

## O Impacto do Exercício Físico na Inflamação, Stress Oxidativo e na Remodelação do Músculo Cardíaco

*The Impact Of Exercise On Inflammation, Oxidative Stress And Remodelling In Cardiac Muscle*

Fernando Mendes<sup>1,2,3,4</sup> e Diana Martins<sup>1,5</sup>

Politécnico de Coimbra - Departamento de Ciências Biomédicas Laboratoriais ESTeSC,<sup>1</sup> Coimbra – Portugal

Consórcio CNC.IBILI/ Centro de Biomedicina Inovadora e Biotecnologia (CIBB), Universidade de Coimbra,<sup>2</sup> Coimbra – Portugal

Instituto de Biofísica e Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR) área de Meio Ambiente Genética e Oncobiologia (CIMAGO), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra,<sup>3</sup> Coimbra – Portugal

European Association for Professions in Biomedical Sciences,<sup>4</sup> Bruxelas – Bélgica

I3S, Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto,<sup>5</sup> Porto – Portugal

Minieditorial referente ao artigo: Efeitos do Treinamento Físico sobre o Miocárdio de Camundongos LDLr Knockout Ovariectomizadas: MMP-2 e -9, Colágeno I/III, Inflamação e Estresse Oxidativo

O envelhecimento está naturalmente associado à diminuição de algumas, senão todas, as funções fisiológicas, nomeadamente perda da densidade da massa óssea (DMO) e força, relacionada à perda de massa muscular.<sup>1,3</sup>

Essa perda de massa muscular acontece principalmente devido a um desequilíbrio entre a síntese de proteína muscular e o colapso da proteína muscular. O aumento de fatores catabólicos, tais como o estresse oxidativo e a inflamação, contribui significativamente para o processo acima mencionado. Todavia, o enfraquecimento da força e perda muscular não é linear, ocorrendo de maneira distinta em ambos os sexos. Outros fatores, como a queda dos níveis hormonais como consequência do fenômeno da menopausa, também são considerados responsáveis por esse processo.<sup>1</sup> De fato, alguns autores propuseram que, entre as mulheres, uma perda acelerada de massa muscular e força surge mais cedo em relação aos homens, próximo à época da menopausa.<sup>1</sup> Um conjunto de evidências sustenta que a diminuição da massa muscular pode estar relacionada com a diminuição de estrogênio que caracteriza os anos da menopausa.<sup>3</sup>

O presente estudo publicado na *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* por Brianezi et al.,<sup>4</sup> propôs investigar os efeitos do treinamento físico aeróbico sobre o ventrículo esquerdo de camundongos ovariectomizadas, com *knockout* de lipoproteínas de baixa densidade (LDL *knockout*), simulando os efeitos da menopausa, do exercício e seus efeitos sobre os músculos dos camundongos.

Sabe-se que a diminuição de estrogênio contribui para a perda da DMO, bem como para a redistribuição de gordura subcutânea para a área visceral, e está associada ao aumento

do risco de doenças cardiovasculares, afetando a qualidade de vida das mulheres. Para piorar o impacto indesejado da menopausa sobre a saúde das mulheres, a diminuição dos níveis de estrogênio também pode ter um efeito direto sobre o tecido muscular.<sup>1,3</sup>

A fim de melhor compreender os efeitos mencionados acima, Brianezi et al.,<sup>4</sup> elaboraram o seguinte experimento: um grupo de trinta animais foi dividido em 6 grupos, cada um com 5 camundongos, controle sedentário não ovariectomizado, controle sedentário ovariectomizado, controle treinado ovariectomizado, sedentário LDL-*knockout* não ovariectomizado, sedentário LDL-*knockout* ovariectomizado e treinado LDL-*knockout* ovariectomizado. Os animais foram ovariectomizados aos 9 meses de acordo com o protocolo descrito. Em seguida, os animais foram expostos a dois testes diferentes: um teste de treinamento máximo e um de treinamento de exercícios. Depois, os animais foram eutanaziados e parâmetros, tais como densidade volumétrica das fibras colágenas dos tipos I e III, materaloproteinasas da matriz (MMP) 2 e 9, além do estresse oxidativo, foram avaliados. Os resultados revelaram que o protocolo de exercício alterou o volume de fibras colágenas do tipo I e os parâmetros de remodelamento do colágeno (MMP-2), e ainda reduziu o parâmetro de estresse oxidativo do 8-hidroxi-2'-deoxinosina (8-OhdG).

Nas mulheres, o envelhecimento do sistema vascular apenas ocorre devido à diminuição da função dos ovários, em conjunto com a diminuição dos hormônios circulantes associados, em particular o estrogênio.<sup>5</sup> Embora os fatores de risco, idade e deficiência de estrogênio estejam bem caracterizados, o mecanismo de ação do estrogênio na vasculatura comprometida pelo envelhecimento não está bem esclarecido. A inflamação está associada com o envelhecimento do sistema vascular, principalmente devido aos níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose do tumoral (TNF), que também induz a MMP. Por exemplo, a MMP2 pode clivar especificamente a big endothelin-1, indicando a função desta enzima proteolítica na parede vascular. Além disso, um estudo interessante encontrou um aumento na atividade de MMP2 nas artérias mesentéricas de animais idosos/deficientes em estrogênio, que foi restabelecida quando os animais foram tratados

### Palavras-chave

Doença da Artéria Coronária; Exercício; Menopausa; Dislipidemia; Atividade Física; Colágeno; Estresse Oxidativo; Inflamação; Camundongos.

#### Correspondência: Fernando Mendes •

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra - Departamento de Ciências Biomédicas Laboratoriais, Gabinete 1.9 - Rua 5 de Outubro - SM Bispo - Apartado 7006. Código Postal 3046-854 Coimbra – Portugal  
E-mail: fjmendes@estescoimbra.pt

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190735>

com um agente anti-inflamatório inibidor de TNF.<sup>6</sup> Além disso, uma fonte importante de MMP-9 são os leucócitos, que desempenham um papel fundamental no processo inflamatório, indicando que as MMPs são moduladoras críticas de doença cardiovascular em um modelo de envelhecimento/deficiência de estrogênio.

Embora a reposição de estrogênio tenha sido proposta para o controle dos riscos associados ao envelhecimento nas mulheres, sua eficácia é controversa. A atividade física parece ser uma alternativa eficaz para a suplementação de estrogênio para as mulheres na pós-menopausa, melhorando a capacidade aeróbica e as adaptações fisiológicas do sistema cardiovascular.<sup>7-9</sup>

Curiosamente, há evidências relacionadas à perda de estrogênio nos camundongos, o que indica uma função nas propriedades contráteis do músculo. Wohlers et al.,<sup>10</sup> estudaram as propriedades contráteis do músculo de camundongos ovariectomizadas e demonstraram baixa capacidade de fosforilação em monofosfato-adenosina proteína quinase ativada (AMP-Q).<sup>10</sup> Essa proteína é importante para a captação de glicose e oxidação lipídica no músculo, tendo implicações na geração de energia, necessária para produzir as contrações musculares.<sup>1,11,12</sup>

Associada à atividade física está a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS), que pode causar danos às proteínas e lipídios das membranas celulares, assim como ao DNA mitocondrial e nuclear, em caso de estresse oxidativo, podendo resultar em lesão celular grave ou irreversível.<sup>13,14</sup>

Novais et al.,<sup>15</sup> relataram que, após oito semanas de treinamento de exercício realizado pelo grupo de mulheres hipertensas na menopausa, foi verificado o aumento das enzimas superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT), agentes antioxidantes, que desempenham um papel fundamental na modulação do estresse oxidativo. Também em estudos com animais, Claudio et al.,<sup>16</sup> demonstraram que os programas de treinamento intervalado de oito semanas aumentaram significativamente a expressão da SOD e CAT, contribuindo para a redução da geração de superóxido cardíaco em

camundongos ovariectomizadas, nesse caso, com hipertensão, o que pode prevenir a doença coronária nas mulheres hipertensas na pós-menopausa.<sup>1,7,14</sup>

Brianezi et al.,<sup>4</sup> concluem que o treinamento aeróbico de intensidade moderada age sobre o volume das fibras colágenas e sobre o remodelamento do colágeno, com redução do estresse oxidativo nos ventrículos esquerdos dos camundongos LDLr *Knockout* ovariectomizadas. Sabe-se que, depois da menopausa, diferentes fatores contribuem para a redução da massa muscular.<sup>16</sup> A combinação de inatividade física e a ingestão de proteínas seguramente contribuem para o aumento desse processo,<sup>16</sup> associadas ao aumento do estresse oxidativo, caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção e a remoção de radicais livres, geralmente em decorrência de um sistema antioxidante inadequado.<sup>16,17</sup> O estresse oxidativo está relacionado com uma produção elevada de EROS a partir das mitocôndrias, que pode induzir a apoptose celular.<sup>18</sup> Isso significa que o DNA mitocondrial pode ser danificado devido ao estresse oxidativo, afetando a capacidade das mitocôndrias de gerar energia, contribuindo para uma maior susceptibilidade à apoptose que, por fim, acelera a atrofia ou a morte das fibras musculares e diminui a massa muscular.<sup>1</sup>

Vistos em conjunto, os resultados de Brianezi et al.,<sup>4</sup> concluem que o exercício físico contribui positivamente para influenciar os grupos controle e dislipidêmico no parâmetro de densidade e volume de fibras colágenas do tipo I e o grupo controle em relação ao estresse oxidativo. Os mecanismos subjacentes à fisiopatologia das alterações provocadas pela menopausa são complexos e envolvem a desregulação estrogênio-MMP-metabólica com as alterações vasculares ocasionadas pelo envelhecimento.

## Agradecimentos

Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), Portugal (Projetos estratégicos UID/NEU/04539/2013 e UID/NEU/04539/2019), e COMPETE-FEDER (POCI-01-0145-FEDER-007440).

## Referências

1. Maltais ML, Desroches J, Donne J. Changes in muscle mass and strength after menopause. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2009;9(4): 186-97.
2. Carter CS, Justice JN, Thompson L. Lipotoxicity, aging, and muscle contractility: does fiber type matter? *GeroScience.* 2019;41(3):297-308.
3. Calmels P, Vico L, Alexandre C, Minaire P. Cross-sectional study of muscle strength and bone mineral density in a population of 106 women between the ages of 44 and 87 years: relationship with age and menopause. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1995;70(2):180-6.
4. Brianezi L, Ornelas E, Gehrke FS, Fonseca LA, Alves BC, Sousa VA, et al. Efeitos do treinamento físico sobre o miocárdio de camundongos LDLr *Knockout* ovariectomizadas: MMP-2c-9, Colágeno I/II, inflamação e estresse oxidativo. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(1):100-105.
5. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2009;27(2):1719-42.

6. Lekontseva O, Jiang Y, Davidg ST. Estrogen replacement increases matrix metalloproteinase contribution to vasoconstriction in a rat model of menopause. *J Hypertens*.2009;27(8):1602-8.
7. Lin YY, Lee SD. Cardiovascular Benefits of Exercise Training in Postmenopausal Hypertension. *Int J Mol Sci*.2018;9,pii e2523
8. Myers J. Cardiology patient pages. Exercise and cardiovascular health. *Circulation*.2003;107(1):e2-5.
9. Fagard FH. Exercise Therapy in Hypertensive Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovasc Dis*.2011;53(6):404-11.
10. Wohlers L M,Sweeney SM., Ward CW, Lovering R M, Spangenburg E E. Changes in contraction-induced phosphorylation of AMP-activated protein kinase and mitogen-activated protein kinases in skeletal muscle after ovariectomy. *J Cell Biochem*. 2009; 107(1):171-8.
11. Jørgensen S B, Richter E A, Wojtaszewski J J F P. Role of AMPK in skeletal muscle metabolic regulation and adaptation in relation to exercise. *J Physiol*.2006;574(Pt1):17-31.
12. Osler M E, Zierath JR. Minireview: Adenosine 5'-Monophosphate-Activated Protein Kinase Regulation of Fatty Acid Oxidation in Skeletal Muscle. *Endocrinology*.2008;149(3):935-41.
13. Cheng TL, Lin YY, Su CT, Hu CC, Yang AL. Improvement of Acetylcholine-Induced Vasodilation by Acute Exercise in Ovariectomized Hypertensive Rats. *Chin J Physiol*. 2016;59(3):165-72.
14. Claudio ER, Almeida SA, Mengal V, Brasil GA, Santuzzi CH, Tiradentes RV. Swimming training prevents coronary endothelial dysfunction in ovariectomized spontaneously hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res*. 2017;50(1):e5495
15. Novais IP, Jarrete AP, Puga G, Araujo HN, Delbin MA, Zanesco A. Effect of aerobic exercise training on GMP levels and blood pressure in treated hypertensive postmenopausal women. *Motriz*. 2017;23(1):1-6.
16. Signorelli S S, Neri S, Sciacchitano S, Pino LD, Costa MP, Marchese G, et al. Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile women. *Maturitas*. 2006;53(1):77-82.
17. Pansini F, Cervellati C, Guariento A, Stacchini MA, Castaldini C, Bernardi A, et al. Oxidative stress, body fat composition, and endocrine status in pre- and postmenopausal women. *Menopause*.2008;15(1):112-8.
18. Hiona A, The role of mitochondrial DNA mutations in aging and sarcopenia: Implications for the mitochondrial vicious cycle theory of aging. *Exp Gerontol*.2008;43(1):24-33.

