Efeito do exercício físico nos níveis plasmático de Dimetilarginina Assimétrica (ADMA) e suas consequências na disfunção endotelial: uma revisão sistemática

Effect of physical exercise on plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and their consequences on endothelial dysfunction: a systematic review

José Moraes Souto Filho¹

Marcelo Magalhães Sales²

Samuel da Silva Aguiar¹

Thiago dos Santos Rosa¹

Caio Victor de Sousa¹

Herbert Gustavo Simões¹

RESUMO

Introdução: O endotélio contribui com a homeostase vascular por promover alterações funcionais adaptativas por meio da liberação de substâncias autócrinas e parácrinas com ações vasoativas. Dentre as principais substâncias produzidas e liberadas pelo endotélio estão o ativador de plasminogênio (t-PA), prostaciclina (PGI₂) e o óxido nítrico (NO). A perda da atividade biológica do NO é denominada de disfunção endotelial e vem sendo apontado como evento desencadeador de doenças cardiovasculares. **Metodologia:** Foi feita uma busca nos bancos de dados PubMed, Lilacs e Scielo. Como descritores foram utilizados os termos “dimetilarginina assimétrica” associado com exercício físico. **Resultados:** Os artigos selecionados foram obtidos na íntegra e incluídos na amostra. Cinco tiveram como intervenção exercício aeróbios e dois exercício de força e um que utilizou a metodologia mista tanto o treinamento aeróbio como de força fizeram parte da intervenção. Os níveis plasmáticos de ADMA foram avaliados em todos os estudos. **Discussões:** Os resultados dessa revisão sistemática indica que indivíduos que praticam exercícios físicos aeróbios regularmente com intensidade moderada parecem ter seus níveis plasmáticos de ADMA reduzidos significativamente. Dessa forma a prática de exercício físico poderia contribuir para uma redução da concentração de ADMA influenciando os níveis de NO e redução da incidência da disfunção endotelial. **Conclusão:** Foi possível evidenciar que o exercício físico aeróbio pode ter um importante papel na redução dos níveis plasmático de ADMA nos indivíduos submetidos a um programa regular de exercício aeróbio moderada apesar dos mecanismos pelos quais ocorra esta redução não está claro.

PALAVRAS-CHAVE:

Estresse oxidativo; Óxido nítrico; Doenças cardiovasculares.

¹UCB - Universidade Católica de Brasília.

² Universidade Estadual de Goiás.

ABSTRACT

Introduction: The endothelium contributes to vascular homeostasis by promoting adaptive functional changes through the release of autocrine and paracrine substances with vasoactive actions. The main produced and released by the endothelium substances are the plasminogen activator (t-PA), prostacyclin (PGI₂) and nitric oxide (NO). The loss of biological activity of NO is called endothelial dysfunction has been pointed out as a triggering event of cardiovascular diseases. **Methodology:** a search was made in the databases PubMed, Lilacs and Scielo. As the descriptors were used terms “asymmetric dimethylarginine” associated with exercise. **Resultados:** Os artigos selecionados foram obtidos na íntegra e incluídos na amostra. Five had the intervention aerobic exercise and two exercise force and one that used the mixed methodology both aerobic training and strength were part of the intervention. Plasma levels of ADMA were assessed in all studies. **Discursões:** The results of this systematic review indicates that individuals who do aerobic exercise regularly with moderate intensity seem to have their plasma levels of ADMA significantly reduced. Thus the physical exercise could contribute to a reduction in ADMA concentration influencing the levels of NO and reducing the incidence of endothelial dysfunction. **Conclusion:** The evidence that aerobic exercise may play an important role in reducing plasma levels of ADMA in patients undergoing a regular program of moderate aerobic exercise although the mechanisms by which this occurs is not clear reduction.

KEYWORDS:

Oxidative stress; Nitric oxide; Cardiovascular diseases.

INTRODUÇÃO

O endotélio contribui com a homeostase vascular por promover alterações funcionais adaptativas por meio da liberação de substâncias autócrinas e parácrinas com ações vasoativas. O endotélio é capaz de agir de forma autônoma, entretanto funciona com íntima relação com a musculatura lisa que reveste os vasos sanguíneos.

Dentre as principais substâncias produzidas e liberadas pelo endotélio estão o ativador de plasminogênio (t-PA) que cliva o plasminogênio transformando em plasmina que degrada diversas proteínas do sangue evitando a trombose, prostaciclina (PGI₂) e o óxido nítrico (NO) que é o principal vasodilatador além de ser um inibidor da agregação plaquetária (Wajchenberg, 2002; Giribela *et al.*, 2011).

A perda da atividade biológica do NO é denominada de disfunção endotelial e vem sendo apontado como evento desencadeador de doenças cardiovasculares (Santos e De Andrade, 2005; De Carvalho *et al.*, 2006). Dentre os fatores que podem provocar a disfunção endotelial estão o estresse oxidativo e processos inflamatórios que produzem espécies reativas de oxigênio como o ânions superóxido (O₂⁻) que quando interage com NO produz o peroxidinitrito um potente oxidante que pode contribuir com a disfunção endotelial (Bahia *et al.*, 2004; Santos e De Andrade, 2005). Outro fator que vem sendo apontado pela literatura como influenciador na disfunção endotelial é a atuação da dimetilarginina assimétrica (ADMA) que é um competidor endógeno do óxido nítrico sintase (eNOS) (Markus C. Stuhlinger, 2007; Barcelos Porto *et al.*, 2014; Soha M. Abd El Dayem, 2014). A ADMA inibe diretamente a eNOS por se ligar com a L-arginina em seu sítio ativo evitando a sua conversão em L-citrulina por meio da ação da eNOS impossibilitando a formação do NO como subproduto (Santos e De Andrade, 2005; Carlos Iribarren, 2015).

Alguns estudos apontam que o exercício físico moderado contribui para a redução da produção de oxidantes, o aumento da produção de NO e redução da disfunção endotelial (Zago e Zanesco, 2006; De Pinho *et al.*, 2010; Teodoro *et al.*, 2010). Entretanto o efeito do exercício físico nos níveis de ADMA ainda é controverso uma vez que alguns estudos não apon-

tam redução nos níveis plasmáticos de ADMA após os indivíduos serem submetidos a um programa de exercício físico.

Verificar o efeito do exercício físico na redução dos níveis circulante de ADMA pode ratificar a importância da prática regular de exercício físico na redução do risco de desenvolver a disfunção endotelial atuando não somente no aumento da produção do NO mediado pelo *shear stress* (estresse de cisalhamento), mas também na redução da atuação da ADMA sobre a eNOS.

Deste modo o objetivo deste artigo de revisão sistemática foi identificar na literatura atual, estudos que avaliaram o efeito de um programa de exercício físico na concentração plasmática de ADMA.

METODOLOGIA

Para a realização da revisão sistemática, foi feita uma busca nos bancos de dados PubMed, Lilacs e Scielo. Como descritores foram utilizados os termos “dimetilarginina assimétrica” associado com exercício físico. Os termos foram digitados em inglês nos bancos de dados. Foram desconsiderados tese, dissertações, artigos de revisão e meta-análise. A busca foi realizada pelo autor principal.

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: 1) artigos originais publicados em Inglês, 2) estudos realizados apenas em seres humanos, 3) ano de publicação entre 2006 a 2016, 4) ensaio clínico tendo como intervenção um programa de exercício físico.

RESULTADOS

Foram encontrados 17 artigos na etapa inicial de busca. Na sequência foi realizada uma análise prévia empregando os critérios de inclusão e exclusão. Dos 17 encontrados foram descartados 9 com base nos critérios de inclusão. Os motivos desta exclusão foram: 7 por não terem realizado intervenção por meio do exercício físico; 2 por não está escrito em Inglês. Deste modo os artigos selecionados somaram 8 os quais foram obtidos na íntegra e foram incluídos na amostra após leitura completa dos mesmos. Na Tabela 1 está apresentado o número de artigos encontrados, incluídos e excluídos em cada base de dados.

Tabela 1. Artigos encontrados nas bases de dados

Base de dados	Nº de artigos	Excluídos	Incluídos
PubMed	16	8	8
Lilacs	1	1	0
Scielo	0	0	0

Nº de artigos: total de artigos encontrado em cada base de dados utilizando os descritores. Excluídos: artigos que não foram incluídos na amostra com base nos critérios de exclusão. Incluídos: artigo inserido na amostra para análise dos dados.

As referências dos artigos incluídos na amostra estão apresentadas na Tabela 2 destacado o autor, ano de publicação, título do artigo e periódico publicado.

Tabela 2. Referências dos artigos incluídos na amostra

Autor	Ano	Título do Artigo	Periódico
Koichiro Tanahashi	2013	<i>Aerobic Exercise Training Decreases Plasma Dimethylarginine Concentrations With 1 Compliance in Postmenopausal Women</i>	American Journal of Hypertension
Jose Lara	2015	<i>Effects of handgrip exercise or inorganic nitrate supplementation 24-h ambulatory blood pressure and peripheral arterial function in overweight and obese middle age and older adults: A pilot RCT</i>	Maturitas
Seiji Maeda	2013	<i>Lifestyle modification decreases arterial stiffness and plasma asymmetric dimethylarginine level in overweight and obese men</i>	Coronary Artery Disease
R.L.Thomson	2012	<i>The effect of diet and exercise on markers of endothelial function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome</i>	Human Reproduction
Darryn S. Willoughby	2011	<i>Effects of 7 Days of Arginine-Alpha-Ketoglutarate Supplementation on Blood Flow, Plasma L-Arginine, Dimethyl Arginine After Resistance Exercise</i>	International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism
Oliver Schlager	2011	<i>Exercise training increases endothelial progenitor cells and decrease asymmetric dimethylarginine in peripheral arterial disease: A randomized controlled trial</i>	Atherosclerosis
Konstantinos Tsarouhas	2011	<i>Effects of walking on heart rate recovery, endothelium modulators and quality of life in patients with heart failure</i>	European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation
Maurizio Turiel	2011	<i>Robotic treadmill training improves cardiovascular function in spinal cord injury patients</i>	International Journal of Cardiology

Em quatro estudos selecionados os indivíduos foram classificados como sedentários saudáveis tanto no grupo controle quanto nos grupos que sofreram a intervenção do exercício físico. Outros quatro estudos foram compostos por indivíduos com alguma patologia. Dois estudos apresentaram indivíduos hipertensos, um estudo com sujeitos com insuficiência cardíaca crônica e um estudo com indivíduos com perda da função sensorial motora. O período de intervenção foi diferente entre os estudos variando de 1 única sessão a 6 meses. Quanto à intensidade do exercício quatro estudos (Tsarouhas *et al.*, 2011; Turiel *et al.*, 2011; Maeda *et al.*, 2013; Lara *et al.*, 2015) foi realizado com intensidade moderada e três pesquisas realizaram intervenções com esforço intenso (Reid *et al.*, 2010; Thomson *et al.*, 2012; Koichiro tanahash, 2014) e um estudo (Schlager *et al.*, 2011) não relatou a intensidade do exercício.

Com o intuito de identificar a efetividade do programa de treino os estudos (Thomson *et al.*, 2012; Maeda *et al.*, 2013; Koichiro tanahash, 2014) relata-

ram haver aumento no VO_2 após o treinamento.

Embora nenhum artigo tenha avaliado diretamente a concentração de NO verificou-se que em três estudos (Turiel *et al.*, 2011; Maeda *et al.*, 2013; Koichiro tanahash, 2014) houve maior complacência arterial após o período de intervenção. Destes estudos, cinco tiveram como intervenção exercício aeróbios e dois exercício de força e um que utilizou a metodologia mista tanto o treinamento aeróbio como de força fizeram parte da intervenção.

Os níveis plasmáticos de ADMA foram avaliados em todos os estudos. Foi possível observar que cinco em estudos (Schlager *et al.*, 2011; Tsarouhas *et al.*, 2011; Turiel *et al.*, 2011; Maeda *et al.*, 2013; Koichiro tanahash, 2014) houve redução dos níveis de ADMA após a intervenção do exercício aeróbio. Nos estudos que utilizaram o exercício de força ou misto (Reid *et al.*, 2010; Thomson *et al.*, 2012; Lara *et al.*, 2015) não foi observado redução nos níveis plasmáticos de ADMA. A tabela 3 demonstra as características das intervenções e seus efeitos na concentração plasmática de ADMA.

Tabela 3. Programa de Exercício

Autor	Amostra	Tipo de Exercício	Frequência	Intensidade	Período	ADMA
Koichiro Tanahash	30 mulheres	Aeróbio	3 x por semana	65% a 80% FCmáx	12 semanas	<
Jose Lara	30 homens e mulheres	Força (<i>hand grip</i>)	1 sessão ao dia	50% contração máx.	7 dias	=
Seiji Maed	17 homens	Aeróbio	3 x por semana	11 -13 Borg	12 semanas	<
R.L.Thomson	104 mulheres	Aeróbio / Força	-	60% a 80% FCmáx / 50 a 75% 1RM	20 semanas	=
Darryn S. Willoughby	24 homens	Força	1 dia	70% a 75% 1RM	1 sessão	=
Oliver Schlager	40 homens e mulheres	Aeróbio	2 x por semana	-	6 meses	<
K.. Tsarouhas	28 homens	Aeróbio	5 x por semana	40% a 60% FCmáx	12 semanas	<
MaurizioTurie	14 homens	Aeróbio	5 x por semana	30% a 50% do peso corporal	6 semanas	<

ADMA: < (redução da concentração plasmática de ADMA pós intervenção); = (nível plasmático de ADMA não se alterou pós intervenção); Intensidade: FCmáx (frequência cardíaca máxima); 1RM (teste de uma repetição máxima)

DISCUSSÃO

Os resultados dessa revisão sistemática indica que indivíduos que praticam exercícios físicos aeróbios regularmente com intensidade moderada parecem ter seus níveis plasmáticos de ADMA reduzidos significativamente como relatado anteriormente (Schlager et al., 2011; Tsarouhas et al., 2011; Turiel et al., 2011; Maeda et al., 2013; Koichiro tanahash, 2014).

Dessa forma a prática de exercício físico poderia contribuir para uma redução dos níveis de ADMA influenciando os níveis de NO e redução da incidência da disfunção endotelial (Jarrete, 2015).

Esta revisão sistemática parece está de acordo com a literatura, uma vez que todos os artigos que se utilizaram do exercício aeróbio obtiveram redução nos níveis de ADMA quando comparado com os valores de base como também mediante comparação como os indivíduos dos grupos controles.

Os mecanismos pelos quais a um aumento na produção de ADMA ainda não este totalmente esclarecido, embora haja evidencias que mostram a relação da dieta rica em sódio e gordura com a elevação dos seus níveis (Bonito, 2016). Outro mecanismo que contribui com o aumento dos níveis de ADMA é a concentração de homocisteína circulante que por sua vez inibe a ADMA-degradante responsável por degradar a ADMA (Santos e De Andrade, 2005). Ademais o estresse oxidativo também parece estimular a produção de ADAM (Castro, 2011).

Estes fatores vão contribuir com o comprometimento da produção de NO além de lesionar o endotélio. Atualmente é consenso que este comprometimento da biodisponibilidade de NO pode ser um importante fator do surgimento de doenças cardiovasculares.

O exercício físico vem sendo apontado como importante fator para o aumento da biodisponibilidade de NO pela ativação da eNOS (Ignarro et al., 2007). Estudo pioneiro em humanos (Hambrecht et al., 2003) comprovou que um programa de exercício físico contribuiu com o aumento da atividade da eNOS proporcionando um acréscimo da produção de NO e como consequências proporcionar uma proteção vascular.

Em contra partida os estudos selecionados nesta revisão sistemática que se utilizou de exercício de força como interversão não apresentaram aumento nos níveis de ADMA. As hipóteses para tal fato é que a intensidade proposta para este tipo de exercício tenha sido insuficiente. Outra possibilidade está relacionada ao consumo de ácido graxo que é inferior ao exercício aeróbio. Este que contribuindo com o processo inflamatório das células adiposas, sobretudo na região abdominal proveniente da gordura visceral. Este processo inflamatório induz ao estresse oxidativo que por sua vez aumenta a concentração de ADMA (Castro, 2011).

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática pode evidenciar que o exercício físico aeróbio pode ter um importante papel na redução dos níveis plasmático de ADMA nos indivíduos submetidos a um programa regular de exercício aeróbio com intensidade moderada apesar dos mecanismos pelos quais ocorra esta redução não está claro. Por fim torna-se necessária cautela para não generalizar este achado, devido às limitações apresentadas por esta revisão sistemática. Deste modo sugere-se novos estudos para melhor elucidação do assunto.

REFERÊNCIAS

- BAHIA, L. et al. Endotélio e aterosclerose. **Revista da SO-CERJ**, v. 17, n. 1, p. 26-32, 2004.
- BARCELOS PORTO, L. et al. Óxido nítrico e arginina di-metil assimétrica: possível via de explicação para o trabalho de parto pré-termo. **Femina**, v. 42, n. 4, 2014. ISSN 0100-7254.
- BONITO, J. A dieta mediterrânea na prevenção de doenças da contemporaneidade: Uma revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, v. 6, n. 1, p. 27-35, 2016. ISSN 2358-2391.
- CARLOS IRIBARREN, G. H., KARSTEN SYDOW, BING-YIN WANG, STEPHEN SIDNEY, JOHN P. COOKE. Asymmetric dimethyl arginine in the CARDIA Study. **EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY**, 2015.
- CASTRO, A. F. C. D. Stress Oxidativo e Hipertensão Arterial Essencial. 2011.

- DE CARVALHO, R. T. et al. Exercício resistido na avaliação da disfunção endotelial na insuficiência cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 86, n. 6, 2006.
- DE PINHO, R. A. et al. Doença arterial coronariana, exercício físico e estresse oxidativo. **Arq Bras Cardiol**, v. 94, n. 4, p. 549-55, 2010.
- GIRIBELA, C. R. et al. Função e disfunção endotelial: da fisiopatologia às perspectivas de uso em pesquisa e na prática clínica. **Rev Bras Hipertens**, v. 18, n. 1, p. 27-32, 2011.
- HAMBRECHT, R. et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. **Circulation**, v. 107, n. 25, p. 3152-3158, 2003. ISSN 0009-7322.
- IGNARRO, L. J.; BALESTRIERI, M. L.; NAPOLI, C. Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: an update. **Cardiovascular research**, v. 73, n. 2, p. 326-340, 2007. ISSN 0008-6363.
- JARRETE, A. P. Influência do treinamento físico aeróbio sobre os biomarcadores cardiovasculares e endócrino-inflamatórios em mulheres normotensas e hipertensas no pós-menopausa. 2015.
- KOICHIRO TANAHASHI, NOBUHIKO A., ASAKO MIYAKI, YOUNGJU CHOI, SONG-GYU RA, TOMOKO MATSUBARA, HIROSHI KUMAGAI, SATOSHI OIKAWA, SEIJI MAEDA. Aerobic Exercise Training Decreases Plasma Dimethylarginine Concentrations With I Compliance in Postmenopausal Women. **American Journal of Hypertension**, 2014.
- LARA, J. et al. Effects of handgrip exercise or inorganic nitrate supplementation on 24-h ambulatory blood pressure and peripheral arterial function in overweight and obese middle age and older adults: A pilot RCT. **Maturitas**, v. 82, n. 2, p. 228-235, 2015. ISSN 0378-5122.
- MAEDA, S. et al. Lifestyle modification decreases arterial stiffness and plasma asymmetric dimethylarginine level in overweight and obese men. **Coronary artery disease**, v. 24, n. 7, p. 583-588, 2013. ISSN 0954-6928.
- MARKUS C. STUHLINGER, E. C., BERNHARD J. HAUBNER, EVA-MARIA STOKER, JULIA SCHWAIGHOFER, JOHN P. COOLE, PHILIP S. TSAO, OTMAR PACHINGER, BERNHARD METZLER. Asymmetric Dimethyl-L-Arginine (ADMA) is a critical regulator of myocardial reperfusion injury. **Cardiovascular Research**, 2007.
- REID, J. et al. Effects of 7 days of arginine-alpha-ketoglutarate supplementation using NO2 Platinum on brachial artery blood flow and the levels of plasma L-arginine, nitric oxide, and eNOS after resistance exercise. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 7, n. Suppl 1, p. P22, 2010. ISSN 1550-2783.
- SANTOS, D. R. D.; DE ANDRADE, G. C. F. A homocisteína como fator de risco para a aterosclerose. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 4, n. 2, 2005. ISSN 2236-5222.
- SCHLAGER, O. et al. Exercise training increases endothelial progenitor cells and decreases asymmetric dimethylarginine in peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. **Atherosclerosis**, v. 217, n. 1, p. 240-248, 2011. ISSN 0021-9150.
- SOHA M. ABD EL DAYEM, A. A. B., AML EL-SHEHABY, ABO EL MAGED EL BOHY. Asymmetric dimethyl L-arginine, nitric oxide and cardiovascular disease in adolescent type 1 diabetics. 2014.
- TEODORO, B. G. et al. A influência da intensidade do exercício físico aeróbio no processo aterosclerótico. **Rev. bras. med. esporte**, v. 16, n. 5, p. 382-387, 2010. ISSN 1517-8692.
- THOMSON, R. et al. The effect of diet and exercise on markers of endothelial function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. **Human reproduction**, v. 27, n. 7, p. 2169-2176, 2012. ISSN 0268-1161.
- TSAROUHAS, K. et al. Effects of walking on heart rate recovery, endothelium modulators and quality of life in patients with heart failure. **European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation**, v. 18, n. 4, p. 594-600, 2011. ISSN 2047-4873.
- TURIEL, M. et al. Robotic treadmill training improves cardiovascular function in spinal cord injury patients. **International journal of cardiology**, v. 149, n. 3, p. 323-329, 2011. ISSN 0167-5273.
- WAJCHENBERG, B. L. Disfunção endotelial no diabetes do tipo 2. **Arq. bras. endocrinol. metab**, v. 46, n. 5, p. 514-519, 2002. ISSN 0004-2730.
- ZAGO, A. S.; ZANESCO, A. Nitric oxide, cardiovascular disease and physical exercise. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 87, n. 6, p. e264-e270, 2006. ISSN 0066-782X.