

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Escola de Educação Física**

*Programa de Pós Graduação em Ciências do Movimento Humano*

***Efeitos do exercício físico no sistema hemostático***

**Jerri Luiz Ribeiro**

***Porto Alegre, 2007***

**Prof. Jerri Luiz Ribeiro**

***Efeitos do exercício físico no sistema hemostático***

**Tese de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.**

**Orientador: Prof. Dr. Álvaro Reischak de Oliveira**

***Porto Alegre, 2007***

O presente documento configura-se na tese de doutorado do aluno Jerri Luiz Ribeiro que foi orientada pelo Prof. Dr. Álvaro Reischak de Oliveira do Programa de Pós Graduação em Ciências do Movimento Humano na Escola de Educação Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. A tese está baseada nos trabalhos abaixo que estarão referidos no texto como estudos 1-4. Os estudos de números 2 e 3 foram desenvolvidos na Faculdade de Desporto da Universidade do Porto em Portugal contando com a co-orientação do Prof. Dr. José Alberto Duarte dentro do Convênio de Cooperação entre a Universidade do Porto, a Universidade de São Paulo e Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

#### Estudos:

1. Ribeiro J., Oliveira A.R. Efeitos do exercício e do treinamento físico na hemostasia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2005;27(3):213-220. (Estudo 1)
2. Ribeiro J., Almeida-Dias A., Ascensão A., Magalhães J., Oliveira A.R., Carlson J., Mota J., Appell H-J., Duarte J.A. Hemostatic response to acute physical exercise in healthy adolescents. *J Sci Med Sport.* 2006; Jul 14 (Estudo 2)
3. Ribeiro J., Almeida-Dias A., Oliveira A.R., Carlson J., Mota J., Appell H-J., Duarte J.A. Exhaustive exercise with high eccentric components induces prothrombotic and hypofibrinolytic responses in boys. *Int J Sports Med.* 2006;27:1-4. (Estudo 3)
4. Ribeiro J., Salton G.D., Bandinelli E., Oliveira A.R., Roisenberg I. The effect of ABO blood group on von Willebrand response to exercise. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis (no prelo).* (Estudo 4)

# Sumário

1. Introdução.....	5
2. Revisão de literatura.....	9
2.1 Estudo 1.....	9
3. Objetivos .....	10
3.1 Objetivo Geral .....	10
3.2 Objetivos específicos.....	10
4. Métodos.....	11
4.1 Estudo 2.....	11
4.2 Estudo 3.....	12
4.3 Estudo 4.....	13
5. Conclusão.....	14
6. Bibliografia.....	15
7. Anexos.....	17

## **1. Introdução**

O estudo da função endotelial e suas relações com o exercício tornaram-se objeto deste estudo a partir de inúmeras evidências de que o exercício regular diminui a progressão de doenças cardiovasculares, podendo ter implicações clínicas (5). Estas observações podem ser explicadas em parte por alterações na reatividade vascular.

Recentemente, estudos têm observado que o exercício regular, pelo estímulo do endotélio, pode exercer efeitos benéficos na reatividade vascular. O endotélio é uma camada celular que cobre a superfície luminal dos vasos sanguíneos e protege a musculatura lisa dos mesmos. Em um estado saudável, ele contribui para o equilíbrio hemodinâmico; entretanto, se torna rapidamente disfuncional com a hipercolesterolemia, a diabetes ou com a exposição ao estresse provocado pela hipertensão ou pelo fumo em longo prazo (21). A função endotelial depende dos mecanismos responsáveis pela transmissão e transdução das informações hemodinâmicas para parede dos vasos (23) e um considerável progresso tem sido feito na determinação dos eventos de sinalização na superfície celular e os elementos genéticos regulatórios associados com as adaptações celulares ao estresse mecânico (10, 26). As células endoteliais são capazes de alterar a sua estrutura e propriedades mecânicas. Elas se alinham na mesma direção da força resultante do fluxo (11, 15) e estas alterações resultam na geração de um estresse intracelular. De acordo com este estresse, o endotélio vascular produz respostas, participando de forma ativa da regulação do tônus arterial, do sistema hemostático, do processo inflamatório e do fluxo sanguíneo (21).

A atividade regulatória do endotélio vascular é bastante complexa, já que ele é responsável pela secreção de diversas substâncias com diferentes funções no controle da função vascular. Além de agir sobre as células musculares lisas (modulando o tônus vascular) e sobre os leucócitos (no início e na progressão de processos inflamatórios), o

endotélio secreta importantes fatores da hemostasia. A regulação do tônus vascular dependente do endotélio é feita, principalmente, através da liberação de óxido nítrico (NO). Esta liberação pode ser provocada por um estresse de cisalhamento, devido ao aumento do fluxo sanguíneo, induzindo vasodilatação (18), além de inibição da adesão (25) e agregação plaquetárias (16).

Outras investigações têm sido feitas sugerindo que o endotélio participa da regulação dos sistemas coagulante e fibrinolítico, controlando a hemostasia. Hemostasia é o mecanismo que estuda a trombose, a hemorragia e os fatores responsáveis pelo equilíbrio para manter a fluidez sanguínea (32). Com relação à coagulação, um importante fator regulatório é o complexo do fator VIII (FVIII). Esse complexo é composto por duas proteínas: o FVIII procoagulante e o fator von Willebrand (vWF) (1, 8). O FVIII circula, no plasma, formando um complexo não covalente com o vWF (33). O vWF é uma glicoproteína de estrutura multímera que é encontrada no plasma, nos  $\alpha$ -grânulos de plaquetas e no subendotélio vascular sendo sintetizado por células endoteliais e megacariócitos (28, 33). A atividade fibrinolítica é regulada, principalmente, pelo ativador de plasminogênio tecidual (t-PA) e pelo inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 (PAI-1) (30). O aumento da atividade fibrinolítica como consequência da atividade física é atribuída ao aumento da liberação de t-PA pelo endotélio vascular e à diminuição na atividade do PAI-1 (24, 30).

O estudo dos efeitos do exercício no mecanismo hemostático também se tornou importante devido à necessidade de se entender as suas relações com a patogênese de distúrbios vasculares, já que o exercício parece modificar a sua atividade e progressão. Essa preocupação já foi demonstrada no início do século passado através de estudos que investigavam o estado hipercoagulável pós exercício (9). A partir disso, diversas investigações têm sido feitas sugerindo que o exercício regular modifica o sistema

coagulante e fibrinolítico, porém muitos resultados são freqüentemente conflitantes devido às diferenças nos protocolos, estado de treinamento e de saúde dos indivíduos testados além dos métodos de análise. Existem evidências de que o exercício altera as três cascatas proteolíticas envolvidas na hemostasia: coagulação, fibrinólise e sistema complemento (13).

Os desequilíbrios entre os sistemas de coagulação e fibrinolítico podem levar a um estado pró-trombótico. Além disso, a idade está associada com alterações adversas nestes sistemas indicando um estado trombofílico (31). Apesar da ativação dos sistemas coagulante e fibrinolítico após o exercício ter sido relatada, existe uma lacuna quanto à preocupação com o equilíbrio destes sistemas nesta situação. A maioria dos estudos tem utilizado adultos como voluntários e, portanto, tem sido verificada a resposta destes sistemas em processo de disfunção endotelial induzida pela idade. Neste contexto, seria interessante verificar este processo em um sistema hemostático e endotelial maduro como nos adolescentes e distingui-lo dos adultos.

Outra preocupação quanto ao equilíbrio hemostático pós-exercício acontece quanto ao tipo de exercício utilizado. Diversos protocolos, tipos e intensidades de exercício têm sido utilizados, porém, nenhum estudo investigou a resposta ao exercício excêntrico. Este tipo de contração possui uma demanda metabólica menor (2-4, 6) quando comparada à contração concêntrica, mas normalmente leva a um maior dano nas fibras musculares e uma maior resposta inflamatória (17, 19, 20). Além disso, foi demonstrado que o exercício excêntrico é mais lesivo aos músculos de jovens, principalmente em relação à inflamação e ao estresse oxidativo (12). A agressão deste tipo de exercício também afeta o endotélio vascular (27) que participa do processo inflamatório e hemostático. Além disso, o processo inflamatório parece ativar o sistema coagulante e inibir a fibrinólise (7, 14, 29).

O sistema de coagulação também sofre influência do sistema sanguíneo ABO, pois os indivíduos do grupo O possuem uma concentração plasmática do fator VIII e vWF significativamente menor, em torno de 25%, quando comparados aos indivíduos dos outros grupos. Apesar de estas substâncias representarem um importante fator de risco para isquemia miocárdica e doenças tromboembólicas (22), ainda não se sabe se estes indivíduos respondem de forma diferente ao exercício.



## **2. Revisão de literatura**

### **2.1 Estudo 1**

#### **Efeitos do exercício e do treinamento físico na hemostasia (anexo 1)**

O estado hipercoagulante pós-exercício tem sido bem demonstrado, pois aumentos na atividade coagulante são freqüentemente registrados após diversos protocolos de exercício. Um dos efeitos agudos do exercício mais consistente é o aumento da atividade coagulante refletido pelo aumento da atividade do FVIII, dos marcadores TAT e F1+2. Esse aumento é intensidade dependente. Quanto aos efeitos crônicos, a atividade coagulante de repouso não se modifica com o treinamento. Os níveis de FVIII pós-exercício, entretanto, são maiores em sedentários do que em treinados e os níveis de repouso de pacientes pós-infarto diminuem com o treinamento. A hiperfibrinólise provocada pelo exercício também está comprovada e, assim como a atividade coagulante, parece depender da intensidade. Foram registrados aumentos dos níveis de t-PA, u-PA, plasminogênio e diminuição dos níveis de PAI-1 após o exercício. Os níveis de repouso de t-PA de pessoas inativas é maior que em ativos e atletas. Além disso, pacientes pós-infarto apresentaram diminuição significativa dos níveis de PAI-1 após período de reabilitação física. Os dados mais controversos estão relacionados aos efeitos crônicos dos níveis de t-PA. Enquanto estudos demonstram níveis maiores de t-PA em treinados comparados a sedentários, outros mostram o contrário. Resultados mais consistentes acerca dos efeitos do exercício no processo hemostático, incluindo atividades coagulante e fibrinolítica, ainda são necessários. Existe ainda carência quanto aos efeitos crônicos do exercício, tanto em relação aos benefícios na saúde quanto à influência na performance de atletas.

**Palavras-chave:** Coagulação; fibrinólise; hemostasia; exercício; treinamento.

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Verificar a resposta de marcadores do sistema hemostático ao exercício físico.

#### **3.2 Objetivos específicos**

Verificar a resposta do sistema de coagulação e fibrinolítico ao exercício em adolescentes

Comparar as respostas do sistema de coagulação e fibrinolítico entre exercícios com maior e menor componente excêntrico

Comparar a resposta do fator von Willebrand entre indivíduos do grupo sanguíneo O e AB (não-O)

## **4. Métodos**

### **4.1 Estudo 2**

#### **Resposta hemostática ao exercício físico em adolescentes saudáveis (anexo 2)**

Este estudo verificou os efeitos de uma sessão de exercício nos parâmetros hemostáticos e fibrinolíticos em indivíduos jovens. A amostra foi composta de 10 meninos sedentários ( $13\pm 0,5$  anos,  $55\pm 11,3$  kg,  $165\pm 7,4$  cm), que não haviam se exercitado ou recebido qualquer medicação por, pelo menos, 2 semanas antes dos experimentos. Eles realizaram exercício do tipo “step” até a exaustão que consistia de ciclos de subidas e descidas com duração de 1 segundo cada. Quando eles não conseguiam manter o ritmo, era permitida uma recuperação de 30 s para então recomeçar o exercício. A sessão era finalizada quando eles não conseguiam mais manter o ritmo, mesmo após a recuperação. Amostras de sangue eram coletadas antes, 0, 1 e 24 hs após a sessão para avaliar os seguintes parâmetros de coagulação e fibrinolíticos: plaquetas, tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT), tempo de protrombina (PT), fator VIII (FVIII:C), fator von Willebrand (vWF), fibrinogênio, complexo trombina-antitrombina (TAT), D-dímeros, inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) e ativador do plasminogênio (t-PA). Imediatamente após o exercício exaustivo, plaquetas, aPTT, FVIII, vWF e t-PA estavam significativamente elevados em contraste com o PAI-1 que diminuiu significativamente até 1 hora após o exercício. O FVIII e as plaquetas tiveram um considerável aumento 1 e 24 hs após o exercício, respectivamente. A maioria dos parâmetros avaliados retornou aos valores de base durante as primeiras 4 horas após o exercício. Tanto coagulação quanto fibrinólise foram ativadas pelo exercício exaustivo, porém em diferentes taxas com uma amplitude de resposta maior nos parâmetros fibrinolíticos.

Palavras-chave: endotélio, coagulação, fibrinólise, exercício, meninos

## **4.2 Estudo 3**

### **Exercício exaustivo com alto componente excêntrico induz resposta pró-trombótica e hipo-fibrinolítica em meninos (anexo 3)**

A ativação da coagulação e fibrinólise após o exercício estão bem documentadas assim como sua relação com a intensidade. A contribuição, entretanto, do exercício excêntrico ainda não foi investigada. Vinte meninos com média de idade de 13 anos foram randomizados em dois grupos experimentais que realizaram exercício tipo “step” até a exaustão. O primeiro grupo (S/D) realizava o exercício com o mesmo ritmo de subida e descida (1 s cada), enquanto que o outro (S/DD) subia em 1 s e descia em 2 s, aumentando o componente excêntrico. Amostras de sangue foram coletadas antes, 0, 1 e 24 após a sessão de exercício. O fator VIII (FVIII), ativador do plasminogênio (t-PA), o inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) e os D-dímeros foram avaliados como marcadores da coagulação e fibrinólise. Enquanto que a tendência à hipercogulabilidade foi equilibrada pelo aumento da fibrinólise no grupo S/D, o grupo S/DD demonstrou uma resposta pró-trombótica e hipofibrinolítica. Conclui-se que o exercício excêntrico, além do dano muscular, também afeta as células endoteliais que perdem a capacidade de liberar quantidades suficientes de agentes fibrinolíticos.

Palavras-chave: exercício, contração muscular, endotélio, coagulação, fibrinólise

### **4.3 Estudo 4**

#### **Efeitos dos grupos sanguíneos ABO na resposta do fator von Willebrand ao exercício (anexo 4)**

O indivíduos pertencentes ao grupo sanguíneo O possuem níveis significativamente menores do fator VIII (FVIII) e fator von Willebrand (vWF). Além disso, existem evidências de que os altos níveis dos fatores VIII e vWF representam um importante fator de risco para doenças isquêmicas e tromboembólicas. Neste estudo, os indivíduos realizaram 20 minutos de exercício numa intensidade 10% abaixo de 1º limiar ventilatório (limiar aeróbio) que correspondeu a 48% do consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$ máx). Os grupos foram comparados e os indivíduos do grupo não-O mostraram maiores níveis do vWF em repouso e após o exercício quando comparados ao grupo O. Além disso, a frequência cardíaca máxima dos indivíduos do grupo não-O foi menor.

Palavras-chave: coagulação, trombose, limiar ventilatório, consumo de oxigênio

## **5. Conclusão**

A literatura tem demonstrado uma tendência pró-trombótica do exercício em adultos, ou seja, uma ativação importante do processo de coagulação que poderia eliminar os efeitos do aumento da atividade fibrinolítica. Os adolescentes parecem estar protegidos, já que mostraram uma resposta fibrinolítica maior em relação à coagulação. Esse efeito protetor com relação à idade pode estar relacionado com uma melhor função endotelial. O contrário acontece quando se compara exercícios com maior e menor componente excêntrico. O último mostra uma resposta fibrinolítica menor deixando os adolescentes, mesmo com uma função endotelial mais madura, suscetíveis a um perfil mais trombogênico pós-exercício. O dano endotelial, o estresse oxidativo e resposta inflamatória podem ser diferenças importantes entre os dois tipos de exercícios causando o efeito no sistema hemostático. Os indivíduos dos grupos sanguíneos A e B parecem estar menos protegidos durante o exercício quando comparados com o grupo O. Eles demonstram maiores níveis do fator von Willebrand após o exercício concomitante com uma frequência cardíaca máxima menor. Este último dado pode exigir um cuidado quando se prescreve o exercício através de predições da frequência cardíaca máxima, pois pode superestimar a intensidade de treinamento.

## 6. Bibliografia

1. **Andrew M, Carter C, O'Brodovich H, and Heigenhauser G.** Increases in factor VIII complex and fibrinolytic activity are dependent on exercise intensity. *J Appl Physiol* 60: 1917-1922, 1986.
2. **Armstrong RB and Taylor CR.** Glycogen loss in rat muscles during locomotion on different inclines. *J Exp Biol* 176: 135-144, 1993.
3. **Asmussen E.** Positive and negative muscular work. *Acta Physiol Scand* 28: 364-382, 1953.
4. **Bigland-Ritchie B and Woods JJ.** Integrated electromyogram and oxygen uptake during positive and negative work. *J Physiol* 260: 267-277, 1976.
5. **Blair SN, Kohl HW, 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS, Jr., Gibbons LW, and Macera CA.** Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *Jama* 273: 1093-1098, 1995.
6. **Bonde-Petersen F, Knuttgen HG, and Henriksson J.** Muscle metabolism during exercise with concentric and eccentric contractions. *J Appl Physiol* 33: 792-795, 1972.
7. **Bouma BN and Mosnier LO.** Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) at the Interface between Coagulation and Fibrinolysis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 33: 375-381, 2003/2004.
8. **Bourey RE and Santoro SA.** Interactions of exercise, coagulation, platelets, and fibrinolysis--a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 20: 439-446, 1988.
9. **Cannon WB.** *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage; an account of recent researches into the function of emotional excitement.* New York, London: D. Appleton and company, 1929.
10. **Davies PF.** Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 75: 519-560, 1995.
11. **Dewey CF, Jr., Bussolari SR, Gimbrone MA, Jr., and Davies PF.** The dynamic response of vascular endothelial cells to fluid shear stress. *J Biomech Eng* 103: 177-185, 1981.
12. **Duarte JA, Magalhaes JF, Monteiro L, Almeida-Dias A, Soares JM, and Appell HJ.** Exercise-induced signs of muscle overuse in children. *Int J Sports Med* 20: 103-108, 1999.
13. **Dufaux B, Order U, and Liesen H.** Effect of a short maximal physical exercise on coagulation, fibrinolysis, and complement system. *Int J Sports Med* 12 Suppl 1: S38-42, 1991.
14. **Esmon CT.** The impact of the inflammatory response on coagulation. *Thrombosis Research* 114: 321-327, 2004.
15. **Flaherty JT, Pierce JE, Ferrans VJ, Patel DJ, Tucker WK, and Fry DL.** Endothelial nuclear patterns in the canine arterial tree with particular reference to hemodynamic events. *Circ Res* 30: 23-33, 1972.
16. **Furlong B, Henderson AH, Lewis MJ, and Smith JA.** Endothelium-derived relaxing factor inhibits in vitro platelet aggregation. *Br J Pharmacol* 90: 687-692, 1987.
17. **Gibala MJ, MacDougall JD, Tarnopolsky MA, Stauber WT, and Elorriaga A.** Changes in human skeletal muscle ultrastructure and force production after acute resistance exercise. *J Appl Physiol* 78: 702-708, 1995.
18. **Hilton SM.** A peripheral arterial conducting mechanism underlying dilatation of the femoral artery and concerned in functional vasodilatation in skeletal muscle. *J Physiol* 149: 93-111, 1959.

19. **Hortobágyi T, Houmard J, Fraser D, Dudek R, Lambert J, and Tracy J.** Normal forces and myofibrillar disruption after repeated eccentric exercise. *J Appl Physiol* 84: 492-498, 1998.
20. **Malm C, R. L., and B. S.** Effects of eccentric exercise on the immune system in men. *J Appl Physiol* 86: 461-468, 1999.
21. **Mehta JL.** Endothelium, coronary vasodilation, and organic nitrates. *Am Heart J* 129: 382-391, 1995.
22. **O'Donnell J and Laffan MA.** The relationship between ABO histo-blood group, factor VIII and von Willebrand factor. *Transfus Med* 11: 343-351, 2001.
23. **Pohl U, Holtz J, Busse R, and Bassenge E.** Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension* 8: 37-44, 1986.
24. **Prisco D, Paniccia R, Bandinelli B, Fedi S, Cellai AP, Liotta AA, Gatteschi L, Giusti B, Colella A, Abbate R, and Gensini GF.** Evaluation of clotting and fibrinolytic activation after protracted physical exercise. *Thromb Res* 89: 73-78, 1998.
25. **Radomski MW, Palmer RM, and Moncada S.** Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 2: 1057-1058, 1987.
26. **Resnick N and Gimbrone MA, Jr.** Hemodynamic forces are complex regulators of endothelial gene expression. *Faseb J* 9: 874-882, 1995.
27. **Sackner MA, Gummels EM, and Adams JA.** Say NO to fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: an alternative and complementary therapy to aerobic exercise. *Med Hypotheses* 63: 118-123, 2004.
28. **Sadler JE.** Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem* 67: 395-424, 1998.
29. **Speidl WS, Zeiner A, Nikfardjam M, Geppert A, Jordanova N, Niessner A, Zorn G, Maurer G, Schreiber W, Wojta J, and Huber K.** An Increase of C-Reactive Protein Is Associated With Enhanced Activation of Endogenous Fibrinolysis at Baseline But an Impaired Endothelial Fibrinolytic Response After Venous Occlusion. *JACC* 45: 30-34, 2005.
30. **Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, Cerqueira MD, Levy WC, Kahn SE, Larson VG, Cain KC, Beard JC, and Abrass IB.** Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 83: 1692-1697, 1991.
31. **van den Burg PJ, Hospers JE, van Vliet M, Mosterd WL, Bouma BN, and Huisveld IA.** Changes in haemostatic factors and activation products after exercise in healthy subjects with different ages. *Thromb Haemost* 74: 1457-1464, 1995.
32. **Verrastro T.** Hemostasia. In: *Fisiologia* (2<sup>a</sup> ed.), edited by Koogan G. Rio de Janeiro: Aires, MM, 1999, p. 151.
33. **Vlot AJ, Koppelman SJ, Bouma BN, and Sixma JJ.** Factor VIII and von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 79: 456-465, 1998.



## **7. Anexos**