

Exercício Físico e Disfunção Endotelial

Physical Exercise and Endothelial Dysfunction

Gabriela Lima de Melo Ghisi¹, Adriana Durieux¹, Ricardo Pinho², Magnus Benetti¹

Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC¹, Florianópolis, SC; Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC², Criciúma, SC - Brasil

Resumo

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, foram definidas muitas outras funções para o endotélio, como a regulação do tônus vagal, a promoção e inibição do crescimento neovascular e a modulação da inflamação, da agregação plaquetária e da coagulação. Esse achado é considerado um dos mais importantes conceitos da biologia vascular moderna. Atualmente, 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 óxido nítrico (ON), o qual dispõe o endotélio a estresse oxidativo, inflamação, erosão e vasoconstrição. Nesse sentido, numerosos estudos experimentais têm demonstrado que o exercício físico é capaz de restaurar e melhorar a função endotelial. O impacto do exercício no endotélio vem sendo amplamente discutido. Diante de seu efeito vasodilatador e sobre os fatores de risco, tornou-se insustentável a hipótese de tratamento da doença arterial coronariana e de seus desfechos sem a inclusão do exercício físico. Entretanto, a literatura ainda é controversa quanto à intensidade de esforço necessária para provocar alterações protetoras significativas na função endotelial. Ainda, a relação entre exercícios intensos e aumento no consumo de oxigênio, com consequente aumento na formação de radicais livres, também é discutida.

Introdução

Os mecanismos envolvidos no controle da função endotelial são multifatoriais e, na maioria das vezes, podem estar alterados em decorrência da associação de um processo patológico¹. Inúmeros estudos demonstram a associação entre função endotelial anormal e doenças cardiovasculares, considerando a disfunção endotelial como desencadeadora do processo de aterogênese²⁻⁴.

Palavras-chave

Exercício, endotélio, endotélio vascular, doença de artéria coronariana.

Dentre várias funções, o endotélio vascular é responsável pela síntese de fatores vasoconstritores e vasodilatadores, sendo o óxido nítrico (ON) um dos fatores relaxantes derivados do endotélio de maior importância, diretamente relacionado à integridade da função endotelial^{1,5,6}. O ON possui ainda várias propriedades antiaterogênicas, que incluem inibição do monócito, leucócito e adesão plaquetária, propriedades antioxidantes e inibição da proliferação de células musculares lisas. A redução da biodisponibilidade de ON - disfunção endotelial - parece estar presente nas doenças cardiovasculares⁷.

Exercícios moderados são conhecidos como estimuladores da liberação de ON; diante disso, o exercício físico regular pode ser considerado como “protetor” contra doenças cardiovasculares^{8,9}. Como o endotélio vascular é constantemente exposto a vários estresses químicos e mecânicos, as células endoteliais possuem uma variedade de defesas; entretanto, o desenvolvimento de várias doenças associadas ao sistema cardiovascular pode ultrapassar essas defesas, causando danos estruturais e subsequente falha na função. A complexidade e a importância do endotélio vascular na doença sugerem que múltiplos processos estão envolvidos com as adaptações endoteliais ao exercício¹⁰.

Estudos têm demonstrado que a vasodilatação mediada pelo endotélio vascular é reduzida inicialmente no processo de aterosclerose, até mesmo antes de mudanças morfológicas angiográficas^{3,11}. Essa vasodilatação progressivamente diminui à medida que a severidade da aterosclerose aumenta e também em razão de fatores de risco associados, como hipertensão, dislipidemia e sedentarismo^{7,12-14}.

Evidências suportam o efeito protetor do exercício físico na diminuição do estresse oxidativo, o que proporciona impacto direto na utilização dessa atividade como tratamento das doenças cardiovasculares^{1,5,15}. Esta revisão busca vincular o exercício físico e a função endotelial não somente em padrões fisiológicos normais, mas também em relação a doenças cardiovasculares.

O endotélio vascular

As células formadoras da camada íntima dos sistemas vasculares sanguíneos e linfáticos, tipicamente epiteliais quanto à sua estrutura, posição e função, desenvolvem-se a partir do mesoderma, e são chamadas de células endoteliais. A membrana que essas células constituem é denominada endotélio^{10,16}.

O endotélio vascular é considerado um tecido ativo e dinâmico. Esse verdadeiro “órgão” controla funções importantes, tais como a regulação do tônus vascular,

Correspondência: Gabriela Lima de Melo Ghisi •

Rua do Rocio, 52/12 - Vila Olímpia - 04552-000 - São Paulo, SP - Brasil
E-mail: gaby_melo@hotmail.com, gabriela.ghisi@gmail.com
Artigo recebido em 24/02/09; revisado recebido em 28/01/10; aceito em 03/03/10.

fluidificação, coagulação, manutenção da circulação sanguínea, assim como respostas inflamatórias. Dessa forma, o endotélio representa uma interface entre os elementos da circulação e os vários sistemas do organismo¹⁰.

Na década de 1980 surgiram as primeiras evidências de que as células endoteliais liberam óxido nítrico (ON) pela ação de uma série de enzimas que têm a função de regular o tônus das artérias. Além disso, estudos demonstraram também que o ON inibe a ação plaquetária e de leucócitos e modula a proliferação celular de músculo liso da camada média das artérias. Essas ações ficam alteradas na diminuição da síntese de ON^{4,10}.

Diante disso, o ON é um dos derivados do endotélio de maior importância^{7,13}. O ON é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina pela enzima óxido nítrico sintase (ONS). Foram identificadas três isoformas da ONS: a neural, a induzível e a endotelial. As chamadas de constitutivas (ONS neural e ONS endotelial) produzem o ON que participa da transmissão neural, como neurotransmissor e neuromodulador, da vasodilatação mediada pelo endotélio a ainda possuem ação de antiagregação plaquetária. Por outro lado, a isoforma induzível produz grande quantidade de ON, importante no processo de citotoxicidade contra microorganismos invasores e células tumorais¹⁷. A produção do ON basal parece ser o principal guardião da estimulação imune, nervosa e cardiovascular¹⁸.

Fisiologicamente, a força que o sangue exerce sobre a parede das artérias (*shear stress*) é um estímulo para a liberação de fatores vasorrelaxantes produzidos pelo endotélio vascular, como o ON. Esse fato é mais evidente nas artérias em que a quantidade de ON produzido é maior do que nas veias. Assim, quando há um aumento do *shear stress*, a liberação de ON é acelerada. Na circulação coronária, essa força também desempenha um papel importante na adaptação do fluxo coronário que pode aumentar diversas vezes durante o exercício^{6,19,20}.

A agressão ao endotélio vascular provocada por fatores de risco como dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica faz que ocorra a perda progressiva dessas funções fisiológicas de proteção, caracterizando a disfunção endotelial^{1,4,5,19,21}. A figura 1 traz essa relação²².

Disfunção endotelial

A partir da década de 1970, o entendimento da gênese e progressão da aterosclerose foi fortemente esclarecido. Em 1973, Ross e Glomaser²³ sugeriram que a aterosclerose coronária começava com uma lesão na parede arterial levando à desnudação do endotélio ou à descamação do revestimento endotelial da artéria. Essa hipótese foi sustentada por evidências mais recentes que indicam que mesmo as clássicas manchas de gordura - a primeira lesão comum na infância - são uma lesão inflamatória constituída de macrófagos, monócitos derivados e linfócitos-T².

O endotélio vascular, 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 - ativação do endotélio - alteram a resposta vasodilatadora, reduzindo a atividade antitrombótica, ocasionando alterações estruturais e, obviamente, provocando dano vascular^{12-14,24}.

A disfunção endotelial é considerada uma característica peculiar dos pacientes com aterosclerose das artérias coronárias, com influência na iniciação e progressão dessa doença e seus eventos adversos²⁵. Fisiologicamente, o endotélio vascular produz substâncias biológicas - como o ON, a prostaciclina e a bradicinina - que contribuem para manter o tônus vascular com predomínio da vasodilatação, com o intuito de regular o fluxo sanguíneo e manter uma superfície endotelial não aderente²⁶.

O conhecimento crescente de que o diâmetro do lúmen das coronárias do epicárdio, vasos de resistência e artérias

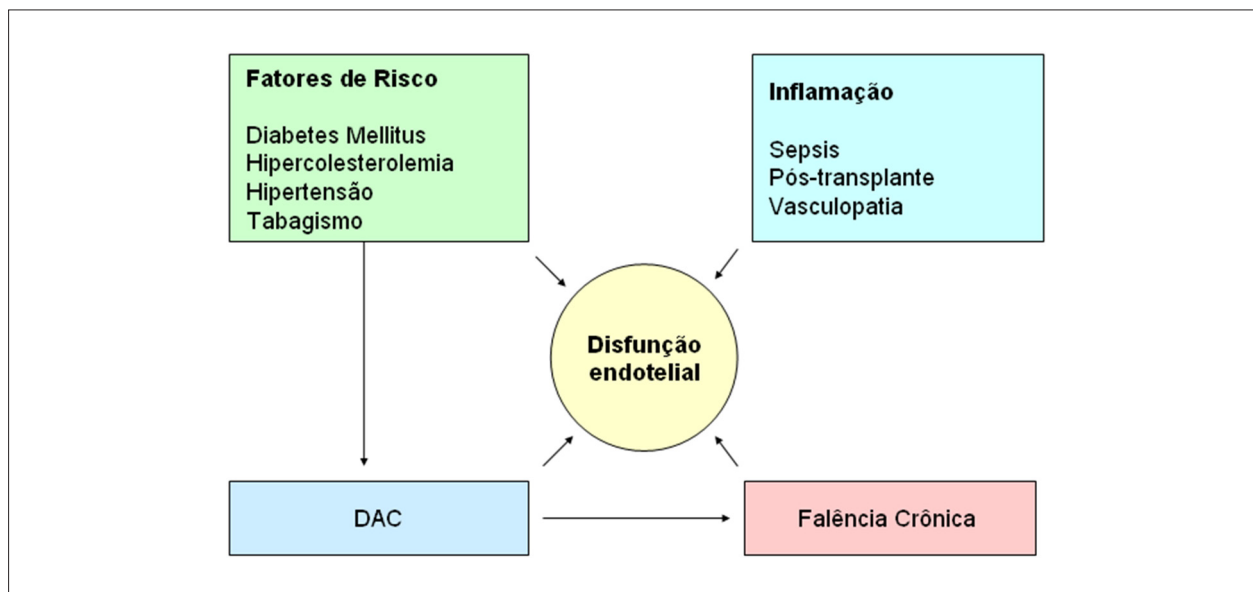


Fig. 1 - Relação entre disfunção endotelial, DAC (doença arterial coronariana), fatores de risco, inflamação.

periféricas maiores é altamente dinâmico em resposta a fatores fluxo-mediado (ON e endotélio-1) provocou um avanço no entendimento da aterosclerose^{27,28}. Em estudo com infusão de acetilcolina (ACh), que provoca uma resposta vasodilatadora dependente da liberação endotelial de óxido nítrico, Ludmer e cols.²⁷ observaram uma vasoconstrição paradóxica de segmentos ateroscleróticos de artérias coronárias em resposta a essa infusão²⁸. Segundo os autores, o estudo da vasodilatação mediada pelo fluxo é um bom indicador da função endotelial^{27,29,30}.

Entre os fatores que causam dano ao endotélio vascular, as espécies reativas de oxigênio (ERO), mais especificamente radicais livres (RL), são considerados um dos maiores responsáveis por comprometer a função endotelial e desencadear a aterogênese^{14,25}.

Atualmente, acredita-se que o mecanismo principal pelo qual o estresse oxidativo altera a função endotelial é a inativação do ON pelos radicais livres do tipo: ânion superóxido (O_2^-) e LDL oxidadas. Esses RL desativam os receptores endoteliais para acetilcolina, serotonina, trombina, bradicinina e outros mediadores, diminuindo a estimulação de ONS nas células endoteliais e consequente redução na produção de ON, prejudicando o relaxamento das células musculares lisas e predispondo à formação da placa de atheroma^{13,31,32}.

Além disso, a produção de ERO pode reagir com a molécula de ON e produzir o ânion peroxinitrito (ONOO⁻) e dióxido de nitrogênio (NO_2), podendo potencializar a lesão inflamatória em células vasculares, diminuindo também a disponibilidade de ON para as células e favorecendo os processos tromboembólicos^{31,33}.

A relação entre disfunção endotelial e doença arterial coronariana (DAC) foi confirmada por Al Suwaidi e cols.³⁴, que demonstraram um valor de predição da disfunção endotelial e progressão da aterosclerose, independentemente dos fatores de risco tradicionais. Foram observados durante um período de 2,3 anos, 157 pacientes coronarianos, divididos em três grupos (função endotelial normal, disfunção moderada e grave). Os resultados apontam maior número de eventos cardiovasculares no grupo de disfunção endotelial grave, enquanto não houve eventos nos outros grupos. Essa associação foi observada em outros estudos^{30,35-38}.

Rozanski e cols.³⁹ compararam a resposta do fluxo sanguíneo periférico em 57 pacientes coronarianos e 50 sujeitos aparentemente saudáveis, submetidos a exercício físico em esteira ergométrica. Os resultados revelaram que, entre os indivíduos saudáveis, 76% manifestaram vasodilatação em todo exercício, enquanto 35% dos sujeitos com doença coronariana demonstraram vasoconstrição progressiva.

No que diz respeito ao tratamento da disfunção endotelial, atualmente existem inúmeras intervenções que podem atenuar essa disfunção em humanos¹. Estudos têm demonstrado aumento significativo da função endotelial quando se atacam os níveis de lipídios plasmáticos, com uma terapia que promova sua redução⁴⁰. Um estudo demonstrou o aumento da função endotelial em pacientes com diabetes do tipo II, com três dias de tratamento a base de cerivastatina⁴¹. Em outro estudo, verificou-se o aumento da função endotelial

em pacientes que reduziram LDL e realizaram terapia antioxidante com vitamina C⁴². Ainda, importantes trabalhos mostraram que intervenções incluindo inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), inibidores da HMG-CoA redutase, suplementação com ácido fólico, em pacientes hiperhomocisteinêmicos, e atualmente bloqueadores dos receptores 1 da ECA II, atenuam a disfunção endotelial em pacientes com DAC^{43,44}.

Entre as intervenções, o exercício físico aeróbio é destacado como importante ferramenta na manutenção e/ou na recuperação da função endotelial⁹.

Exercício físico e endotélio vascular

Desde a década de 1980, estudos vêm demonstrando que o exercício físico pode modificar o controle da resistência vascular e o controle neural da circulação coronária⁴⁵. Di Carlo e cols.⁴⁶ observaram em animais que o treinamento físico resulta em um aumento da resistência da artéria coronária, sensível a agentes *alfa* e *beta* adrenérgicos e à adenosina. Quando bloqueados os agentes *alfa* adrenérgicos, a adenosina promove importante vasodilatação, além de declínio na concentração de fenilefrina, que é um importante vasoconstritor coronariano.

A relação entre exercício físico e prevenção da DAC vem sendo amplamente discutida, e os resultados de inúmeros estudos mostram o impacto do exercício físico no tratamento dessa doença⁴⁷⁻⁵⁰. Os estudos clássicos de Oldridge e cols.⁵¹ e de O'Conner e cols.⁵² confirmaram uma importante redução de 20% a 25% na mortalidade por doenças cardiovasculares em pacientes submetidos a reabilitação cardíaca. Ainda, em estudo realizado com mais de 3 mil homens e mulheres aparentemente saudáveis nos Estados Unidos confirmou-se a associação entre o efeito regulatório da inflamação da atividade física e diminuição do risco de eventos cardiovasculares⁵³.

Em relação aos mecanismos moleculares, o treinamento físico é associado com significantes adaptações fisiológicas envolvendo a musculatura esquelética, cardíaca, o volume sanguíneo circulatório e uma variedade de modificações metabólicas. Estudos mostraram que o exercício leva também a um aumento expressivo de ONS endotelial, que quase sempre causa uma melhora na quantidade de ON. Ainda, o exercício induz a liberação de superóxido-desmutase extracelular, que pode contribuir também para melhorar a quantidade de ON. Sabe-se que o ON não produz somente vasodilatação, como também inibe a agregação plaquetária e possui propriedades antioxidantes, antiproliferativas e antiapoptóticas. Esses efeitos sugerem que o aumento na produção de ON e razão do exercício pode também diminuir a progressão de doenças vasculares^{1,4,6,8-10,54}.

Dessa forma, o treinamento físico pode prevenir a disfunção endotelial por meio da manutenção da disponibilidade de ON consequente à prevenção do estresse oxidativo. Essas evidências sugerem que o exercício físico pode prevenir ou atenuar o declínio na vasodilatação endotélio-dependente⁵⁵.

Os efeitos benéficos da prática regular de exercício físico sobre as doenças cardiovasculares são associados, especialmente, à maior produção de agentes vasodilatadores derivados do endotélio vascular, com consequente redução da

resistência vascular periférica, diminuição dos níveis de LDL colesterol e inibição da agregação plaquetária⁵⁴.

Resultados de estudos têm demonstrado que o treinamento físico provoca melhora expressiva na perfusão miocárdica⁵⁶ (fig.2)²². Entre os componentes envolvidos nessa melhora da circulação coronariana podem-se citar: a função endotelial^{9,20,57}; a velocidade de produção e oxidação do óxido nítrico^{6,58}; a microcirculação^{9,20,57,59}; a regressão de lesões ateroscleróticas^{3,60,61}; a neoformação de vasos colaterais^{3,60,61}; a redução da viscosidade sanguínea¹⁸ e o aumento do tempo de perfusão diastólica⁵⁹.

Embora, não obstante, esteja definido que o exercício físico produza esses benefícios sobre os doentes coronarianos, os processos pelos quais as melhoras se estabelecem ainda não foram totalmente esclarecidos. Estudos sugerem que o mecanismo pelo qual o exercício físico faz reduzir a progressão da aterosclerose e o risco de eventos recorrentes está relacionado à melhora no tônus vascular e da função endotelial⁶²⁻⁷¹.

Haskell e cols.⁶⁴, fazendo uso de angiografia quantitativa, compararam a reatividade coronária vascular em corredores de grandes distâncias e em sedentários. Inicialmente, não encontraram diferenças significativas entre os grupos no diâmetro basal das coronárias do epicárdio; porém, quando usada a nitroglicerina sublingual, as artérias coronárias dos corredores mostraram-se 200% mais reativas à vasodilatação em comparação com o grupo de sedentários.

Em dois ensaios clínicos conduzidos por Hambrecht e cols.^{65,66}, com pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), a melhora expressiva na perfusão miocárdica foi observada. No primeiro estudo⁶⁵, 20 pacientes estiveram sob treinamento físico durante seis meses. No grupo experimental, o fluxo sanguíneo periférico aumentou significativamente em resposta a acetilcolina contra nenhuma mudança no grupo controle. Também ocorreu incremento no pico de oxigênio captado, que foi correlacionado com o aumento das mudanças

endotélio-dependente no fluxo periférico. No segundo estudo⁶⁶ os resultados foram semelhantes.

Higashi e cols.⁶³ estudaram o fluxo sanguíneo do antebraço em 17 pacientes com hipertensão leve, participantes de programa de exercícios físicos regulares e de grupo controle. Depois de 12 semanas, a resposta do fluxo sanguíneo do antebraço no grupo de treinamento foi aumentada significativamente quando comparado com o grupo controle. Houve também um aumento na liberação de ON Ach-estimulada. Esse estudo demonstrou melhora na vasodilatação endotélio-dependente mediado pelo aumento do ON endotelial²⁴.

DeSouza e cols.⁶⁸, num estudo com 68 homens sedentários e corredores de *endurance*, com idades entre 22-35 anos e 50-67 anos, não encontraram declínio relativo à idade no fluxo sanguíneo do antebraço em resposta a Ach nos homens corredores de *endurance*. Ainda nesse estudo, 13 homens de meia-idade sedentários foram submetidos a 12 semanas de programa de corrida e caminhada (5-6 dias na semana, 40-45 minutos por sessão e 70%-75% da FC máxima). Observou-se que o incremento do fluxo sanguíneo do antebraço (mediado pela acetilcolina) foi significativo (30%) para níveis similares de jovens, adultos de meia-idade e idosos corredores de *endurance*.

É aceito que inflamação vascular, estresse oxidativo vascular e envelhecimento são importantes fatores associados a doenças cardiovasculares³. Yung e cols.²¹ trazem evidências do papel protetor do exercício em diferentes populações - síndrome metabólica, diabetes, envelhecimento, hipertensão, menopausa, acidente vascular cerebral - com foco na doença arterial coronariana. Os autores acreditam que não há dúvidas nos benefícios que exercícios físicos regulares podem trazer aos pacientes com doenças cardiovasculares - reduzindo o grau de disfunção endotelial - e aos indivíduos jovens e saudáveis - prevenindo o desenvolvimento de desordens cardiovasculares pela manutenção da função endotelial normal.

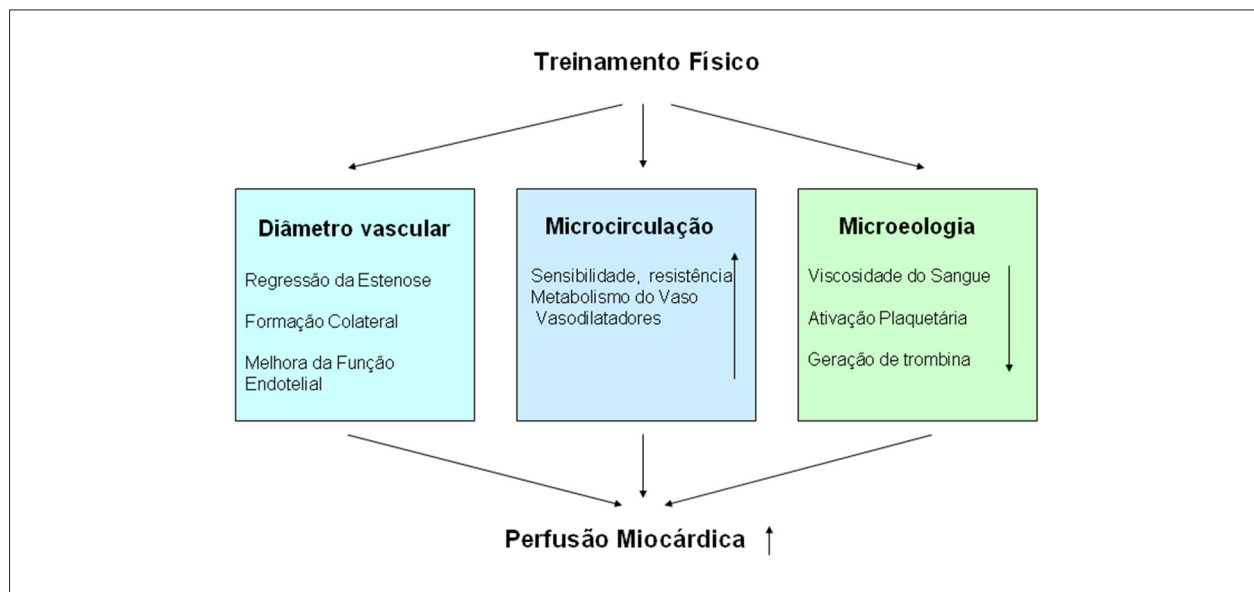


Fig. 2 - Melhoras observadas com o treinamento físico que levam a um aumento na perfusão endotelial.

Outros trabalhos demonstram que o treinamento físico pode prevenir a disfunção endotelial relacionada à idade mediante o reparo da disponibilidade de ON consequente à prevenção do estresse oxidativo⁵⁵. Essas evidências clínicas e epidemiológicas sugerem que o exercício físico pode prevenir ou atenuar o declínio na vasodilatação endotélio-dependente relacionado à idade e restabelecer os níveis em sedentários adultos e idosos.

Um trabalho conduzido por Hambrecht e cols.⁶¹ demonstraram, por meio de angiografia, que o exercício físico aeróbico de alta intensidade melhora a função endotelial e a circulação coronária associada à aterosclerose coronária não estenótica, e que sua provável causa seria o recrutamento de vasos colaterais e possível aumento do fluxo sanguíneo nas áreas isquêmicas do miocárdio. Nesse estudo, pacientes foram submetidos a um programa de exercício de 4 semanas, 6 vezes por semana, 10 minutos, com intensidade de 80% da FC máxima. Os resultados revelaram uma redução de 54% na vasodilatação paradoxal das artérias coronárias em resposta à infusão de Ach no grupo de exercício quando comparado com o controle. O exercício físico também resultou numa melhora significativa na reserva de fluxo coronário e vasodilatação coronária fluxo-dependente, e nenhuma mudança no grupo controle. Esse trabalho foi o primeiro a demonstrar uma melhora na função endotelial com exercícios físicos aeróbicos de alta intensidade em artérias coronárias de pacientes com DAC e disfunção endotelial documentada.

Em um estudo empregando modelo animal, Johnson e Parker⁷¹ investigaram um grupo de porcos submetidos a treinamento, com as artérias pulmonares induzidas a oclusão coronária. Os achados evidenciaram que as artérias exibiram melhora no relaxamento máximo para ACh. Ainda, a inibição de síntese de ON diminuiu significativamente o relaxamento ACh-induzido, com melhora significativa do rendimento no grupo de exercício. Concluiu-se que o exercício físico aprimora o vasorelaxamento endotélio-dependente em artérias pulmonares por aumento na liberação de ON e por uma produção reduzida de um constritor prostanóide.

Link e cols.⁷⁰ investigaram o efeito sistêmico do treinamento físico nos membros inferiores, na função endotelial da artéria radial em 22 homens com Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC). Depois de 4 semanas, o grupo de exercício mostrou um aumento significativo no diâmetro interno da artéria radial em resposta à infusão de Ach, em relação ao grupo controle. Os autores concluíram que o aumento na vasodilatação endotélio-dependente relacionou-se com mudanças na capacidade funcional de trabalho.

Vona e cols.⁷² realizaram um estudo com 54 pacientes pós-Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) recente, divididos em dois grupos (destreinados e treinados com carga moderada). Após três meses de segmento, os resultados mostraram que o treinamento físico melhorou a vasodilatação do endotélio vascular dos indivíduos treinados e essa resposta está associada com um significativo aumento na tolerância do exercício. Ainda, o estudo mostrou que os benefícios na função endotelial desaparecem um mês após o destreinamento.

Allen e cols.⁷ demonstraram uma associação entre a função endotelial regional (BAR) e a disponibilidade de ON plasmático seguindo um estresse fisiológico - um teste físico

de tolerância sintomático. Sujeitos com fatores de risco de doenças cardiovasculares ou com as doenças estabelecidas mostraram falta de resposta a esse estresse fisiológico em ambos os marcadores. Em contrapartida, em sujeitos jovens saudáveis houve aumentos significativos no ON com o exercício e no BAR. Ainda, treinamento físico nos pacientes com risco parece aumentar ambas as respostas, à medida que as respostas do grupo de risco começam a igualar-se as do grupo saudável, sugerindo que a função endotelial pode ser restaurada. Os resultados sugerem ainda que a quantidade de ON plasmático esteja relacionada à função endotelial, às doenças cardiovasculares, e responde favoravelmente ao treinamento físico.

Johnson e cols.⁷³ apresentaram um estudo no qual o exercício de curto prazo associado ao aumento do fluxo sanguíneo pulmonar teve correlação com a melhora na resposta vasodilatadora endotélio-dependente em artérias pulmonares de animais, divididos em grupo de treinamento (baixa intensidade) e sedentário. A eficácia do treinamento foi demonstrada comparando-se a razão peso corporal-coração e avaliando a capacidade oxidativa musculoesquelética. Após uma semana de experimento, os resultados mostraram melhoras significativas na razão peso corporal-coração e no relaxamento máximo endotélio-dependente do grupo de treinamento. Já a resposta endotélio-independente não mostrou diferenças significativas. Os dados indicaram que esse protocolo de exercícios de curto prazo resulta no aumento da expressão proteica de óxido nítrico sintase e aprimora o relaxamento arterial pulmonar mediado pela acetilcolina.

Em seu estudo, Roberts e cols.⁷⁴ submetem crianças obesas a atividade física diária e dieta de baixa gordura e rica em fibras e observaram que, após essas mudanças de hábito, ocorreu diminuição na produção de ERO; aumento na produção de ON; melhora nos níveis lipídicos; diminuição da ativação e aderência endotelial; diminuição da inflamação e diminuição na desestabilização plaquetária. Essas respostas ocorrem rapidamente em indivíduos jovens e, segundo os autores, as mudanças devem ser iniciadas antes dos 20 anos.

Estudo realizado por Lippincott e cols.⁷⁵, analisando trabalhadores com funções sedentárias, observaram que 15 a 20 minutos de exercícios diários no local do trabalho, durante três meses, podem melhorar a função endotelial. Ainda, ocorreu melhora na pressão arterial e nos valores de LDL e colesterol total, o que contribuiu para a diminuição do risco de eventos cardiovasculares.

O que parece incerto ainda são os efeitos de diferentes intensidades de exercício na função endotelial²¹. Um estudo conduzido por Farsidfar e cols.⁷⁶ avaliou o limiar anaeróbico e o pico de consumo de oxigênio na dilatação fluxo-mediada pelo exercício agudo em pacientes com doença arterial coronariana estabilizada. A vasorreatividade mostrou-se aumentada em níveis elevados de exercício; entretanto, diminuiu significativamente nos limiares de pico. Outros estudos também concluem que níveis moderados de exercício (próximo ao limiar anaeróbico) podem ser considerados terapêuticos e preventivos para pacientes coronarianos^{76,77}.

O exercício físico e o estresse oxidativo têm atraído intensas pesquisas interessadas em sua associação e como a causa de uma variedade de doenças vasculares^{25,26,50,76-78}.

A realização do exercício vigoroso agudamente constitui um estresse fisiológico para o organismo em função do grande aumento da demanda energética, provocando liberação de calor e modificações do ambiente químico muscular e sistêmico intensas, seguidas por concomitante aumento na produção de radicais livres¹. Ao passo que a exposição regular ao exercício - treinamento físico - promove um conjunto de adaptações morfológicas e funcionais que conferem maior capacidade ao organismo para responder ao estresse do exercício¹. Segundo Goto e cols.⁶ é fundamental compreender o paradoxo bioquímico observado nessa situação, não somente para relacionar o estresse e o exercício, mas também para associá-los ao tratamento de doenças cardiovasculares.

Conclusão e considerações futuras

A aterosclerose deixou de ser estudada como uma doença de lipídeos para ser vista como um processo dinâmico e progressivo, resultante da disfunção endotelial e da inflamação. É fundamental o estudo da patogênese desse processo, entendendo os mecanismos celulares e moleculares para a elaboração de intervenções preventivas. As evidências científicas sugerem que a alteração na função endotelial ocorre bem antes das manifestações clínicas e das alterações vasculares e sua avaliação clínica pode servir como preditor de eventos cardiovasculares.

Por muito tempo, não estava claro como o exercício físico podia melhorar a perfusão do miocárdio em pacientes coronarianos. Atualmente, as teorias de regressão da aterosclerose e formação de circulação colateral têm sido mais discutidas. Apesar de se acreditar na possibilidade de regressão das lesões custeadas pelo exercício aeróbio em grande quantidade, é improvável que isso cause uma melhora significativa da perfusão do miocárdio, observada muito antes.

As novas possibilidades de investigação da função endotelial coronariana *in vivo* e *in vitro* têm deixado cada vez mais evidente o impacto do exercício aeróbio sobre a disfunção endotelial e, conseqüentemente, a doença coronariana. Conforme descrito, a disfunção endotelial já é bem documentada como fenômeno inicial da aterosclerose^{1,14,21,47}, pois parece proceder mudanças estruturais e manifestações clínicas da doença arterial coronariana. O foco na detecção da disfunção endotelial em muitos estudos é criticado por pesquisadores, que acreditam que esforços deveriam estar voltados nos tratamentos e não nas causas.

Independentemente disso, novos estudos são recomendados para que se possa ter maior clareza de todos os mecanismos envolvidos na relação entre exercício e endotélio vascular; de qual a intensidade de exercício aeróbio é ideal para se alcançar alterações indicadas, entre outras questões. Acreditamos haver urgência em descartar a hipótese de a disfunção endotelial ser um indicador de instabilidade da placa ou um marcador prognóstico independente, para que o exercício físico possa definitivamente ser incluído como uma estratégia de tratamento.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Leung FP, Yung LM, Laher I, Yao X, Chen ZY, Huang Y. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (part1). *Sports Med.* 2008; 38 (12): 1009-24.
2. Strydom HC, Chandler AB, Glasgow S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the committee on vascular lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994;89 (5): 2462-78.
3. Linke A, Möbius-Winkler S, Hambrecht R. Exercise training in the treatment of coronary artery disease and obesity. *Herz.* 2006; 31 (3): 224-33.
4. Rush JWE, Ford RJ. Nitric oxide, oxidative stress and vascular endothelium in health and hypertension. *Clin Hemorh Microc.* 2007; 37 (1-2): 185-92.
5. Vanhouste PM, Shimokawa H, Tang EHC, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol.* 2009; 196: 193-222.
6. 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 (5): 530-5.
7. Allen JD, Cobb FR, Kraus WE, Gow AJ. Total nitrogen oxide following exercise testing reflects endothelial function and discriminates health status. *Free Rad Biol Med.* 2006; 41 (5): 740-7.
8. 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 (10): 716-25.
9. 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 (7): 454-60.
10. Marsh SA, Coombes JS. Exercise and the endothelial cell. *Int J Cardiol.* 2005; 99 (2):165-9.
11. 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 (4): 833-43.
12. Tsao 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 (6): 947-53.
13. Antoniadou C, Tousoulis D, Tentolouris C, Toutouzou P, Stefanadis C. Oxidative stress, antioxidant vitamins, and atherosclerosis. *Herz.* 2003; 28 (7): 628-38.
14. Singh U, Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology.* 2006;

- 13 (3): 129-42.
15. Hamburg NM, McMackin CJ, Huang AL, Shenouda SM, Widlansky Me, Schulz E, et al. Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27 (12): 2650-6.
 16. Kelishadi R, Mirghaffari N, Poursafa P, Gidding SS. Lifestyle and environmental factors associated with inflammation oxidative stress and insulin resistance in children. *Atherosclerosis.* 2008; 203 (1): 311-9.
 17. Michel T, Feron O. Nitric oxide synthetases: which, where, how, and why? *J Clin Invest.* 1997; 100 (9): 2146-52.
 18. Seals DR, DeSouza CA, Donato AJ, Tanaka H. Habitual exercise and arterial aging. *J Appl Physiol.* 2008; 105 (4): 1323-32.
 19. Schulz E, Jansen T, Wenzel P, Daiber A, Munzel T. Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Antioxid Redox Signal.* 2008; 10 (6): 1115-26.
 20. Rush JWE, Denniss SC, 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.
 21. Yung LM, Laher I, Yao X, Chen ZY, Huang Y, Leung FP. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (part2). *Sports Med.* 2009; 39 (1): 45-63.
 22. Gielen S, Hambrecht R. Effects of exercise training on vascular function and myocardial perfusion. *Cardiol Clin.* 2001; 19 (3): 357-68.
 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 (93): 1332-9.
 24. De Meyer G, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997; 39 (4): 325-42.
 25. Yokoyama M. Oxidant stress and atherosclerosis. *Curr Opin Pharmacol.* 2004; 4 (2): 110-5.
 26. Desjardins F, Balligand JL. Nitric oxide-dependent endothelial function and cardiovascular disease. *Acta Clinica Belgica.* 2006; 61 (6): 326-34.
 27. Ludmer PL, Selwin 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 (17): 1046-51.
 28. 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.
 29. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev.* 2008; 88 (3): 1009-86.
 30. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000; 101 (16): 1899-906.
 31. Beckman J, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87 (4): 1620-4.
 32. Hobbs AJ, Moncada S. Antiplatelet properties of a novel, non-NO-based soluble guanylate cyclase activator, BAY 41-2272. *Vasc Pharmacol.* 2003; 40 (3): 149-54.
 33. 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.
 34. Al Suwaidi J, Hamsaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2000; 101 (9): 948-54.
 35. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001; 104 (22): 2673-8.
 36. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation.* 2001; 104 (2): 191-6.
 37. Halcox J, Schenke W, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation.* 2002; 106 (6): 653-8.
 38. Schindler TH, Hornig B, Buser PT, Olschewski M, Magosaki N, Pfisterer M, et al. Prognostic value of abnormal vasoreactivity of epicardial coronary arteries to sympathetic stimulation in patients with normal coronary angiograms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23 (3): 495-501.
 39. 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 (16): 2084-9.
 40. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin an HMG-CoA reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation.* 1997; 95 (5): 1126-31.
 41. Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, Sumi D, Natsui-Hirai H, Thakur MK, 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.
 42. Solzbach U, Hornig B, Jeserich M, Just H. Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients. *Circulation.* 1997; 96 (5): 1513-9.
 43. Holven KB, Holm T, Aukrust P, Christensen B, Kjekshus J, Andreassen AK. Effect of folic acid treatment on endothelium-dependent vasodilation and nitric oxide-derived end products in hyperhomocysteinemic subjects. *Am J Med.* 2001; 110 (7): 536-42.
 44. Prasad A, Halcox MA, Weclawiw MA, Qiuyun AA. Angiotensin type 1 receptor antagonism reverses abnormal coronary vasomotion in atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38 (4): 1089-95.
 45. Gwirtz PA, Stone HL. Coronary vascular response to adrenergic stimulation in exercise-conditioned dogs. *J Appl Physiol.* 1984; 57 (2): 315-20.
 46. DiCarlo SE, Blair RW, Bishop VS, Stone HL. Daily exercise enhances coronary resistance vessel sensitivity to pharmacological activation. *J Appl Physiol.* 1989; 66 (1): 421-8.
 47. Sasaki JE, Santos MG. O papel do exercício aeróbico sobre a função endotelial e sobre os fatores de risco cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 87 (5): e227-33.
 48. Marchionni N, Fattoroli 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.
 49. Ricardo DR, Araújo CGS. Reabilitação cardíaca com ênfase no exercício: uma revisão sistemática. *Rev Bras Med Esporte.* 2006; 12 (5): 1-7.
 50. Schumacher A, Peersen K, Sommervoll L, Seljelot I, Arnesen H, Otterstad JE. Physical performance is associated with markers of vascular inflammation in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006; 13 (3): 356-62.
 51. Oldridge NB, Guyatt G, Fischer M. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: combined experience of randomized clinical trials. *JAMA.* 1988; 260 (7): 945-50.
 52. O'Connor G, Burg Y, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenberger RS Jr, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation.* 1989; 80 (2): 234-44.
 53. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med.* 2002; 162 (11): 1286-92.
 54. Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J.* 2000; 14 (12): 1685-96.
 55. Taddei S, Galetta F, Viridis A, Gheadoni L, Salvetti G, Franzoni F, et al. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation.* 2000; 101 (25): 2896-901.
 56. Franco FGM, Matos LDN. Exercício físico e perfusão miocárdica. In: Negrão CE, Barreto AC, editores. *Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata.* São Paulo: Manole; 2005. p. 179- 259.

57. 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.
58. 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 (11): 1631-9.
59. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev.* 2008; 88 (3): 1009-86.
60. Niebauer J, Hambrecht R, Marburger C, Hauer K, Velich T, von Hodesberg 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.
61. Hilberg T. Physical activity in the prevention of cardiovascular diseases: epidemiology and mechanisms. *Hamostaseologie.* 2008; 28 (1): 9-15.
62. El-Sayed MS, Ali N, El-Sayed AZ. Haemorheology in exercise and training. *Sports Med.* 2005; 35 (8): 649-70.
63. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects - role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation.* 1999; 100 (11): 1194-202.
64. Haskell WL, Sims C, Myll J, Bortz WM, St Goar FG, Alderman EL. Coronary artery size and dilating capacity in ultra-distance runners. *Circulation.* 1993; 87 (4): 1076-82.
65. Hambrecht R, Fiehn E, Weigt C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1998; 98 (24): 2709-15.
66. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35 (3): 706-13.
67. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, Dembo L, Stanton K, Goodman C, et al. The effect of combined aerobic and resistance training on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38 (3): 860-6.
68. De Souza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinemo FA, Monahan KD, Tanaka H, et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation.* 2000; 102 (12): 1351-7.
69. 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 (25): 2896-901.
70. Link A, Schoene N, Gielen S, Hofer J, Erbs S, Schuler G, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37 (2): 392-7.
71. Johnson LR, Parker LP, Laughlin MH. Chronic exercise training improves ACh-induced vasorelaxation in pulmonary arteries of pigs. *J Appl Physiol.* 2000; 88 (2): 443-51.
72. Vona M, Rossi A, Capodaglio P, Rizzo S, Servi P, De Marchi M, et al. Impact of physical training and detraining on endothelium-dependent vasodilation in patients with recent acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2004; 147 (6): 1039-46.
73. Johnson LR, Rush JWE, Turk JR, Price EM, Laughlin MH. Short-term exercise training increases ACh-induced relaxation and eNOS protein in porcine pulmonary arteries. *J Appl Physiol.* 2001; 90 (3): 1102-10.
74. Roberts CK, Chen AK, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention in youth on atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis.* 2007; 191 (1): 98-106.
75. Lippincott MF, Desai A, Zalos G, Carlow A, De Jesus J, Blum A, et al. Predictors of endothelial function in employees with sedentary occupations in a worksite exercise program. *Am J Cardiol.* 2008; 102 (7): 820-4.
76. Farsidfar F, Kasikioglu E, Ofiaz H, Kasikioglu 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.
77. Peschel T, Sixt S, Beitz F, Sonnabend M, Muth G, Thiele H, et al. High, but not moderate frequency and duration of exercise training induces downregulation of the expression of inflammatory and atherogenic adhesion molecules. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007; 14 (3): 476-82.
78. Frick M, Weidinger F. Endothelial function: a surrogate endpoint in cardiovascular studies? *Curr Pharm Des.* 2007; 13 (17): 1741-50.