

Doença Arterial Coronariana, Exercício Físico e Estresse Oxidativo

Coronary Heart Disease, Physical Exercise and Oxidative Stress

Ricardo Aurino de Pinho¹, Marília Costa de Araújo¹, Gabriela Lima de Melo Ghisi², Magnus Benetti²

Universidade do Extremo Sul Catarinense¹; Universidade do Estado de Santa Catarina², Criciúma, SC - Brasil

Resumo

As doenças cardiovasculares (DCV) lideram os índices de morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo, sendo a doença arterial coronariana (DAC) a causa de um grande número de mortes e de gastos em assistência médica. Inúmeros fatores de risco para a DAC estão diretamente relacionados à disfunção endotelial. A presença desses fatores de risco induz a diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), o aumento da formação de radicais livres (RL) e o aumento da atividade endotelial. Essas mudanças podem levar a uma capacidade vasodilatadora prejudicada. Inúmeras intervenções são realizadas no tratamento da DAC, incluindo agentes farmacológicos, mudança nos hábitos alimentares, suplementação nutricional e exercício físico regular, cujos efeitos benéficos sobre a função endotelial vêm sendo demonstrados em experimentos com animais e humanos. Entretanto, a literatura ainda é controversa quanto à intensidade de esforço necessária para provocar alterações protetoras significativas na função endotelial. Da mesma forma, exercícios intensos estão também relacionados ao aumento no consumo de oxigênio e ao consequente aumento na formação de radicais livres de oxigênio (RLO).

Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) caracteriza-se pela insuficiência de irrigação sanguínea no coração por meio das artérias coronárias. Está diretamente relacionada ao grau de obstrução do fluxo sanguíneo pelas placas ateroscleróticas, resultando em estreitamento das artérias coronárias (estenose), o qual, devido à redução do fluxo sanguíneo coronariano¹, diminui a chegada do oxigênio ao coração.

As doenças cardiovasculares (DCV) lideram os índices de morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo, sendo a

Palavras-chave

Doença da artéria coronariana, exercício, endotélio vascular, radicais livres.

DAC a causa de um grande número de mortes e de gastos em assistência médica^{2,3}. No Brasil, segundo a Síntese de Indicadores Sociais de 2002, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), as DCV se destacam como a principal causa de mortes no país (28,8% para homens e 36,9% para mulheres), em todas as regiões e estados. A região Sul e o estado do Rio Grande do Sul, em particular, registram as maiores proporções, sendo responsáveis por 40% das mortes de mulheres³. O fumo, a obesidade, o *diabetes mellitus*, a hipertensão, os níveis elevados de colesterol, a história familiar de DAC e a falta de exercícios aumentam o risco da doença^{1,2}.

Hermann e Lerman⁴ sugerem que vários fatores de risco para a DAC estão diretamente relacionados à disfunção endotelial. A presença desses fatores de risco causa um grande número de mudanças prejudiciais à biologia vascular, incluindo a diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), aumento da formação de radicais livres (RL) e aumento da atividade endotelial. Essas mudanças podem levar a uma capacidade vasodilatadora prejudicada⁵⁻⁷.

Inúmeras intervenções são realizadas no tratamento da DAC, incluindo agentes farmacológicos, mudança nos hábitos alimentares, suplementação nutricional e exercício físico regular.

O exercício físico leve a moderado, realizado regularmente, é recomendado para a manutenção da saúde e prevenção de inúmeras doenças. Também reduz a produção de oxidantes e a ocorrência de danos oxidativos, melhorando o sistema de defesa antioxidante e aumentando a resistência dos órgãos e tecidos contra a ação deletéria dos RL⁸. No entanto, alguns estudos⁹⁻¹¹ apresentam evidências de que o exercício físico, principalmente os mais intensos, está associado tanto a danos musculares quanto à produção elevada de RL.

Os efeitos benéficos do exercício físico regular sobre a função endotelial vêm sendo demonstrados em experimentos com animais e humanos¹². Entretanto, a literatura ainda é controversa quanto à intensidade de esforço necessária para provocar alterações protetoras significativas na função endotelial. Segundo Farsifar e cols.¹³ e Wisløff e cols.¹⁴, exercícios agudos e intensos apresentam significativa e rápida resposta na função endotelial. Todavia, estudos apontam que exercícios intensos estão também relacionados ao aumento no consumo de oxigênio e ao consequente aumento na formação de RL em músculo cardíaco e esquelético^{10,11,15}.

Dessa forma, esta revisão busca abordar a disfunção endotelial envolvida na gênese da DAC, enfocando o papel do endotélio vascular, bem como a importância do exercício

Correspondência: Ricardo Aurino de Pinho •

Laboratório de Fisiologia e Bioquímica do Exercício/UNESC - Av. Universitária, 1105 - Bairro Universitário - 88806-000 - Criciúma - SC - Brasil

E-mail: pinho@unesc.net

Artigo recebido em 15/10/08; revisado recebido em 19/01/09; aceito em 03/03/09.

físico sobre a função endotelial e dos parâmetros de estresse oxidativo na DAC.

Função endotelial e aterosclerose

Sabe-se bem que as características funcionais das artérias coronárias são determinadas pelas células endoteliais, células do músculo liso vascular e de elementos do tecido conectivo nas paredes arteriais. O músculo vascular é o final do caminho habitual para ativar o controle do diâmetro das artérias e, portanto, da resistência vascular¹⁶⁻¹⁸.

Tradicionalmente, considerava-se que o papel do endotélio era, sobretudo, de barreira seletiva para a difusão de macromoléculas da luz dos vasos sanguíneos para o espaço intersticial. Durante os últimos 20 anos, no entanto, foram definidas muitas outras funções para o endotélio, como regulação do tônus vagal¹⁶, modulação da inflamação, promoção e inibição do crescimento neovascular¹⁷ e modulação da agregação plaquetária e da coagulação¹⁶⁻¹⁸. Em adição, o endotélio é responsável pela síntese de fatores vasoconstritores e vasodilatadores, sendo o NO um dos fatores relaxantes de maior importância^{19,20}, derivados do endotélio.

Em condições basais, em indivíduos saudáveis, há tônus vasodilatador moderado e constante, causado pelo NO endotelial se difundindo para as células da musculatura lisa vascular; se a formação basal de NO cessa, aparecerá vasoconstrição. A baixa formação de NO (em várias doenças vasculares) reduz a perfusão tecidual e promove a formação de trombo, enquanto a alta formação de NO produz vasodilatação pronunciada e choque²¹.

Diversas doenças, como as dislipidemias, a aterosclerose e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) apresentam, em sua gênese e/ou em seus mecanismos fisiopatológicos, alterações na função endotelial. Assim, a disfunção endotelial, caracterizada por menor produção e/ou biodisponibilidade de NO, é um dos fatores que contribuem para o aparecimento das DCV^{20,22}.

O entendimento da gênese e progressão da aterosclerose tem sido fortemente esclarecedor na última década. Em meados da década de 1970, Ross e Glomaser²³ sugeriram que a aterosclerose coronária começa com uma injúria na parede arterial, levando à desnudação do endotélio ou à descamação do revestimento endotelial da artéria. Complementando esta hipótese, evidências recentes sugerem que mesmo as clássicas manchas de gordura - a primeira lesão comum na infância - são uma lesão inflamatória constituída de macrófagos, monócitos derivados e linfócitos -T²⁴.

Em pessoas sem aterosclerose, o efeito predominante da ativação endotelial e liberação de NO é a vasodilatação. O ferimento endotelial e a desnudação resultam na disfunção (vasoconstrição paradoxal em resposta a agentes vasodilatadores), que parece ser o evento inicial para o desenvolvimento da aterosclerose. A disfunção endotelial precede a aparência física da aterosclerose na angiografia²⁵. O conhecimento crescente de que o diâmetro do lúmen das coronárias do epicárdio, dos vasos de resistência e das artérias periféricas maiores é alterado, em resposta aos fatores fluxo-mediado e agonista-mediado (NO e

endotélio-1), tem contribuído para o entendimento da aterosclerose. Ludmer e cols.²⁶ e El-Tamimi e cols.²⁷ primeiro observaram uma vasoconstrição paradoxal de segmentos ateroscleróticos de artérias coronárias em resposta à infusão de acetilcolina.

Percebe-se, portanto, que o dano endotelial e sua disfunção são eventos iniciais da aterosclerose. Adicionalmente, a disfunção endotelial é também reconhecida como fator importante em síndrome coronariana aguda (SCA)^{7,18,28}. Rozanski e cols.²⁹ compararam a resposta do fluxo sanguíneo periférico em 57 pacientes com doença coronariana e em 50 sujeitos aparentemente saudáveis com controle. Os dois grupos foram submetidos a um exercício físico em esteira ergométrica, e os resultados revelaram não haver nenhuma manifestação de vasodilatação induzida pelo exercício no grupo controle. Em contrapartida, 53% dos sujeitos com doença coronariana demonstraram vasoconstrição progressiva.

O endotélio, quando agredido por fatores de risco, perde progressivamente sua função fisiológica de proteção, passando a ser fonte de elementos que participam da progressão da aterosclerose. Esses danos ou ativação do endotélio modificam funções regulatórias, resultando na disfunção endotelial, alterando a resposta vasodilatadora e reduzindo a atividade antitrombótica, ocasionando alterações estruturais e, obviamente, dano vascular^{6,7,30,31}.

Portanto, a aterosclerose é o protótipo da doença caracterizada, em todas as suas fases, por uma disfunção endotelial, que é definida como uma oferta insuficiente de NO, causadora de estresse oxidativo, inflamação, erosão e vasoconstrição⁴.

Entre os fatores que causam dano ao endotélio, as espécies reativas de oxigênio (ERO) e as espécies reativas (ERN) - especificamente as derivadas do NO -, são cada vez mais reconhecidas como as principais responsáveis por comprometer a função endotelial celular e por sua implicação na aterogênese⁷.

Espécies reativas de oxigênio e estresse oxidativo na DAC

Sob condições fisiológicas normais, a maioria das ERO é produzida na cadeia respiratória mitocondrial, onde de 2% a 5% dos elétrons são desviados para a produção de RL. Adicionalmente, as ERO podem ser geradas em outros eventos bioquímicos na célula, como, por exemplo, em processos inflamatórios, no catabolismo de ácidos graxos, na degradação da xantina a ácido úrico e auto-oxidação de catecolaminas³². Embora esses processos sejam normais para a vida das células, a produção excessiva de ERO pode provocar danos a biomoléculas (como ácidos nucleicos, proteínas e lipídios) os quais, em grande extensão, podem levar à morte celular³².

A produção de RL nem sempre é prejudicial ao organismo, pelo contrário - é necessária em vários processos biológicos, como sinalização celular, contração muscular e sistema imune³³. Por exemplo, quando as células são agredidas por algum agente estressor (que também pode ser RL), elas acabam produzindo RL para combater esses agentes. O grande problema é que, quando os níveis totais gerados de RL forem

maiores que a capacidade de defesa, podem ocorrer danos celulares significativos.

O aumento do estresse oxidativo pode contribuir para a patogênese de doenças cardiovasculares^{2,6,7}. Estudos clínicos experimentais têm sugerido que essas doenças estão associadas ao aumento da formação de radicais livres e à redução das defesas antioxidantes^{2,6,34}.

Na parede vascular, diferentes oxidantes podem se originar de fontes celulares e extracelulares e de rotas enzimáticas e não enzimáticas. As principais fontes de RL na parede vascular inflamada, com aceitável relevância fisiológica nas DCV, são: NADPH oxidase, óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) desacoplada e óxido nítrico sintase induzível (iNOS); mieloperoxidase, xantina oxidase (XO), lipoxigenase/ciclooxigenase e cadeia respiratória/ fosforilação oxidativa^{2,7,35}.

Atualmente, o mais importante mecanismo pelo qual se acredita que o estresse oxidativo altera a função endotelial é a inativação do NO pelos ânions superóxidos e lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (LDLs-ox). Esses RL desativam os receptores endoteliais para acetilcolina, serotonina, trombina, bradicinina e outros mediadores, diminuindo a estimulação da NOS nas células endoteliais e, conseqüentemente, reduzindo a produção de NO, prejudicando o relaxamento das células musculares lisas e predispondo à formação da placa aterosclerótica⁶.

Além disso, a produção de ERO pode reagir com a molécula de NO e produzir o ânion peroxinitrito (ONOO⁻) e dióxido de nitrogênio, iniciando assim a peroxidação lipídica e potencializando a lesão inflamatória em células vasculares, diminuindo a disponibilidade de NO para as células e favorecendo os processos tromboembólicos^{2,35}.

A modificação oxidativa de lipoproteínas circulatórias por RL, particularmente as lipoproteínas de baixa densidade (LDL), parece ser bastante importante para o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas, principalmente a oxidação de ácidos graxos poliinsaturados na LDL, que parece ocorrer dentro das lesões ateroscleróticas. Seguindo o processo de oxidação, LDL-ox estimula a migração de monócitos circulantes para o espaço subendotelial e também causa lesão na célula endotelial. A LDL-ox é então capturada por macrófagos, mais rapidamente que o normal, para formar células espumosas carregadas de colesterol. Esse processo histológico prematuro leva ao desenvolvimento de placas ateroscleróticas^{6,7,35}.

Além disso, a própria LDL-ox é citotóxica para as células endoteliais. Ela também promove a expressão de citocinas, é pró-inflamatória, causa inibição da eNOS, provoca vasoconstrição e adesão e aumenta a agregação plaquetária^{2,7,15}.

Fatores de risco para aterosclerose, como fumo, *diabetes mellitus*, hipertensão, hipercolesterolemia e outros, estão associados com o aumento da produção de RL. A produção excessiva de ERO promove a produção direta de espécies citotóxicas e a inativação de NO^{2,6}. Essa inativação leva à perda dos efeitos protetores do NO, como regulação do tônus arterial, inibição da inflamação local e da coagulação, como também da proliferação celular¹⁶⁻¹⁸.

O efeito protetor do NO na aterosclerose ocorre por

intermédio da inibição da oxidação das moléculas de LDL colesterol e do impedimento da agregação plaquetária. O mecanismo pelo qual o NO impede a formação da molécula de LDL-ox se dá por meio de sua ação antioxidante, impedindo a formação de ânions superóxidos, que promovem a oxidação da molécula de LDL colesterol^{36,37}. A ação antiagregante do NO é devida a sua ligação com a molécula de guanilatociclastase. Ela induz a formação de guanilato monofosfato cíclico (GMPc), que promove a redução da concentração de íons cálcio dentro da plaqueta, inibindo sua ativação e agregação³⁸.

A perda de NO prejudica esses mecanismos protetores, contribuindo para o desenvolvimento da aterosclerose. Acredita-se que o estresse oxidativo induz a uma disfunção endotelial na aterosclerose coronária pelo aumento da degradação e inibição da síntese de NO¹².

Exercício físico e estresse oxidativo

Taxas metabólicas elevadas como resultado de exercício físico podem aumentar dramaticamente o consumo de oxigênio ($VO_{2\text{máx}}$) em até 20 vezes em relação aos valores de repouso³⁹. Esse aumento é seguido por um concomitante aumento na produção de ERO⁴⁰. Entretanto, estudos têm demonstrado que o treinamento de *endurance* aumenta as defesas antioxidantes, assim como a capacidade oxidativa do músculo⁴⁰⁻⁴².

O estresse oxidativo tem sido associado à diminuição da performance, fadiga, dano muscular e excesso de treinamento. Por essa razão, alguns pesquisadores^{8,39,41,43} sugerem que reduzir o estresse oxidativo pode melhorar a tolerância ao exercício, bem como a performance física.

Embora os benefícios do aumento no $VO_{2\text{máx}}$ sejam bem estabelecidos, um paradoxo bioquímico é verificado. O aumento no consumo máximo de O_2 é essencial para a aptidão cardiovascular e performance, porém o aumento no consumo de O_2 durante o exercício físico provoca um concomitante aumento na produção de RL. Dependendo do tipo e da intensidade do exercício, têm sido propostos vários mecanismos na geração de ERO, dentre os quais destacam-se:

1 - *Aumento na produção de ânion superóxido (O_2^-) na cadeia respiratória* - Uma das principais fontes de RL durante o exercício físico é o vazamento de elétrons que ocorre na cadeia de transporte de elétrons. O aumento no consumo de oxigênio pelos tecidos durante o exercício intenso, teoricamente, levaria a um aumento proporcional de O_2^- e, por conseqüente, provocaria um aumento na peroxidação de lipídios mitocondriais, perda de grupos tióis em proteínas e inativação de enzimas oxidativas³³.

2 - *Ativação da xantina oxidase (XO)* - A XO catalisa a degradação do monofosfato de adenosina (AMP) durante o trabalho muscular isquêmico, levando ao aumento na produção de O_2^- . Durante a isquemia, o AMP, formado do ATP (trifosfato de adenosina) pela reação de adenilato quinase, é degradado para hipoxantina. A XO é convertida e, dessa forma, reduzida para xantina desidrogenase durante a isquemia por proteases intramusculares, as quais necessitam de Ca^{+2} . A XO converte a hipoxantina para

xantina e ácido úrico usando o oxigênio molecular como receptor de elétrons, formando assim o $O_2^{\cdot-}$. Em condições aeróbicas, o oxigênio suficiente assegura que o ATP seja repostado via fosforilação oxidativa mitocondrial e que a hipoxantina e a xantina sejam, primeiramente, convertidas para ácido úrico por meio da xantina desidrogenase. Além disso, o músculo esquelético tem baixa atividade da XO. Todavia, a XO pode ser um importante caminho quando o músculo apresentar um déficit de adenina dinucleotídeo. Essa situação, teoricamente, pode acontecer em situação de isquemia, exercício isométrico, déficit de O_2 e exercícios com limitação vascular de fluxo sanguíneo⁴⁴.

3 - *Ativação de células polimorfonucleares* - As células fagocíticas, principalmente neutrófilos e macrófagos, realizam um rápido consumo de oxigênio, processo conhecido como *respiratory burst*. Esse processo é uma das fontes de formação de superóxido, peróxido de hidrogênio, radical hidroxil, ácido hipocloroso e peroxinitrito⁴⁵. Além de apresentarem ação antitumoral, alguns destes intermediários reativos derivados do oxigênio participam diretamente da defesa do hospedeiro contra bactérias, vírus, protozoários e fungos³³.

O *respiratory burst* resulta da atividade da NADPH oxidase, uma enzima que catalisa a transferência de elétrons da NADPH para O_2 formando superóxido. Na presença da superóxido dismutase (SOD), o superóxido é dismutado formando um importante agente microbicida, o peróxido de hidrogênio⁴⁵. O peróxido de hidrogênio pode ser catalisado pela mieloperoxidase, presente principalmente em neutrófilos, dando origem a uma toxina ainda mais potente na sua ação microbicida denominada ácido hipocloroso (HOCl)⁴⁶.

Uma vez formado, o HOCl tende a oxidar aminoácidos para síntese de cloraminas. Estes últimos derivados perdem Cl e CO_2 , formando aminas que são hidrolisadas para aldeídos. No caso da treonina, o hidroxialdeído resultante sofre desidratação e origina a acroleína (substância cancerígena que destrói fibras elásticas e irrita mucosas)⁴⁶. O HOCl ainda reage com peróxido de hidrogênio, formando oxigênio singlet ($1O_2$). Há ainda a possibilidade de formar radical hidroxila ($\cdot OH$) pela reação de Haber-Weiss³².

A neutrofilia induzida pelo exercício ocorre como resultado da migração de neutrófilos vindos dos tecidos endoteliais (mediada por catecolaminas) e da medula óssea (mediada pelo cortisol)⁴⁷. Isso faz com que removam proteínas e células danificadas e mortas. Embora seja uma reação desejável, quando não bem regulada pode ser uma das causas de inflamações agudas. Isso ocorre devido a um grande aumento na produção de mediadores pró-inflamatórios (interleucinas 1, 8, TNF-alfa) e prostaglandinas, levando à indução e à intensificação de processo inflamatório adicional, aumentando a produção de ERO (ativadores de fator transcrição NF-kB)⁴⁸. Entretanto, mesmo que o exercício intenso induza a uma alteração significativa na produção de ERO, estudos recentes mostram que o exercício físico regular de *endurance* pode tornar mais eficiente o sistema de defesa antioxidante e melhorar a capacidade oxidativa dos sistemas orgânicos, estabelecendo um equilíbrio entre os danos induzidos pelas ERO e os sistemas de reparos antioxidantes³⁹⁻⁴³.

Exercício físico e o endotélio

Inúmeros estudos indicam que exercícios moderados a intensos estão associados com reduções importantes na incidência de eventos cardiovasculares, colocando o exercício físico como uma importante modalidade terapêutica na prevenção e prognóstico destas doenças^{49,50}. Nos últimos anos, foram descritos diversos benefícios do exercício regular para portadores de cardiopatia, além da melhora na capacidade funcional⁵¹.

A realização do exercício constitui um estresse fisiológico para o organismo, em função do grande aumento da demanda energética em relação ao repouso, o que provoca grande liberação de calor e intensa modificação do ambiente químico muscular e sistêmico. Consequentemente, a exposição regular ao exercício ao longo do tempo (treinamento físico) promove um conjunto de adaptações morfológicas e funcionais que confere maior capacidade ao organismo para responder ao estresse proporcionado pelo exercício. É importante destacar que os efeitos crônicos do exercício dependem, fundamentalmente, de uma adaptação periférica, que envolve tanto um melhor controle e uma distribuição do fluxo sanguíneo como adaptações específicas da musculatura esquelética⁵².

Grande parte dos pacientes com DCV estabelecida refere diminuição da capacidade funcional, a qual se relaciona com redução no VO_{2max} obtido durante realização de teste ergoespirométrico. Nesses pacientes, a capacidade de exercício é determinada pela complexa interação entre os sistemas cardiovascular, respiratório, metabólico e muscular, somada à modulação pelo sistema nervoso autônomo (SNA). Dessa forma, qualquer desequilíbrio nessa interação pode diminuir a capacidade funcional do indivíduo⁵³.

O conhecimento que envolve a relação entre exercício físico, prevenção primária e secundária da DAC já vem sendo amplamente discutido, e os resultados de inúmeros estudos mostram o impacto do exercício físico no tratamento dessa doença^{54,55}. Entre muitos estudos, pode-se destacar duas meta-análises que confirmaram uma importante redução de 20% a 25% na mortalidade por DCV em pacientes submetidos à reabilitação cardíaca^{56,57}.

Estudos em seres humanos e em animais de laboratório mostram que o *shear stress* (força que o sangue exerce sobre a parede das artérias), induzido pelo exercício físico, é um poderoso estímulo para a liberação de fatores vasorelaxantes produzidos pelo endotélio vascular, como o NO. Ficou demonstrado que o treinamento físico moderado aumenta o relaxamento da musculatura lisa vascular e não vascular, e que esse maior relaxamento se deve à maior produção de NO pelas células endoteliais, em resposta ao exercício físico^{12,58-60}. Além disso, observou-se que o *shear stress* induzido pelo exercício físico aumenta a expressão da NOS endotelial e neuronal⁶⁰⁻⁶³.

Assim, durante o exercício físico, ocorre aumento do débito cardíaco e redistribuição do fluxo sanguíneo para musculatura esquelética e circulação coronariana. Esse mecanismo é mediado pela eNOS, cuja expressão genética pode ser potencializada com exercícios aeróbicos regulares^{62,64}.

Segundo Taddei e cols.⁶⁵, o treinamento físico pode

prevenir a disfunção endotelial por meio do reparo da disponibilidade de NO consequente à prevenção do estresse oxidativo. Essas evidências sugerem que o exercício físico pode prevenir ou atenuar o declínio na vasodilatação endotélio-dependente.

Dessa forma, os efeitos benéficos da prática de exercício regular sobre as DCV são associados, principalmente, à maior produção de agentes vasodilatadores derivados do endotélio, com consequente redução da resistência vascular periférica, diminuição dos níveis de LDL colesterol e inibição da agregação plaquetária^{22,60}.

Resultados de estudos recentes têm demonstrado que o treinamento físico provoca melhora expressiva na perfusão miocárdica¹. Entre os componentes envolvidos, pode-se citar:

1 - *A função endotelial* - O aumento frequente da pressão transmural no vaso sanguíneo, decorrente do exercício repetido, leva à melhora no funcionamento endotelial, facilitando a perfusão miocárdica. Esse mecanismo de vasodilatação, mediado pela ação endotelial, tem sido apontado como uma das principais adaptações vasculares provocadas pelo treinamento físico^{49,59,62,66}. Há ainda estudos com animais que demonstram a melhora no vaso-relaxamento do endotélio, decorrente do exercício físico⁶⁰.

2 - *Velocidade de síntese e de degradação de NO* - Na tentativa de compensar a formação de peroxinitrito, as células musculares lisas presentes no vaso produzem uma enzima antioxidativa, a SOD, que bloqueia a ação dos RL, diminuindo dessa forma a degradação do NO. Estudos em animais e em humanos têm demonstrado que o treinamento físico aumenta a expressão dessa enzima antioxidativa, assim como a produção e expressão da NOS^{12,67}.

3 - *A microcirculação* - Estudos têm lançado a hipótese de que o treinamento físico também estimularia a produção de NO na microcirculação, com consequente ação vasodilatadora. Evidências mostram que a capacidade vasodilatadora dos vasos de resistência (microcirculação) se intensifica após quatro semanas de treinamento, sendo este fato de fundamental importância para a perfusão miocárdica^{59,62,63}. Os resultados do estudo realizado por Yoshinaga e cols.⁶⁸ - que apresentam diferenças entre a melhora das reservas de fluxo coronária em segmentos anormais e normais após treinamento físico - reflete esta ação vasodilatadora da microcirculação. Estes autores acreditam que as respostas do exercício na microcirculação são multifatoriais e complexas, envolvendo também a função muscular lisa, a função endotelial, a densidade capilar, a regressão da doença e a circulação colateral.

4 - *Regressão de lesões aterosclerótica* - Estudos demonstraram que o exercício físico, associado ao controle dos níveis de colesterol (dieta hipogordurosa), atenua a progressão das lesões coronarianas em longo prazo (quatro a seis anos de exercício), podendo levar à regressão da placa aterosclerótica miocárdio⁶⁹⁻⁷¹. Este fenômeno, considerado por muitos controverso, apresenta indiscutivelmente a possibilidade de melhora na perfusão do miocárdio⁶⁹⁻⁷¹. Por outro lado, o benefício do exercício físico realizado em curto prazo é incerto⁷².

5 - *Neoformação de vasos colaterais* - Pesquisas em

animais demonstraram que o estreitamento do calibre das artérias coronárias induz o aparecimento de circulação colateral, e que este aumento na circulação é potencializado quando estes animais são submetidos a um programa de exercício^{70,71}. No entanto, estudos de perfusão miocárdica com a cintilografia têm apresentado resultados conflitantes em pacientes coronarianos submetidos a um programa regular de exercício. Diante dos fatos, percebe-se que o efeito do treinamento na formação de vasos colaterais é ainda incerto^{63,68,69,73}. De forma geral, estudos angiográficos em humanos têm encontrado dificuldades em provar o aumento da circulação colateral em pacientes coronarianos submetidos ao exercício físico, fato que pode ser justificado pela incapacidade deste exame em identificar artérias colaterais de pequeno tamanho (< 100 µm).

6 - *Redução da viscosidade sanguínea* - O exercício físico realizado de forma regular causa aumento no volume plasmático, além de redução de algumas proteínas plasmáticas, como fibrinogênio e globulinas, processo definido como hemodiluição crônica^{74,75}. Apesar desse aumento do volume plasmático, não há consenso em relação à queda do hematócrito com o exercício crônico^{75,76}. Paralelamente, ocorre redução da viscosidade plasmática, que pode alcançar até 8% em atletas de *endurance*^{75,77}. Contudo, esta queda da viscosidade com o exercício físico não foi demonstrada em pacientes coronarianos, permanecendo a dúvida do real efeito do exercício físico sobre a viscosidade sanguínea nestes pacientes^{73,78}.

7 - *Aumento do tempo de perfusão diastólica* - Em estudo realizado com pacientes coronarianos submetidos a um programa regular de exercício físico, houve diminuição da frequência cardíaca basal, com maior tempo de perfusão diastólica em repouso. Da mesma forma, este aumento do tempo de perfusão diastólica se manifestou no pico de exercício, atenuando as manifestações isquêmicas ao eletrocardiograma (ECG)^{63,79}.

Portanto, sabe-se claramente que o exercício físico melhora a capacidade física, a tolerância ao exercício e os sintomas em pacientes com DAC, reduzindo as taxas de mortalidade. No entanto, os mecanismos bioquímicos pelos quais estes benefícios se estabelecem ainda não estão completamente compreendidos. Apesar de a melhora da função endotelial ser o fenômeno mais precoce (de quatro a seis semanas) do aumento do fluxo coronariano em indivíduos treinados, é precipitado assegurar que este seja o único mecanismo envolvido na melhora da perfusão miocárdica^{1,68}.

Considerações finais

Diante do exposto, fica claro o papel que o estresse oxidativo exerce na gênese e progressão das DCV como a DAC. Dentre as inúmeras intervenções terapêuticas empregadas para estas doenças, o exercício físico desponta como uma importante ferramenta na manutenção e/ou recuperação da função endotelial, sendo seus benefícios bastante documentados na literatura atual.

No entanto, mais estudos se mostram necessários, a fim de que se possa esclarecer todos os mecanismos envolvidos nesta ação terapêutica. Também é preciso que se permita

uma análise da intensidade de treinamento mais adequada a estes pacientes, servindo de orientação para profissionais que trabalham com prescrição e orientação do exercício físico para indivíduos com DCV, buscando a redução da prevalência destas doenças na população mundial.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. Franco FGM, Matos LDNJ. Exercício físico e perfusão miocárdica. In: Negrão CE, Barreto AC (eds). *Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata*. São Paulo: Manole; 2005. p. 179-259.
2. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol*. 2004; 84 (4): 1381-478.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). [homepage na Internet]. Síntese de indicadores sociais 2002 [Citado 2006 abril 10]. Síntese de Indicadores Sociais confirma as desigualdades da sociedade brasileira. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.
4. Hermann J, Lerman A. The endothelium: dysfunction and beyond. *J Nucl Cardiol*. 2001; 8: 197-206.
5. Tsoo PS, Niebauer J, Buitrago R, Lin PS, Wang BY, Cooke JP, et al. Interaction of diabetes and hypertension on determinants of endothelial adhesiveness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18: 947-53.
6. Antoniadis C, Tousoulis D, Tentolouris C, Toutouzas P, Stefanadis C. Oxidative stress, antioxidant vitamins, and atherosclerosis. *Herz*. 2003; 28: 628-38.
7. Singh U, Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology*. 2006; 13: 129-42.
8. Polidori MC, Mecocci P, Cherubini A, Senin U. Physical activity and oxidative stress during aging. *Int J Sports Med*. 2000; 21: 154-7.
9. MacNee W, Rahman I. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Trends Mol Med*. 2001; 7: 55-62.
10. Sureda A, Ferrer MD, Tauler P, Romaguera D, Drobnic F, Pujol P, et al. Effects of exercise intensity on lymphocyte H₂O₂ production and antioxidant defences in soccer players. *Br J Sports Med*. 2009; 43 (3): 186-90.
11. Reid MB. Free radicals and muscle fatigue: Of ROS, canaries, and the IOC. *Free Radic Biol Med*. 2008; 44 (2): 169-79.
12. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilatation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation*. 2003; 108: 530-5.
13. Farsidfar F, Kasikcioglu E, Oflaz H, Kasikcioglu D, Meric M, Umman S. Effects of different intensities of acute exercise on flow-mediated dilatation in patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol*. 2008; 124 (3): 372-4.
14. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum Ø, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007; 115: 3086-94.
15. Sánchez-Quesada JL, Ortega H, Payés-Romero A, Serrat-Serrat J, González-Sastre F, Lasunción MA, et al. LDL from aerobically-trained subjects shows higher resistance to oxidative modification than LDL from sedentary subjects. *Atherosclerosis*. 1997; 132: 207-13.
16. Laughlin MH, Oltman CL, Bowles DK. Exercise training-induced adaptations in the coronary circulation. *Med Sci Sports Exerc*. 1998; 30: 352-60.
17. Brown MD. Exercise and coronary vascular remodelling in the healthy heart. *Exp Physiol*. 2003; 88 (5): 645-58.
18. Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Exercise and the coronary circulation - alterations and adaptations in coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006; 48 (4): 270-84.
19. Johnstone MH, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager BK. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1999; 88: 2510-6.
20. Rush JW, Ford RJ. Nitric oxide, oxidative stress and vascular endothelium in health and hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2007; 37 (1-2): 185-92.
21. Desjardins F, Balligand JL. Nitric oxide-dependent endothelial function and cardiovascular disease. *Acta Clin Belg*. 2006; 61 (6): 326-34.
22. Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *Exp Biol*. 2000; 14: 1685-96.
23. Ross R, Glomaser JA. Atherosclerosis and arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science*. 1973; 180: 1332-9.
24. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15 (9): 1512-31.
25. Reddy KG, Nair RN, Sheeran HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23: 833-43.
26. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary segments. *N Engl J Med*. 1986; 315: 1046-51.
27. El-Tamimi H, Mansour M, Wargovich TJ, Hill JA, Kerensky RA, Conti CR, et al. Constrictor and dilator responses to intracoronary acetylcholine in adjacent segments of the same coronary artery in patients with coronary artery disease. *Endothelial function revisited*. *Circulation*. 1994; 89 (1): 45-51.
28. Davies MJ. Going from immutable to mutable atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol*. 2001; 88: 2-9.
29. Rozanski A, Qureshi E, Bauman M, Reed G, Pillar G, Diamond GA. Peripheral arterial responses to treadmill exercise among healthy subjects and atherosclerotic patients. *Circulation*. 2001; 103: 2084-9.
30. De Meyer G, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis*. 1997; 39: 325-42.
31. Greig D, Castro P, Gabrielli L, Miranda R, Verdejo H, Alcaíno H, et al. Inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. *Rev Med Chil*. 2008; 136 (6): 687-93.
32. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 4th ed. Oxford: University Press; 2007.
33. Matsuo M, Kaneko T. The chemistry of reactive oxygen species and related free radicals. In: Radak Z. (ed.). *Free radicals in exercise and aging*. Champaign: Human Kinetics; 2001. p. 1-33.
34. Lorigeril M, Salen P, Accominotti M. Dietary and blood antioxidants in patients

- with chronic heart failure: insights into the potential importance of selenium in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001; 3 (6): 661-9.
35. Yung LM, Leung FP, Yao X, Chen ZY, Huang Y. Reactive oxygen species in vascular wall. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2006; 6 (1): 1-19.
 36. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol.* 1999; 31: 61-74.
 37. Thomas SR, Chen K, Keaney JF Jr. Oxidative stress and endothelial nitric oxide bioactivity. *Antioxid Redox Signal.* 2003; 5 (2): 181-94.
 38. Hobbs AJ, Moncada S. Antiplatelet properties of a novel, non-NO-based soluble guanylate cyclase activator. *Vasc Pharmacol.* 2003; 40: 149-54.
 39. Carmeli E, Laviam G, Reznick AZ. The role of antioxidant nutrition in exercise and aging. In: Radák Z, (ed.). *Free radicals in exercise and aging.* Champaign: Human Kinetics; 2000. p. 73-115.
 40. Alessio HM, Goldfarb AH. Lipid peroxidation and scavenger enzymes during exercise: adaptative response to training. *J Appl Physiol.* 1988; 64: 1333-6.
 41. Radák Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Ohno H, Sasvári M, et al. The effect of exercise training on oxidative damage of lipids, proteins, and dna in rat skeletal muscle: evidence for beneficial outcome. *Free Radic Biol Med.* 1999; 27 (1-2): 69-74.
 42. Terblanche SE. The effects of exhaustive exercise on the activity levels of catalase in various tissues of male and female rats. *Cell Biol Int.* 2000; 23: 749-53.
 43. Powers SK, Ji LL, Leeuwenburg C. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review. *Med Sci Sports Exerc.* 1999; 31: 987-97.
 44. Ji LL. Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 1999; 87: 465-70.
 45. Iles KE, Forman HJ. Macrophage signaling and respiratory burst. *Immunol Res.* 2002; 26: 95-106.
 46. König D, Berg A. Exercise and oxidative stress: is there a need for additional antioxidants. *Sportmedizin.* 2002; 3: 6-15.
 47. Trevor CC, Sandy SH. Effects of a 7-day eccentric training period on muscle damage and inflammation. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33: 1732-8.
 48. Mastaloudis, Morrow JD, Hopkins DW, Devaraj S, Traber MC. Antioxidant supplementation prevents exercise-induced lipid peroxidation, but not inflammation, in ultramarathon runners. *Free Radic Biol Med.* 2004; 36: 1329-41.
 49. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000; 342: 454-60.
 50. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med.* 2002; 347: 716-25.
 51. Araújo CGS, Carvalho T, Castro CLB, Costa RV, Moraes RS, Oliveira JAF, et al. Normalização dos equipamentos e técnicas da reabilitação cardiovascular supervisionada. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83: 448-52.
 52. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de reabilitação cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84 (5): 431-40.
 53. Stone JA, Cyr C, Friesen M, Kennedy-Symonds H, Stene R, Smilovitch M. Canadian guidelines for cardiac rehabilitation and atherosclerotic heart disease prevention: a summary. *Can J Cardiol.* 2001; 17: 3B-30B.
 54. Fattirolli F, Cartei A, Burgisser C, Mottino G, Del Lungo F, Oldridge N, et al. Aims, design and enrollment rate of the Cardiac Rehabilitation in Advanced Age (CR-AGE) randomized, controlled trial. *Aging (Milano).* 1998; 10 (5): 368-76.
 55. Marchionni N, Fattirolli F, Fumagalli S, Oldridge N, Del Lungo F, Morosi L, et al. Improved exercise tolerance and quality of life with cardiac rehabilitation of older patients after myocardial infarction: results of a randomized, controlled trial. *Circulation.* 2003; 107 (17): 2201-6.
 56. Oldridge NB, Guyatt G, Fischer M, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: combined experience of randomized clinical trials. *JAMA.* 1988; 260: 945-50.
 57. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS Jr, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation.* 1989; 80: 234-44.
 58. Griffin KL, Laughlin MH, Parker JL. Exercise training improves endothelium mediated vasorelaxation after chronic coronary occlusion. *J Appl Physiol.* 1999; 87: 1948-56.
 59. Rush JW, Dennis SG, Graham DA. Vascular nitric oxide and oxidative stress: determinants of endothelial adaptations to cardiovascular disease and to physical activity. *Can J Appl Physiol.* 2005; 30 (4): 442-74.
 60. Laufs U, Wassmann S, Czech T, Münzel T, Eisenhauer M, Böhm M, et al. Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 809-14.
 61. Roberts K, Barnard RJ, Jasman A, Balon TW. Acute exercise increase nitric oxide synthase activity in skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1999; 277: 390-4.
 62. Sun MW, Zhong MF, Gu J, Qian FL, Gu JZ, Chen H. Effects of different levels of exercise volume on endothelium-dependent vasodilation: roles of nitric oxide synthase and heme oxygenase. *Hypertens Res.* 2008; 31 (4): 805-16.
 63. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev.* 2008; 88 (3): 1009-86.
 64. Shen W, Zhang X, Wolin MS, Sessa W, Hintze TH. Nitric oxide production and NO synthase gene expression contribute to vascular regulation during exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1995; 8: 1125-34.
 65. Taddei S, Galetta F, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Franzoni F, et al. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation.* 2000; 101: 2896-901.
 66. Griffin KL, Woodman CR, Price EM, Laughlin MH, Parker JL. Endothelium-mediated relaxation of porcine collateral-dependent arterioles is improved by exercise training. *Circulation.* 2001; 104: 1393-8.
 67. Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Kojda G, Harrison DG. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J Clin Invest.* 2000; 105: 1631-9.
 68. Yoshinaga K, Beanlands RSB, DeKemp RA, Lortie M, Morin J, Aung M, et al. Effect of exercise training on myocardial blood flow in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J.* 2006; 151: 1324.e18
 69. Niebauer J, Hambrecht R, Marburger C, Hauer K, Velich T, Von Hodenberg E, et al. Impact of intensive physical exercise and low-fat diet on collateral vessel formation in stable angina pectoris and angiographically confirmed coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1995; 76 (11): 771-5.
 70. Linke A, Möbius-Winkler S, Hambrecht R. Exercise training in the treatment of coronary artery disease and obesity. *Herz.* 2006; 31 (3): 224-33.
 71. Hillberg T. Physical activity in the prevention of cardiovascular diseases: epidemiology and mechanisms. *Hamostaseologie.* 2008; 28 (1): 9-15.
 72. Gunning MC, Walker J, Eastick S, Bomanji JB, Ell PJ, Walker JM. Exercise training following myocardial infarction improves myocardial perfusion assessed by thallium-201 scintigraphy. *Int J Cardiol.* 2002; 84 (2-3): 233-9.
 73. Reinhart WH, Dziekan G, Goebbels U, Myers J, Dubach P. Influence of exercise training on blood viscosity in patients with coronary artery disease and impaired left ventricular function. *Am Heart J.* 1998; 135 (3): 379-82.
 74. Letcher RL, Pickering TG, Chien S, Laragh JH. Effects of exercise on plasma viscosity in athletes and sedentary normal subjects. *Clin Cardiol.* 1981; 4 (4): 172-9.
 75. El-Sayed MS, Ali N, El-Sayed Ali Z. Haemorheology in exercise and training. *Sports Med.* 2005; 35 (8): 649-70.
 76. Ernst E, Matrai A, Aschenbrenner E. Blood rheology in athletes. *J Sports Med Phys Fitness.* 1985; 25 (4): 207-10.
 77. Charm SE, Paz H, Kurland GS. Reduced plasma viscosity among joggers compared with non-joggers. *Biorheology.* 1979; 16 (3): 185-9.
 78. Bacon SL, Ring C, Hee FL, Lip CY, Blann AD, Lavoie KL, et al. Hemodynamic, hemostatic, and endothelial reactions to psychological and physical stress in coronary artery disease patients. *Biol Psychol.* 2006; 71 (2): 162-70.
 79. Feigl EO. Coronary physiology. *Physiol Rev.* 1983; 63: 1-205.