém ou começa a declinar levemente até 30 dias de treinamento (Lloyd et al., 2003; Laufs, et al., 2004).

Tipos de fibras musculares

As fibras musculares podem ser classificadas de acordo com sua capacidade de produzir trabalho de maneira mais oxidativa - pelo metabolismo aeróbio - ou de maneira mais glicolítica - pelo metabolismo anaeróbio. De acordo com essa classificação, podem ser chamadas de fibras tipo I (oxidativa), tipo IIa (mista) e tipo IIb (glicolítica).

O treinamento causa adaptações específicas nos tipos de fibras musculares existentes. Segundo Hudlicka et al. (1992), o treinamento de endurance geralmente está associado à elevação na capilarização, paralelamente a aumentos na capacidade oxidativa, de modo mais evidente na musculatura tipo I, do que na tipo II. Descrevem ainda, que não existem evidências de crescimento capilar decorrente de treinamento de velocidade ou de resistência anaeróbia, talvez por um decréscimo na capacidade oxidativa nos músculos envolvidos neste tipo de treinamento.

Contudo, em estudo mais recente, Laughlin et al. (2004) demonstraram um aumento na função endotelial e no conteúdo de eNOS em artérias e arteríolas que apresentam fibras musculares tipo II de ratos, após treinamento de corrida intervalada. Estes resultados indicam que o treinamento de alta intensidade também pode induzir angiogênese em fibras musculares tipo II.

Brutsaert et al. (2002) encontraram diferenças na expressão de VEGF mRNA quando comparados os tipos de fibras musculares. Apenas uma leve tendência de maior aumento em fibras oxidativas. Contudo, segundo os autores, não foi possível associar este resultado com a manutenção das diferenças na capilarização regional entre fibras oxidativas e glicolíticas ou com a angiogênese induzida pelo exercício.

De um modo geral, ainda não foi possível determinar exatamente qual a influência do tipo de fibra muscular esquelética na angiogênese nem se a angiogênese se pronuncia mais em tipo de fibra do que em outra.

Treinados X sedentários

O exercício, estimula a angiogênese de forma mais acentuada em indivíduos não treinados, ou sedentários, do que em indivíduos treinados. Porém esta diferença só se pronuncia no exercício crônico, e não no exercício agudo.

Kraus et al. (2004) mensuraram níveis de VEGF em humanos não treinados e treinados após exercício em cicloergômetro por uma hora a 50% da potência máxima de trabalho. Encontraram aumentos significativos nos níveis de VEGF plasmático e sérico tanto em treinados como em não treinados, porém não encontraram diferenças significativas entre os grupos.

Em outro estudo com indivíduos treinados e não treinados, Richardson et al. (2000) mensuraram os níveis de VEGF após treinamento por oito semanas no músculo extensor do joelho. O grupo de indivíduos treinados apresentou menor expressão de VEGF do que o grupo de indivíduos não-treinados.

Estes dados indicam que existe um limite fisiológico para a produção de fatores angiogênicos, e que esta produção é regulada por meio de *feedback* negativo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Podemos constatar que existe de fato uma correlação positiva entre o exercício físico e a angiogênese. Fatores intrínsecos como os níveis de

oxigênio circulantes, a pressão que o sangue exerce sobre os vasos durante o exercício e o tipo de fibra muscular esquelética e fatores extrínsecos como o tipo de exercício e a condição física do indivíduo agem como moduladores deste processo.

Esta importante característica adaptativa do organismo deve ser explorada principalmente no que diz respeito à prevenção de doenças arteriais, por seu potencial efeito protetor da rede vascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amaral SL, Papanek PE, Greene AS. Angiotensin II and VEGF are involved in angiogenesis induced by short-term exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281:1163-9.
- Ausprunck DH, Folkman J. Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. *Microvasc Res.* 1977;14: 53-66.
- BARILLÀ F et al. Physical activity and coronary collateral circulation *Italian Heart Journal.* 2000;1(Suppl 3):72-4.
- Booth FW, Thompson DB. Molecular and cellular adaptations of muscle in response to exercise: perspectives of various models. *Physiol Rev.* 1991;71:541-85.
- Brown MD. Exercise and coronary vascular remodeling in the healthy heart *Exp Physiol.* 2003;88(5):645-58.
- Brown MD, Hudlicka O. Modulation of physiological angiogenesis in skeletal muscle by mechanical forces: involvement of VEGF and metalloproteinases. *Angiogenesis.* 2003;6:1-14.
- Brutsaert T et al. Regional differences in expression of VEGF mRNA in rat gastrocnemius following 1 hr exercise or electrical stimulation. *BMC Physiology.* 2002.
- Fukumura et al. Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability. *Proc Natl Acad Sci.* 2001;98(5):2604-9.
- Gustafsson T et al. Exercise-induced expression of angiogenesis-related transcription and growth factors in human skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1999;276:H679-85.
- Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica.* 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
- Gavin T, Wagner P. Effect of short-term exercise training on angiogenic growth factor gene responses in rats. *J Appl Physiol.* 2001;90:1219-26.
- Haas TL et al. Matrix metalloproteinase activity is required for activity-induced angiogenesis in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279:H1540-47, 2000.
- Hepple R et al. Structural basis of muscle O₂ diffusing capacity: evidence from muscle function in situ. *J Appl Physiol.* 2000;88:560-6.
- Hiscock N et al. Vascular endothelial growth factor mRNA expression and arteriovenous balance in response to prolonged, submaximal exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285:H1759-63.
- Holloszy JO, Coyle EF. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol.* 1984;56:831-8.
- Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1996;93:210-4.
- Hudlicka O. What makes blood vessels grow? *J Physiol.* 1991;444:1-24.
- Hudlicka O, Brown M, Egginton S. Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. *Physiol.* 1992;72:369-99.
- Jensen L et al. Effect of acute exercise and exercise training on VEGF splice variants in human skeletal muscle *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287:397-402.
- Jussila L, Alitalo K. Vascular growth factors and lymphangiogenesis. *Physiology Reviews.* 2002;82:673-700.
- Kraus RM. et al. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. *J Appl Physiol.* 2004;96:1445-50.
- Kurz H, Burri PH, Djonov G. Angiogenesis and vascular remodeling by intussusception: from form to function. *News Physiol Sci.* 2003;18:65-70.
- Laughlin MH et al. Interval sprint training enhances endothelial function and eNOS content in some arteries that perfuse white gastrocnemius muscle. *J Appl Physiol.* 2004;96:233-44.
- Laufs U et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation.* 2004;109:220-6.
- Lloyd PG et al. Angiogenic growth factor expression in rat skeletal muscle in response to exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284:1668-78.
- Mcguire BJ, Secomb TW. Estimation of capillary density in human skeletal muscle based on maximal oxygen consumption rates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285: H2382-91.
- Nascimento CA, Patriarca G, Heimann JC. Estrutura orgânica do endotélio vascular. In: Luz PL, Laurindo FM, Chagas AC. *Endotélio e doenças cardiovasculares – São Paulo: Atheneu; 2003. cap.1. p.1-16.*
- Monteiro HP, Curcio MF, Oliveira CR. Exercício físico e endotélio In: Luz PL, Laurindo FM, Chagas AC. *Endotélio e doenças cardiovasculares – São Paulo: Atheneu; 2003. cap.7. p.83-95.*
- Pries AR, Reglin B, Secomb TW. Structural response of microcirculatory networks to changes in demand: information transfer by shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284: H2204-12.
- Prior BM, Yang HT, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training? *J Appl Physiol.* 2004;97: 1119-28.
- Richardson RS et al. Exercise adaptation attenuates VEGF gene expression in human skeletal muscle. *Am*

J Physiol Heart Circ Physiol. 2000;279:772-8.

Van Royen N et al. Stimulation of arteriogenesis; a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. Cardiovasc Res. 2001;49(3):543-53.

Recebido em: 22.09.05

Aceito em: 20.04.06

Revista indexada no *Periodica*, índice de revistas Latino Americanas em Ciências <http://www.dgbiblio.unam.mx>
Título anterior: Arquivos da Apadec (ISSN 1414.7149)