



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

LUÍS AFONSO FONSECA E SÁ VOUGA

PAPEL DO EXERCÍCIO FÍSICO NA DISFUNÇÃO

ENDOTELIAL

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROFESSORA DOUTORA CRISTINA MARIA TRISTÃO SENA

PROFESSORA DOUTORA RAQUEL MARIA FINO SEIÇA

MARÇO/2013



Papel do exercício físico na disfunção endotelial

Autor: Luís Fonseca e Sá Vouga

Afiliação: Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço eletrónico: lavouga@gmail.com

Orientador: Professora Doutora Cristina Maria Tristão Sena

Afiliação: Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal e Centro Hospitalar e

Universitário de Coimbra, Portugal

Endereço eletrónico: csena@ci.uc.pt

Co-orientador: Professora Doutora Raquel Maria Fino Seica

Afiliação: Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal e Centro Hospitalar e

Universitário de Coimbra, Portugal

Endereço eletrónico: rmfseica@gmail.com

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS.....	III
ÍNDICE DE TABELAS	III
LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS.....	IV
RESUMO.....	VI
ABSTRACT	VII
INTRODUÇÃO	2
FUNÇÕES DO ENDOTÉLIO VASCULAR	4
DISFUNÇÃO ENDOTELIAL	11
MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL	16
EXERCÍCIO FÍSICO E FUNÇÃO ENDOTELIAL.....	18
EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO.....	26
EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO DE INTENSIDADE MODERADA	26
EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO DE ELEVADA INTENSIDADE.....	28
EXERCÍCIO FÍSICO ANAERÓBIO.....	30
CONCLUSÃO	35
AGRADECIMENTOS	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1 – Produção de óxido nítrico e prostaciclina e vias de sinalização endotelial do relaxamento da célula muscular lisa vascular. 7
- Figura 2 – Possíveis vias de activação e aumento da expressão da *nitric oxide synthase* endotelial por acção do *shear stress*. 25

ÍNDICE DE TABELAS

- Tabela 1 – Substâncias expressas à superfície ou segregadas pela célula endotelial. 5
- Tabela 2 – Resumo das principais funções fisiológicas do endotélio vascular. 11
- Tabela 3 – Resumo das principais características e resultados de alguns estudos que avaliaram a relação entre a prática de exercício físico, a função endotelial e outros factores de risco cardiovascular. 19

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

AA - Ácido araquidónico	ecSOD - Superóxido dismutase extracelular
ACh - Acetilcolina	EDHF - Bradicinina, factor hiperpolarizante
ADMA - Dimetilarginina assimétrica	eNOS - <i>Nitric Oxide Synthase</i> endotelial
ATII - Angiotensina II	ET-1 – Endotelina 1
AT1R - Receptores do tipo 1 da ATII	FCmax - Frequência cardíaca máxima
BNP - Péptido natriurético cerebral	FvW - Factor de <i>von Willebrand</i>
CAM - Moléculas de adesão celular	GPx - Glutaciona peroxidase
cAMP - Adenosina monofostato cíclica	GSH - Glutaciona
CAT - Catalase	GTP - Guanosina trifosfato
CEC - Células endoteliais circulantes	HIT - Treino aeróbio intervalado de alta intensidade
CEP - Células endoteliais progenitoras	HSP70 - <i>Heat shock protein 70</i>
cGMP - Guanosina monofostato cíclica	HSP90 - <i>Heat shock protein 90</i>
cHDL - Lipoproteínas de elevada densidade	HTA - Hipertensão arterial
cLDL - Lipoproteína de baixa densidade	IC - Insuficiência cardíaca
CoIT - Colesterol total	ICAM-1 - Molécula de adesão intercelular 1
COX2 - Ciclo-oxigenase 2	ICC - Insuficiência cardíaca congestiva
DAC - Doença arterial coronária	IGF-1 - Factor de crescimento insulínico 1
DCV - Doenças cardiovasculares	INF-γ - Interferão γ
DDAH - Dimetilarginina dimetilamino-hidrolase	IL - Interleucina
EAM - Enfarte agudo do miocárdio	MCP-1 - Proteína quimiotática de monócitos 1
ECET-1 - Enzima conversora da endotelina 1	

M-CSF - Factor de estimulação de colónias de macrófagos

NF- κ B - Factor nuclear k-B

NO - Óxido nítrico

O₂^{•-} - Anião superóxido

OMS - Organização Mundial de Saúde

PAI-1 - Inibidor do activador de plasminogénio 1

PAF - Factor activador das plaquetas

PCR - Proteína C reactiva

PGI₂ - Prostaciclina

PGH₂ - Prostaglandina H₂

ROS - Espécies reactivas de oxigénio

SAA - Proteína amilóide A sérica

TF - Factor Tecidual

TFPI - Inibidor da via do factor tecidual

TG - Triglicerídeos

TM - Trombomodulina

t-PA - Activador tecidual do plasminogénio

TXA₂ - Tromboxano A₂

VCAM-1 - Molécula de adesão celular vascular 1

VEGF - Factor de crescimento do endotélio vascular

VO₂max - Consumo máximo de oxigénio

RESUMO

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de morbidade e mortalidade em Portugal e a disfunção endotelial assume-se como um factor de risco independente e como elo de ligação entre os factores de risco tradicionais e as evidências clínicas da patologia *major*. O exercício físico aeróbio de moderada intensidade desempenha um papel importante na preservação ou recuperação da função endotelial. Tem-se questionado quais os efeitos de programas de exercício mais intensos, nomeadamente, exercício físico aeróbio de elevada intensidade e anaeróbio. Seleccionamos e analisamos vários artigos publicados entre 2000 e 2012, pesquisados através do *site* PubMed utilizando como palavras-chave “Intensidade de exercício/exercise intensity”, “Exercício Aeróbio/aerobic exercise”, “Exercício anaeróbio/anaerobic exercise”, “Exercício de resistência/resistance exercise” e “disfunção endotelial/endothelial dysfunction”. Constatamos a existência de poucos estudos publicados, nos quais parece ser consensual que: (1) os benefícios sobre a função endotelial são mais expressivos quando a intensidade do exercício aeróbio é mais elevada; (2) o exercício anaeróbio (treino de resistência) melhora a função endotelial de forma menos significativa que o exercício aeróbio; e (3) a magnitude do efeito de qualquer tipo de exercício ou programa de treino sobre a função endotelial depende da carga aplicada e da função endotelial *à priori*. Concluimos que um programa de treino combinado entre exercício aeróbio e exercícios de resistência poderá ser o mais benéfico na prevenção das doenças cardiovasculares, por preservar a função endotelial e incidir, simultaneamente, sobre outros factores de risco importantes.

PALAVRAS-CHAVE: disfunção endotelial – exercício aeróbio de moderada intensidade – exercício aeróbio de elevada intensidade – exercício anaeróbio – exercício de resistência.

ABSTRACT

The cardiovascular diseases are one of the main causes of morbidity and mortality in Portugal and endothelial dysfunction is considered an independent risk factor and the possible link between traditional risk factors and clinical evidence of major pathologies. Moderate intensity aerobic exercise plays an important role in the preservation and rehabilitation of endothelial function. The effects of more intense exercise training, namely, high intensity aerobic and anaerobic, have been questioned. We selected and analysed several articles published between 2000 and 2012, searched through PubMed using the keywords “intensidade de exercício/exercise intensity”, “exercício aeróbio/aerobic exercise”, “exercício anaeróbio/anaerobic exercise”, “exercício de resistência/resistance exercise” e “disfunção endotelial/endothelial dysfunction”. In the scarce literature found, it seems consistent that: (1) higher intensity aerobic training is more effective in addressing endothelial dysfunction; (2) anaerobic exercise (resistance training) improves endothelial function but not as significantly as aerobic exercise; and (3) the magnitude of the effect of any training program is dependent on the load and baseline endothelial function. Thus, we concluded that a combined training program of aerobic and anaerobic (resistance) exercise should be the most beneficial in preventing cardiovascular diseases, as it preserves endothelial function and, simultaneously, acts on some other important risk factors.

KEYWORDS: endothelial dysfunction – moderate intensity aerobic exercise – high intensity aerobic exercise – anaerobic exercise – resistance exercise.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de morbidade e mortalidade em Portugal e no mundo. Os efeitos benéficos do exercício físico aeróbio moderado são irrefutáveis e bem documentados na literatura. Neste contexto, tem sido amplamente associado à redução de factores de risco para doenças cardiovasculares e progressão da disfunção endotelial, assumindo-se como uma forma económica e relativamente segura de intervir na saúde da população. Os mecanismos subjacentes a estes efeitos ainda não estão totalmente esclarecidos, mas acredita-se que os efeitos benéficos sobre os factores de risco tradicionais apenas explique metade da redução do risco, podendo os efeitos directos na parede vascular explicar, pelo menos, uma boa parte da restante redução ⁽¹⁾.

O endotélio é, naturalmente, a interface para a comunicação entre vários sistemas e órgãos, através da corrente sanguínea, sendo, simultaneamente, secretor, receptor e efector de múltiplos sinais mecânicos e químicos. Assim, é muito mais do que uma simples barreira passiva na interface entre o sangue circulante e os tecidos. A sua integridade é essencial para assegurar a manutenção do tónus vascular, o fluxo laminar, o equilíbrio entre a coagulação e a fibrinólise, a permeabilidade vascular, a regulação da inflamação e a angiogénese. Em pacientes com disfunção endotelial evidente, verificou-se que o exercício físico melhorou a função endotelial, aumentando a biodisponibilidade de óxido nítrico, associada a um aumento da expressão da enzima que promove a sua síntese, a *Nitric Oxide Synthase* endotelial (eNOS), e melhorando a reactividade vascular. Embora o exercício aeróbio melhore o perfil lipídico e a disfunção endotelial vascular, prevenindo a progressão de patologias vasculares como a aterosclerose, as bases moleculares para este efeito ainda não são totalmente conhecidas.

Assim, este trabalho tem como objectivo fazer uma revisão bibliográfica dos artigos publicados sobre o efeito do exercício físico na função endotelial, discutindo quais os principais mecanismos que poderão estar envolvidos e descrevendo de que modo é que diferentes tipos de treino (aeróbio ou anaeróbio) poderão condicionar estes efeitos. Procurar-se-á, ainda, discutir muito brevemente qual o tipo de prescrição de exercício mais adequado para a prevenção da disfunção endotelial. Para o efeito, foram pesquisados e seleccionados vários artigos publicados entre 2000 e 2012, através do site PubMed, utilizando como palavras-chave “intensidade de exercício/exercise intensity”, “exercício aeróbio/aerobic exercise”, “exercício anaeróbio/anaerobic exercise”, “exercício de resistência/resistance exercise” e “disfunção endotelial/endothelial dysfunction”.

FUNÇÕES DO ENDOTÉLIO VASCULAR

O endotélio é uma membrana celular única que adere a uma camada de tecido conjuntivo – membrana basal – com a qual forma a íntima dos vasos, e constitui-se como a interface entre o sangue e os tecidos, órgãos e sistemas do organismo ⁽²⁻⁴⁾. Até cerca de 1980 era visto como uma simples barreira de função selectiva. Actualmente, considera-se o maior órgão parácrino, sendo altamente especializado e metabolicamente activo, desempenhando funções variadas e assumindo diferentes fenótipos, consoante a sua localização (sistema arterial vs venoso, por exemplo) e as condições de circulação sanguínea. Estas variações regionais manifestam-se nas funções de biossíntese, permeabilidade e resposta aos diferentes estímulos, estando na sua origem a influência de praticamente todas as estruturas adjacentes, através da estimulação/sinalização constante e dependente da transdução dos vários mediadores pelos receptores membranares, pelas vias metabólicas específicas e pelos mecanismos de expressão genética endoteliais. Em resposta à modificação do ambiente envolvente, o endotélio apresenta, também, alterações fenotípicas – alterações morfológicas, proliferativas, migrativas, vasomotoras, hemostáticas ou apoptóticas – podendo tornar-se mais ou menos reactivo, mediante a presença de factores patológicos ou envelhecimento. Assim, o endotélio induz e capta estímulos locais e sistémicos que podem alterar a sua função, a da parede do vaso, dos tecidos adjacentes e dos constituintes do sangue, sendo vital na homeostasia vascular, na regulação do tónus vascular, proliferação de células vasculares e musculares lisas, na migração e diapedése leucocitárias e no equilíbrio do sistema de coagulação ⁽²⁻⁴⁾.

O endotélio saudável, em condições fisiológicas, caracteriza-se por evidenciar um fenótipo vasorrelaxante, anticoagulante, anti-agregante plaquetar e pro-fibrinolítico ⁽⁵⁾,

conseguido apenas pelo equilíbrio na secreção e expressão membranar de várias substâncias (Tabela 1).

Tabela 1 - Substâncias expressas à superfície ou segregadas pela célula endotelial.	
Molécula	Tipo de acção
<i>Oxido Nítrico</i>	<i>Vasodilatador, inibidor da adesão e agregação plaquetária,</i>
<i>Prostaciclina</i>	<i>Vasodilatador, antitrombótico</i>
<i>Endotelina-1</i>	<i>Vasoconstritor</i>
<i>Trombomodulina</i>	<i>Antitrombótico, anticoagulante</i>
<i>Activador tecidual do plasminogénio</i>	<i>Antitrombótico/profibrinolítico</i>
<i>Sulfato de heparano</i>	<i>Antitrombótico, anticoagulante</i>
<i>Factor activador de plaquetas</i>	<i>Protrombótico, activação plaquetária e leucocitária</i>
<i>Factor tecidual (factor III)</i>	<i>Protrombótico, coagulante</i>
<i>Factor de von Willebrand</i>	<i>Protrombótico, coagulante (protector do factor VIII), adesão plaquetária,</i>
<i>Inibidor do activador do plasminogénio</i>	<i>Protrombótico/antifibrinolítico</i>
<i>Proteína S</i>	<i>Anticoagulante, profibrinolítico,</i>
<i>Inibidor do factor tecidual</i>	<i>Anticoagulante,</i>
<i>Citocinas (IL-1, -6, -8, MCP e CSF)</i>	<i>Quimiotaxia, pro-inflamatórias;</i>
<i>Antitrombina III</i>	<i>Anticoagulante</i>
<i>Receptores P_{2y} e ETB</i>	<i>Vasodilatação, inibição plaquetária</i>
<i>Enzima conversora da angiotensina</i>	<i>Vasoconstrição</i>
<i>Receptores para a plasmína</i>	<i>Nenhuma, na ausência da fibrinólise</i>
<i>Ectonucleotidases</i>	<i>Vasodilatação, inibição plaquetária</i>
<i>Receptores de factores da coagulação</i>	<i>Nenhuma, na ausência da coagulação</i>
<i>Receptores para a trombina</i>	<i>Anticoagulante, vasodilatação, inibição plaquetária</i>
<i>Anexina V</i>	<i>Anticoagulante</i>
<i>Trombomodulina</i>	<i>Anticoagulante</i>
<i>Moléculas de adesão celular</i>	<i>Adesão e migração leucocitária, activação plaquetária</i>

Legenda: CSF = factores estimuladores de colónias; ETB = receptor da Endotelina-1 do tipo B; IL-1, -6, -8 = interleucinas-1, -6, -8; MCP = proteína quimiotática dos monócitos; P_{2y} = família de receptores purinérgicos acoplados a proteínas G;

O controlo do tónus arterial é, largamente, mediado por mecanismos endoteliais, além de outros extrínsecos e intrínsecos⁽⁶⁾. Dentro dos mecanismos endoteliais, enquadra-se a capacidade de libertação de substâncias vasodilatadoras – óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI₂), bradicinina, factor hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), serotonina, histamina e substância P – e vasoconstritoras – endotelina 1 (ET-1), angiotensina II (ATII), tromboxano A₂ (TXA₂), serotonina¹, ácido araquidónico (AA), prostaglandina H₂ (PGH₂) e trombina. Destas, destacam-se a produção basal e contínua de NO, PGI₂ e ET-1.

O NO é sintetizado a partir da oxidação da L-arginina (em NO e L-citrulina) pela eNOS em resposta a vários estímulos químicos – acetilcolina, trombina, bradicinina, ATP, ADP,

¹ A serotonina, como outros mediadores, dos quais a acetilcolina é exemplo, desempenha uma acção vasodilatadora na presença de endotélio funcional e vasoconstritora em contexto de disfunção endotelial.

substância P⁽⁷⁾– e físicos – hipoxia, fluxo pulsátil e *tensão de cisalhamento laminar (shear stress)*, que promove distúrbios na simetria da membrana plasmática fosfolipídica, com consequente activação enzimática independente do Ca²⁺. Após a sua síntese, o NO difunde-se para a célula muscular lisa onde promove a activação da *guanilato ciclase* e a consequente conversão da *guanosina trifosfato (GTP)* em *Guanosina monofostato cíclica (cGMP)*. O aumento da concentração desta leva à activação da proteína cinase dependente do cGMP que vai, por sua vez, fosforilar os canais dependentes do potássio, gerando a consequente hiperpolarização celular e bloqueio de canais de Ca²⁺, culminando no relaxamento da célula muscular lisa e, como tal, na vasodilatação arterial^(2, 5, 6, 8-10) (Fig. 1). A acção vasodilatadora do NO é ainda potenciada pela inibição que causa ao nível da libertação da noradrenalina, resultando numa redução do tónus simpático vascular.

A PIG₂ é um importante vasodilatador produzido nas células endoteliais pela *PGI₂ Sintetase* a partir da PGH₂ resultante da hidrólise do AA pela ciclo-oxigenase 2 (COX2). Os estímulos para a sua produção são, sensivelmente, os mesmos que levam ao aumento da síntese de NO. Age através da activação da adenilato ciclase e consequente aumento da adenosina monofostato cíclica (cAMP)^(1, 11). Os níveis elevados de cAMP activam a proteína cinase A (PKA) que activa, por sua vez, a cinase da cadeia leve da miosina, promovendo o relaxamento do músculo liso vascular e consequente vasodilatação. A PIG₂ exerce, sobre as plaquetas, tal como o NO, a inibição da agregação plaquetar, exibindo uma acção diametralmente oposta ao TXA₂.

Para além da função vasodilatadora, o NO e a PIG₂ também partilham propriedades anti-oxidantes e reduzem o crescimento e a migração das células musculares lisas, a adesão plaquetária e a trombose, a adesão monocitária e macrofágica e a inflamação⁽²⁻⁵⁾. Sabe-se, ainda, que as concentrações fisiológicas de NO são essenciais para uma função normal do endotélio, do músculo esquelético e para um nível optimizado de secreção de insulina pelas

células β -pancreáticas⁽⁸⁾. A sua produção basal parece ser o principal guardião da estimulação imune, nervosa e cardiovascular⁽⁴⁾.

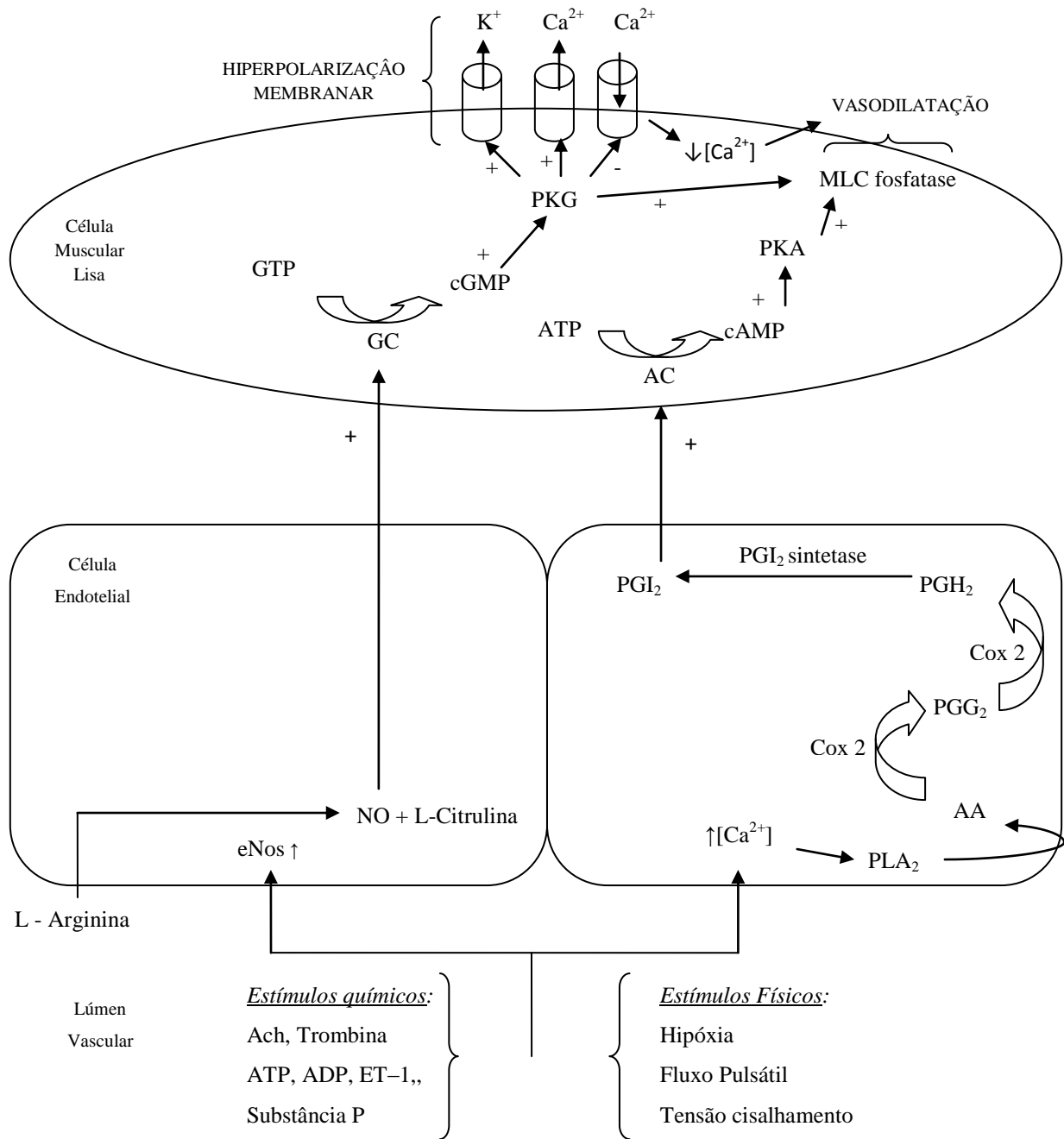


Figura 1 – Produção do óxido nítrico e prostaciclina e vias de sinalização endotelial de relaxamento da célula muscular lisa vascular. Em resposta a estímulos químicos ou mecânicos, a célula endotelial produz óxido nítrico (NO) e prostaciclina (PIG₂) que activam, respectivamente as guanilato (GC) e adenilato ciclases (AC), levando ao aumento das concentrações de guanosina monofosfato (cGMP) e adenosina monofosfato (cAMP) cíclicas com conseqüente activação de proteínas cinases (PKG e PKA) que vão fosforilar os canais iónicos e a fosfatase da cadeia leve de miosina (MLC), levando à hiperpolarização membranar, redução da concentração intracelular de Ca²⁺ e relaxamento da célula lisa muscular, culminando em vasodilatação

O factor vasodilatador EDHF é, também, importante dado que, ainda não estando totalmente conhecido, se admite que possa causar o relaxamento do músculo liso vascular, além de hiperpolarizar a membrana citoplasmática pela activação do efluxo de K^+ e da bomba Na^+/K^+ (2). Sugere-se que seja definido como um mecanismo e não como um factor, uma vez que pode compreender vários factores, agindo simultaneamente ou em mútua substituição. Afigura-se como uma forma possível do endotélio conservar alguma função vasodilatadora na ausência ou disfunção na síntese de NO. A auto-regulação do tónus vascular no sentido da vasodilatação ocorre, portanto, em resposta à síntese e libertação, principalmente, destes três mediadores, o NO, a PIG_2 e o EDHF.

A ET-1 é uma das três isoformas existentes da endotelina, sendo a única cuja produção é exclusiva do endotélio. Deriva da preproendotelina e é clivada em endotelina pela enzima conversora da endotelina 1 (ECET-1), sendo a sua expressão genética induzida por trombina, interleucina-1 (IL-1), adrenalina, ATII, vasopressina-arginina, insulina e hipoxia, entre outros; e inibida pelo aumento do *shear stress*, péptidos natriuréticos, NO, PGI_2 e heparina. A ET-1 é armazenada em vesículas e libertada em resposta a estímulos químicos e físicos tais como a hipoxia, a ATII, alguns factores de crescimento, citocinas e a redução do *shear stress*. Em pequenas quantidades ela é vasodilatadora, no entanto, elevando a sua concentração ela tem uma acção vasoconstritora⁽⁵⁾. Esta modelação do seu efeito dominante deve-se à sua acção sobre dois tipos de receptores: receptores do tipo A (ETA) e do tipo B (ETB). Os receptores ETA predominam em quase todos os vasos, especialmente nas células musculares lisas vasculares, onde, após activação, promovem o influxo de Ca^{2+} , com consequente aumento das concentrações intracelulares e promoção da contração muscular. Os receptores ETB, contudo, expressam-se, adicionalmente, nas células endoteliais, onde a sua actividade vai promover a síntese de NO e PIG_2 pela eNOS, e subsequente relaxamento do músculo liso vascular. Além das suas acções sobre o tónus vascular, a ET-1, através dos seus receptores, parece

desempenhar um papel estimulante da proliferação e hipertrofia das células musculares lisas da parede vascular. Assim, a ET-1 desempenha um papel fundamental na homeostasia cardiovascular, dependente do balanço entre os efeitos mediados por ambos os seus receptores, estando o mesmo condicionado pela integridade da função endotelial, pela densidade do subtipo de receptor e pela eficiência do par receptor-efector⁽⁵⁾. A reduzida concentração de ETB nas artérias coronárias explica, por exemplo, o motivo pelo qual a ET-1 parece ter um efeito essencialmente vasoconstritor nesses vasos⁽²⁾.

As células endoteliais desempenham, também, um papel essencial na hemostase e localização dos processos de coagulação, limitando-os às zonas de lesão ou disfunção. Têm, normalmente, características anti-aderentes, expressando à superfície luminal ectonucleotidasas (ecto-ATPase, ecto-ADPase e ecto-5'-nucleotidase) que vão degradar o ATP, ADP e AMP circulantes a adenosina, um inibidor da agregação plaquetária, num mecanismo independente do NO e da PIG_2 . Contudo, na presença de lesão ou agressão, há uma activação das células endoteliais, promovida por vários factores, entre os quais a trombina, endotoxinas ou citocinas inflamatórias [IL-1 e factor de necrose tumoral- α (TNF- α), p.e.], que induz a expressão superficial de moléculas de adesão celular (CAM) – selectinas P e E, molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), entre outras – essenciais para a adesão e migração (diapedése) leucocitárias. Estas células endoteliais activadas libertam factores pró-coagulantes que, entre outras funções, vão activar as plaquetas circulantes – factor activador das plaquetas (PAF), factor de *von Willebrand* (FvW) e inibidor do activador de plasminogénio 1 (PAI-1), por exemplo – e promover a sua adesão. As plaquetas aderentes libertam TXA_2 , ADP e serotonina que induzem a activação e agregação de novas plaquetas. O “tampão” de plaquetas que se forma é, subsequentemente, estabilizado pela aderência da fibrina, resultante da clivagem do fibrinogénio pela trombina, que estabelece pontes de contacto entre as plaquetas aderentes e o

local de lesão⁽¹²⁾. Uma vez formado o coágulo, este cria um ciclo vicioso que promove a continuação da coagulação, em grande parte por acção da trombina que tem um efeito proteolítico directo sobre a protrombina e acelera a acção de outros factores da coagulação (factores VIII, IX, X, XI e XII), assim como potencia a agregação plaquetária. Para limitar este processo, o endotélio saudável, circundante à lesão, produz NO e PIG₂ que actuam sinergicamente na inibição da adesão, agregação e activação plaquetar para além do necessário⁽⁶⁾. A PIG₂ não só previne a formação de novos agregados, como dispersa os já formados, sem prejuízo, contudo, da adesão das plaquetas ao colagénio sub-endotelial, exposto por lesão endotelial⁽⁵⁾. Adicionalmente, o endotélio normal é revestido por sulfato de heparano que é um co-factor para a activação da antitrombina III, a protease mais importante na inibição da coagulação, dado que é capaz de inibir todos os factores activados. Sintetiza, ainda, o inibidor da via do factor tecidual (TFPI), que inibe a formação da trombina, o activador tecidual do plasminogénio (t-PA), que catalisa a formação da plasmina com consequente dissolução do trombo formado, e expressa, na sua superfície membranar, trombomodulina que complexifica com a trombina conferindo-lhe actividade anti-coagulante, ao aumentar consideravelmente a activação da proteína C^(6, 12). A actividade metabólica constante e a plasticidade na síntese, secreção, expressão e modificação de diferentes moléculas por parte da célula endotelial funcional permite atingir a homeostasia ao nível vascular, conferindo ao endotélio diferentes funções essenciais [Tabela 2]. Deve haver um equilíbrio entre os factores anti e pro-trombóticos e entre vasoconstritores e vasodilatadores, determinante para manter a fluidez – ou reestabelecê-la no contexto de lesão – e uma adequada e regular perfusão dos vasos, órgãos e sistemas. Quando há um desequilíbrio significativo e sustentado no tempo entre estes factores, com pendor para um fenótipo endotelial – ou ambiente vascular – vasoconstritor, pro-coagulante e pro-trombótico, surge a disfunção endotelial⁽¹³⁾.

Tabela 2 – Resumo das principais funções fisiológicas do endotélio vascular.

- *Manutenção de fluxo laminar*
- *Regulação do tônus vasomotor*
- *Regular a permeabilidade capilar*
- *Regulação da adesão, migração e proliferação de células inflamatórias*
- *Equilibrar coagulação e trombólise endógenas*
- *Controlar o remodelamento vascular e a angiogénese*
- *Inibição da proliferação do músculo liso vascular*
- *Inibição da adesão e agregação plaquetar*
- *Prevenir a oxidação através do sistema anti-oxidante*
- *Sintetização de proteoglicanos e colagénio da membrana basal*

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

O nível funcional do endotélio é um reflexo de todos os factores agressores e vasoprotectores. De facto, vários são os estudos que têm relacionado a disfunção endotelial e muitos dos tradicionais factores de risco cardiovascular^(2, 4, 11, 14), tais como a hipertensão arterial (HTA)^(4, 10, 15, 16), o tabagismo⁽⁴⁾, a diabetes^(4, 10, 15), a dislipidemia^(10, 15), a obesidade^(15, 17), o sedentarismo^(10, 18, 19) e a hiper-homocisteinemia^(2, 4). No mesmo sentido, tem sido persistentemente documentada em contexto de patologia instalada como na aterosclerose^(3, 4, 6), no enfarte agudo do miocárdio (EAM)⁽³⁾, na angina instável⁽³⁾, na insuficiência cardíaca congestiva (ICC)^(11, 20, 21) e na sepsis⁽¹¹⁾. A disfunção endotelial pode assumir-se como o elo que faz a ligação entre os factores de risco e as evidências clínicas da patologia *major*. O endotélio vascular, em condições como o envelhecimento ou a menopausa^(14, 22) ou quando agredido por factores de risco, perde progressivamente a sua função fisiológica de protecção, assumindo um estado de “activação” crónica a partir do qual há alteração da resposta vasomotora, ocasionando alterações estruturais e, obviamente, provocando dano vascular. A disfunção endotelial pode entender-se, então, como um desequilíbrio parcial ou completo

entre a vasoconstrição e a vasodilatação, a promoção e a inibição coagulante e a pro e anti-aterogenicidade, induzida pela activação das células endoteliais lesadas⁽³⁾. Caracteriza-se por uma alteração do fenótipo basal – vasorelaxante, anticoagulante, anti-agregante plaquetar e pro-fibrinolítico – para um que potencia os fenómenos vasoconstritores, pro-coagulantes, activadores plaquetares e anti-fibrinolíticos⁽⁵⁾. A definição mais utilizada, no entanto, descreve a disfunção endotelial como uma alteração funcional reversível causada pela redução da biodisponibilidade de vasodilatadores, nomeadamente do NO e, conseqüentemente, da vasodilatação dependente do endotélio^(3, 4, 23). Esta redução, que também se verifica ao nível da secreção de PIG₂, trombomodulina (TM) e t-PA, acompanha-se de um aumento da produção endotelial de factores vasoconstritores – ET-1 e ATII – e do desenvolvimento de um estado local pró-inflamatório, proliferativo e pró-coagulante, com aumento da secreção do PAI-1, do FvW e da expressão do Factor Tecidual (TF), predispondo o organismo para as doenças cardiovasculares (DCV)⁽⁵⁾.

Ao nível molecular, na génese da disfunção endotelial parece estar o aumento do *stress* oxidativo, o qual pode ser descrito como a condição em que a produção celular de pró-oxidantes, tais como as espécies reactivas de oxigénio (ROS), excede a capacidade fisiológica do organismo de os eliminar^(3, 4, 24). As ROS são moléculas derivadas do oxigénio, tais como o anião superóxido ($O_2^{\bullet -}$), o hidroxilo ($\cdot OH$), o alcóxido ($RO\cdot$) e o peróxido (RO_2^{\bullet}), ou os não radicais que são agentes oxidativos e/ou facilmente se convertem em radicais, como o ácido hipocloroso (HOCl), o ozono (O_3) e o peróxido de hidrogénio (H_2O_2). A sua geração faz-se por uma série de reacções em cascata cujo passo inicial é, geralmente, a formação do $O_2^{\bullet -}$ ⁽²³⁾. A produção de ROS ocorre como consequência normal do metabolismo celular e participa de processos importantes para a homeostasia e defesa do organismo mas, em situações de stress físico e psicológico, sofre um aumento que pode ser prejudicial^(10, 18, 24, 25). O envelhecimento, assim como vários dos tradicionais factores de risco cardiovascular, está associado a um

aumento da expressão de citocinas pro-inflamatórias na parede vascular (IL-1, IL-6 e o TNF- α), as quais induzem a activação de enzimas produtoras de ROS, como a NADPH oxidase, que é a fonte mais importante de superóxido na vasculatura^(11, 26). As ROS interagem avidamente com várias moléculas, entre as quais proteínas, hidratos de carbono, lípidos e ácidos nucleicos, destruindo-as ou alterando a sua função, frequentemente de forma irreversível. Na vasculatura, a produção de ROS tem sido associada ao crescimento e divisão celular, à activação de cinases, metaloproteinases da matrix (MMP) e factores de transcrição e expressão de genes, à regulação da matrix extracelular, à proliferação e migração endotelial, à formação da neointima e à inactivação do NO⁽²³⁾.

O O₂^{•-}, maioritariamente produzido pela NADPH oxidase, reage com o NO, formando peroxinitrito (ONOO⁻) e dióxido de nitrogénio (NO₂) que podem potenciar a lesão inflamatória celular com conseqüente disfunção endotelial. Adicionalmente, estas ROS também desactivam os receptores endoteliais para acetilcolina, serotonina, trombina, bradicinina e outros mediadores, diminuindo a estimulação da eNOS e a produção do NO. Em ambas as vias, observa-se uma redução directa da biodisponibilidade do NO, seja por aumento da degradação, seja por défice de produção, com a conseqüente alteração ou ausência de relaxamento vascular dependente do endotélio^(3, 4). Adicionalmente, o superóxido inibe a enzima dimetilarginina dimetilamino-hidrolase (DDAH), responsável por controlar os níveis da ω -N^G,N^G- dimetilarginina assimétrica (ADMA). Esta última tem efeito inibidor sobre as NOS constitutivas [eNOS e NOS neuronal (nNOS)], responsável também, pela redução da produção e biodisponibilidade do NO⁽⁸⁾. Daqui se depreende o papel da homocisteinemia enquanto factor de risco cardiovascular; sabendo que a homocisteína é um substrato indirecto da ADMA e, um inibidor da DDAH.

A produção excessiva de ROS tem sido, igualmente, implicada na fisiopatologia de várias condições clínicas, tais como a hipertensão, a aterosclerose, as manifestações vasculares da diabetes e a resistência à insulina⁽²³⁾. A aterosclerose, por exemplo, é caracterizada como sendo um processo gradual e dinâmico procedente de disfunção endotelial e inflamação crónica de baixo grau, envolvendo células da parede vascular, monócitos, linfócitos T, citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e factores de crescimento que causam dano vascular e podem levar a um evento agudo por ruptura de placa ou trombose^(5, 7). Surge de forma localizada em resposta à activação endotelial mediada pela lesão vascular. Observa-se uma expressão exagerada de CAM (VCAM-1, ICAM-1 e Selectinas P e E), que promovem o recrutamento das células mononucleares circulantes e o aumento da permeabilidade capilar, facilitando a difusão de moléculas circulantes para a camada íntima, nomeadamente, as moléculas de lipoproteína de baixa densidade (cLDL). A estimulação quimiotáctica promove a migração leucocitária, observando-se a transformação dos monócitos em macrófagos por indução do factor de estimulação de colónias de macrófagos (M-CSF). Os macrófagos realizam a endocitose e oxidação do cLDL, transformando-se em *células espumosas* que libertam ROS e vários mediadores inflamatórios – IL-1, IL-6, IL-8, interferão γ (INF- γ) e TNF- α , p.e – que ampliam a resposta inflamatória local, com acumulação adicional de leucócitos, proliferação das células do músculo liso vascular e remodelação da matrix extracelular. Adicionalmente, os níveis circulantes aumentados de IL-6, por aumento da produção em vários tipos celulares (células endoteliais e músculo liso vascular, incluídos), estimulam o fígado para produzir proteínas de fase aguda, como a proteína C reactiva (PCR), a proteína amiloide A e o fibrinogénio, resultando numa resposta inflamatória que excede os limites da lesão focal original. A IL-6 age, desta forma, como amplificador da resposta de fase aguda, a qual culmina, especialmente via estimulação pela PCR, em novo aumento da síntese e expressão de CAM (ICAM-1 e VCAM-1), proteína quimiotáctica de monócitos 1 (MCP-1),

outras citocinas, ET-1, PAI-1 endotelial, factor tecidual nos monócitos e aumento da endocitose macrofágica das cLDL, assim como na redução da biodisponibilidade do NO, por inibição da sua produção⁽⁵⁾. O grau e a evolução da resposta inflamatória parecem ser condicionados por vários factores, onde se incluem os factores de risco tradicionais, evidenciando, uma vez mais, a relação que se estabelece entre estes e a disfunção endotelial na fisiopatologia de várias condições clínicas. A disfunção endotelial está, aliás, bem descrita como fenómeno inicial da aterosclerose^(4, 6, 10, 16), parecendo preceder as mudanças estruturais e clínicas da mesma, nomeadamente na doença arterial coronária (DAC). De facto, vários autores sugerem que a disfunção endotelial traduz o risco aterogénico associado a perturbações da perfusão e eventos cardiovasculares^(6, 11). Neste sentido, o estudo de Suwaidi *et al.*⁽²⁷⁾ mostra uma associação entre o grau de disfunção endotelial e o número de eventos deste género, sendo a frequência superior quando a disfunção é mais grave, comparada com disfunção moderada ou inexistente.

A aterosclerose caracteriza-se pela existência de inflamação sistémica, crónica e de baixo grau⁽²⁸⁾, os locais na árvore vascular onde mais frequentemente se desenvolvem as lesões ateroscleróticas são aqueles submetidos a maior tensão hemodinâmica, normalmente locais de bifurcação onde o fluxo sanguíneo é turbulento, com baixa tensão de cisalhamento média, mas grande oscilação da tensão⁽¹⁰⁾, promovendo maior tempo de exposição aos factores de risco metabólicos e mecânicos e, possivelmente, resultando em desequilíbrio por esgotamento dos mecanismos de defesa endotelial. As células endoteliais aí sediadas revelam padrões de disfunção, exibindo um aumento da expressão e activação das CAM e genes de moléculas pró-inflamatórias⁽⁷⁾.

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL

A evolução nos métodos de avaliação da função endotelial tem sido feita no sentido do mais para o menos invasivo, tendo tido como *Gold Standard* a angiografia coronária quantitativa (QCA) e a medição intravascular do fluxo por doppler que foram substituídas por outras técnicas que avaliam os vasos mais periféricos – pletismografia das extremidades, por exemplo – sendo a medição do diâmetro vascular por eco-doppler o método mais utilizado actualmente^(3, 11).

A função e a integridade endotelial podem avaliar-se pela comparação entre as respostas vasodilatadora dependente e independente do endotélio, procedendo-se, para tal, à infusão em concentrações crescentes de moléculas promotoras da vasodilatação por uma e outra via, como a acetilcolina (ACh) e a nitroglicerina sublingual, respectivamente^(3, 6, 11). A ACh, no endotélio funcional, promove a libertação do NO ao ligar-se aos receptores muscarínicos presentes nas células endoteliais. Quando o endotélio é disfuncional, a ACh não só não vai surtir o efeito vasodilatador expectável, como, se a camada endotelial estiver completamente destruída, poderá provocar uma vasoconstrição “paradoxal” ao ligar-se a receptores muscarínicos presentes na superfície das células musculares lisas vasculares. De acordo com este método, uma função endotelial normal das artérias coronárias pressupõe um aumento de 50% no fluxo sanguíneo coronário, ou seja, um aumento de 1,5 vezes o fluxo em repouso, à infusão de 10^{-4} mol/L de ACh⁽²⁷⁾. Haverá disfunção ligeira caso a resposta seja entre a 0-50% e severa caso seja inferior a 0% [vasoconstrição paradoxal].

Outra forma menos invasiva de realizar esta avaliação baseia-se no fenómeno de hiperémia reactiva que deverá acontecer após o garrotear transitório de uma artéria periférica e que traduz um mecanismo de vasodilatação endotélio-dependente reactivo ao aumento do *shear stress*. A comparação estabelece-se com a resposta à nitroglicerina sublingual ou ao

diâmetro e à velocidade de fluxo arterial basal, demonstrando, um endotélio saudável, um aumento de 5-15% no diâmetro⁽¹¹⁾.

Estudos mais recentes têm vindo a definir novas formas de avaliar a função endotelial, baseando-se no princípio de activação da célula endotelial e na alteração fenotípica que tal acarreta, nomeadamente, no seu perfil secretor. Factores solúveis (s) como as sVCAM-1, sICAM-1, ET-1, PAI-1, t-PA, sTM, FvW, marcadores de inflamação de baixo grau, como a PCR, IL-1, IL-6 e TNF- α ou células endoteliais circulantes (CEC) e progenitoras (CEP) têm vindo a ser apontados como possíveis biomarcadores de clara utilidade^(5, 7, 17). A sICAM-1 é o melhor marcador de lesão endotelial e o que melhor se correlaciona com os factores de risco cardiovascular em indivíduos sem outros sinais de doença, assintomáticos ou com doença aterosclerótica diagnosticada. Tanto esta como a sVCAM-1 aparentam ter valor prognóstico para EAM e morte por DCV, sendo a última reconhecida como importante indicador da instabilidade da placa. Também as selectinas-sE e -sP se correlacionam com os factores de risco e com alterações angiográficas. Os níveis destas adicionam valor preditivo aos factores de risco tradicionais e predizem o risco de morte por evento cardiovascular. A sTM é libertada para a circulação pelas células endoteliais lesadas, sendo tanto maior a sua libertação quanto mais grave for a patologia. A concentração plasmática do FvW é considerada um biomarcador da lesão endotelial. Associa-se à obesidade, hipertensão e hipercolesterolemia e prediz de forma independente o risco de patologia e mortalidade cardiovascular. Estudos em indivíduos assintomáticos, familiares de primeiro grau de doentes com DM tipo2, mostraram ligeira elevação do FvW e da sICAM, denunciando algum grau de disfunção endotelial⁽²⁹⁾. O número elevado de CEC correlaciona-se positivamente com os níveis de FvW e TF e negativamente com a biodisponibilidade de NO, sendo dificilmente detectáveis em indivíduos saudáveis. No sentido contrário, os baixos níveis de CEP associam-se a vários factores de risco tradicionais e “emergentes”, assim como à gravidade da patologia aterosclerótica⁽³⁰⁾.

Existe correlação entre a quantidade e função das CEP e a disfunção endotelial⁽¹⁷⁾, sendo conhecido o papel do NO na protecção da capacidade funcional destas na reparação vascular e angiogénese⁽¹⁰⁾.

Há, ainda, ensaios que medem a actividade do NO no plasma e urina, utilizando avaliações indirectas como a quantificação dos nitritos e nitratos, enquanto marcador da função endotelial. Contudo, são muito afectados pelos hábitos alimentares⁽¹¹⁾.

O conhecimento da função endotelial, dos mecanismos subjacentes à sua manutenção, das ameaças à sua integridade e da metodologia de avaliação torna-se particularmente importante na identificação da terapêutica mais adequada e do papel que o exercício físico pode desempenhar.

EXERCÍCIO FÍSICO E FUNÇÃO ENDOTELIAL

A disfunção endotelial é uma patologia reversível com benefício das medidas usualmente empregues para reduzir ou eliminar os factores de risco cardiovascular – redução da colesterolémia e da tensão arterial, abstinência tabágica, terapêutica hormonal substitutiva nas mulheres pós-menopausicas, suplementação de ácido fólico na hiper-homocisteinemia e exercício físico^(3, 4). O tratamento dos factores de risco identificados permanece como a estratégia primária para melhorar a função endotelial e o prognóstico de indivíduos com DAC e insuficiência cardíaca (IC). Enquanto prática regular, o exercício físico tem-se evidenciado como uma estratégia não farmacológica eficaz no combate aos factores de risco, tais como HTA^(16, 28, 31), dislipidemia^(6, 16, 31, 32), síndrome metabólica^(15, 28, 33, 34), DM tipo 2^(10, 28, 31), tabagismo e obesidade^(5, 17). Neste sentido, o exercício físico tem vindo a assumir aceitação enquanto terapêutica orientada para a melhoria da função endotelial^(11, 16) [Tabela 3].

Tabela 3 – Resumo das principais características e resultados de alguns estudos que avaliaram a relação entre a prática de exercício físico, a função endotelial e outros factores de risco cardiovascular.			
Estudo	Programa de exercício	População	Resultados principais
Hambrecht <i>et al.</i> ⁽³⁵⁾	6 ms, 5 ss, bi-diárias, TT = 40 min a 70% VO ₂ max	IC; exercício vs inatividade	↑ VDE à infusão de ACh no grupo de treino, comparativamente aos valores basais e grupo de inativos.
Wisloff <i>et al.</i> ⁽³⁶⁾	12 smn, 3 ss: HIT – períodos de 4 min a 90-95% FCmax, intercalados com períodos de 3 min a 50-70% FCmax (TT=38 min) CME – 47 min a 70-75% FCmax	IC; HIT vs CME vs sedentários	Efeitos superiores do HIT na função endotelial, ganhos de VO ₂ max (46% vs 14%), aumentos do cHDL, redução dos TG e controlo da glicemia;
Rankovic <i>et al.</i> ⁽¹⁶⁾	6 smn, sd de 45 min/s a 70-80% FCmax (caminhada, cicloergómetro ou passeadeira)	DAC, exercício vs inatividade	No grupo de exercício houve ↓TAS e TAD, FCrep e TG; e ↑cHDL e NO
Park <i>et al.</i> ⁽¹⁷⁾	12 smn, 3 ss CME – 30 min a 50-70% FCmax (caminhada ou corrida) RT – 2 x 7 exercícios dinâmicos a 60% 1RM, 8-12Rep e pausas de 30s entre cada série.	Obesidade; exercício vs inatividade	O grupo de exercício registou um ↑ CEP, assim como melhores níveis de aptidão cardiovascular
Carvalho <i>et al.</i> ⁽²⁰⁾	Exercício de prensão de bolsa pneumática a 75% 1RM.	IC vs saudáveis	Verificaram que o exercício de resistência promove aumento de fluxo sanguíneo local, sugerindo-o como método diagnóstico da disfunção endotelial superior à hiperémia reactiva
Kemi <i>et al.</i> ⁽²²⁾	10 smn, sd, 5x (8min em VO ₂ alvo + 2min a 50-60% VO ₂ max) VO ₂ alvo: CIE = 85-90% VO ₂ max VO ₂ alvo: MIT = 65-70% VO ₂ max	Roedores; CIE vs MIT vs inatividade	Houve melhoria da VDE com o exercício, mas sem evidência de vantagem HIT sobre o MIT.
Goto <i>et al.</i> ⁽³⁷⁾	12 smn, 5-7 ss, 30 min/s: CIE – 75% VO ₂ max; CME – 50% VO ₂ max; e CLE – 25% VO ₂ max	CIE vs CME vs CLE	↑ VDE à infusão de ACh apenas no grupo CME
Haram <i>et al.</i> ⁽³³⁾	8 smn, 5 ss (volume de equiparado): HIT= 7x (4 min a 85-90% VO ₂ max + 3 min a 70% VO ₂ max) (TT=50 min) CME =2h a 70% VO ₂ max	Roedores; SMet; HIT vs CME vs inatividade	HIT foi mais eficaz na melhoria da função endotelial, aptidão cardiorespiratória, TA e função do músculo esquelético.
Kwon <i>et al.</i> ⁽³⁸⁾	12 smn, 60min/s CME – 5 ss a 3,6-6,0 MET; RT – 3 séries de 10-15 exercícios a 40-50% 1RM, 3 ss	Obesidade; DM2; CME vs RT vs inatividade	CME foi mais eficaz que RT na melhoria da função endotelial. O grupo de RT não teve melhoria estatisticamente significativa da função endotelial.
Tyldum <i>et al.</i> ⁽³²⁾	HIT= 4x (4min a 85-95% FCmax + 3min a 50-60%FCmax) CME = 47min a 60-70% FCmax.	HIT vs CME vs inatividade	O grupo HIT evitou a redução da VDE após uma refeição rica em lípidos. O grupo CME não evitou, mas atenuou-a.
Caselha Filho ⁽¹⁵⁾	3 ms, 3 ss, 40min/s a intensidade “considerada moderada”	SMet; CME vs inatividade vs controlo	O grupo CME obteve melhoria significativa da VDE e da libertação de NO (nitritos).
Kostaropoulos <i>et al.</i> ⁽²⁵⁾	≥6 anos de treino e/ou competição, 5 ss, ≥60min/s	atletas; aeróbio vs anaeróbio	Ganhos no VO ₂ max e CAT superiores nos atletas de endurance, mas sem diferenças significativas nos marcadores de oxidação.

Legenda: ACh = acetilcolina; ATG = anomalia da tolerância à glicose; CAT = catalase; CEP = células endoteliais progenitoras; cHDL = lipoproteína de elevada densidade; CIE = exercício aeróbio contínuo de elevada intensidade; CK = creatina cinase; cLDL = lipoproteína de baixa densidade; CME = exercício aeróbio contínuo de moderada intensidade; CLE = exercício aeróbio contínuo de baixa intensidade; DAC = doença arterial coronária; DM2 = diabetes melitus tipo 2; FCmax = frequência cardíaca máxima; FCrep = frequência cardíaca de repouso; HIT= exercício aeróbio intervalado de elevada intensidade; HRT – exercício de resistência de elevada intensidade; IC = insuficiência cardíaca; LRT = exercício de resistência de baixa intensidade; MDA = malondialdeído plasmático; MET = equivalente metabólico; MIT = exercício aeróbio intervalado de moderada intensidade; min = minutos; min/s = minutos por sessão; ms = meses; NO = óxido nítrico; PCI = intervenção coronária percutânea; PCR = proteína C reactiva; PPO = potência máxima; Rep = repetições; RT = treino de resistência; sd = sessões diárias; SMet = síndrome metabólica; ss = sessões semanais; TA = tensão arterial; TAS = tensão arterial sistólica; TAD = tensão arterial diastólica; TT = tempo total; TG = triglicédeos; VDE = vasodilatação dependente do endotélio; VE = volume de ejeção; VO₂ = consumo de oxigénio; VO₂max = consumo máximo de oxigénio; 1RM = uma repetição máxima; ↑ = aumento; ↓ = redução;

Tabela 3 (cont.) – Resumo das principais características e resultados de alguns estudos que avaliaram a relação entre a prática de exercício físico, a função endotelial e outros factores de risco cardiovascular.			
Estudo	Programa de exercício	População	Resultados principais
Tjønnna <i>et al.</i> ⁽³⁴⁾	16 smn, 3 ss (volumes equiparados por Kcal/sessão): HIT - 4x (4min a 90% FCmax + 3min a 70% FCmax). (TT = 40min) CME = 47min a 70% FCmax	S. Met; HIT vs CME vs inatividade	Superioridade do HIT no ↑ da VDE (9% vs 5% no grupo CME), sensibilidade à insulina e VO ₂ max; e na ↓ glicemia e lipogénese.
Xiang <i>et al.</i> ⁽³⁹⁾	6 ms, 4-6 ss, 40-45min/s a 70-75% FCmax	ATG; CME vs inatividade	Grupo CME mostrou ↑ VDE (22,7%), cHDL e VO ₂ max; e ↓ da glicemia em jejum, cLDL e PCR;
Cohen <i>et al.</i> ⁽⁴⁰⁾	14 ms, RT	DM2; RT	Resposta vascular aumentou em comparação aos valores basais e houve forte correlação entre esta e a HbA1c antes e após o programa de treino.
Williams <i>et al.</i> ⁽⁴¹⁾	10 smn, 3 ss RT = 3 séries de 7 exercícios, 8-10Rep + 2min pausa entre séries CME = 30min a 75% FCmax	DM2; RT vs CME	Do grupo RT, 80% e 40%, respectivamente, ↓ glicemia e HbA1c para valores recomendados; Do grupo CME, apenas 20% ↓ glicemia para valores recomendados.
Silva ⁽⁴²⁾	4 smn, 4 ss, 30min/s CIE = 75-85% FCmax CLE = 50-60% FCmax	DM2; SMet; CIE vs CLE	Ambos os grupos mostraram ganhos na VDE, mas os do grupo CIE foram mais expressivos.
Guzel <i>et al.</i> ⁽⁴³⁾	1 sessão de 4 exercícios de RT: HRT – 80-95% 1RM, 8-2 reps, 3 séries LRT – 20-35% 1RM, 30-20reps, 3 séries	Sedentários; HRT vs LRT	O grupo HRT mostrou valores muito superiores de NO e peroxidação lipídica (↑MDA), sem registo de diferença na actividade da CK
Hambrecht <i>et al.</i> ⁽⁴⁴⁾	4 smn, 6 sd, 10min/s a 80% FCmax	DAC; exercício vs inatividade	O exercício ↑VDE, tanto em vasos epicárdicos coronários, como em vasos de resistência.
Currie <i>et al.</i> ⁽⁴⁵⁾	1 sessão: HIT – 10x (1min a 80% PPO + 1min a 10% PPO) CME – 30min a 55% PPO	DAC; HIT vs CME	Ganhos semelhantes na VDE em ambos os grupos
Currie <i>et al.</i> ⁽⁴⁶⁾	12 smn, 2 ss HIT – 10x (1min a 80% PPO + 1min a 10% PPO) CME – 30min a 55% PPO	DAC; HIT vs CME	Aumento significativo na VDE do pré para o pós-treino
Currie ⁽⁴⁷⁾	12 smn, 2 ss HIT – 10x (1min a 80% PPO + 1min a 10% PPO) CME – 30min a 55% PPO	DAC; HIT vs CME	Aumento significativo na VDE do pré para o pós-treino.
Rakobowchuk <i>et al.</i> ⁽⁴⁸⁾	12 smn, 5 ss, RT progressivo até 3 séries, 4-6Rep a 90% 1RM	RT; pré vs pós-treino	↑ do diâmetro da artéria braquial; Sem alteração da VDE nos vasos de condução.
Vona <i>et al.</i> ⁽⁴⁹⁾	3 ms, 3 ss, 40min/s a 75% FCmax.	Pós-EAM; exercício vs inatividade	VDE aumentou no grupo de exercício, com correlação entre VDA e VO ₂ máx, e com regressão um mês após conclusão do estudo, devido à inatividade.
Hambrecht <i>et al.</i> ⁽⁵⁰⁾	12 ms, sd, 20min/s a 70% FCmax (pré-sintomática) + 1 ss grupo, 60min/s	DAC; exercício vs PCI	O grupo de exercício mostrou ↑ sobrevida, VO ₂ max e VE; e ↓ TA e FCrep.

Legenda: ACh = acetilcolina; ATG = anomalia da tolerância à glicose; CAT = catalase; CEP = células endoteliais progenitoras; cHDL = lipoproteína de elevada densidade; CIE = exercício aeróbio contínuo de elevada intensidade; CK = creatina cinase; cLDL = lipoproteína de baixa densidade; CME = exercício aeróbio contínuo de moderada intensidade; CLE = exercício aeróbio contínuo de baixa intensidade; DAC = doença arterial coronária; DM2 = diabetes melitus tipo 2; FCmax = frequência cardíaca máxima; FCrep = frequência cardíaca de repouso; HIT= exercício aeróbio intervalado de elevada intensidade; HRT – exercício de resistência de elevada intensidade; IC = insuficiência cardíaca; LRT = exercício de resistência de baixa intensidade; MDA = malondialdeído plasmático; MET = equivalente metabólico; MIT = exercício aeróbio intervalado de moderada intensidade; min = minutos; min/s = minutos por sessão; ms = meses; NO = óxido nítrico; PCI = intervenção coronária percutânea; PCR = proteína C reactiva; PPO = potência máxima; Rep = repetições; RT = treino de resistência; sd = sessões diárias; SMet = síndrome metabólica; ss = sessões semanais; TA = tensão arterial; TAS = tensão arterial sistólica; TAD = tensão arterial diastólica; TT = tempo total; TG = triglicéridos; VDE = vasodilatação dependente do endotélio; VE = volume de ejeção; VO₂ = consumo de oxigénio; VO₂max = consumo máximo de oxigénio; 1RM = uma repetição máxima; ↑ = aumento; ↓ = redução;

Alguns autores sugerem que 15 a 20 minutos de exercício diário, durante, pelo menos, 3 meses, podem melhorar a função endotelial, a pressão arterial e os valores de cLDL e colesterol total (CoIT)⁽⁵¹⁾. Um estudo em doentes com EAM recente mostrou que os efeitos benéficos na função endotelial eram perdidos após um mês sem treino⁽⁴⁹⁾. No mesmo estudo, observou-se boa correlação entre a tolerância ao esforço e vasodilatação dependente do endotélio. Outros estudos mostram correlação entre o consumo máximo de oxigénio (VO₂max) e a função endotelial^(22, 33, 38). São dados que sugerem que a fraca capacidade cardiorespiratória ou tolerância ao esforço, enquanto factores de risco independente de mortalidade em indivíduos saudáveis ou com DCV^(33, 52), podem ser preditivos de perturbação da função endotelial.

Vários estudos demonstraram uma melhoria na vasodilatação dependente do endotélio em indivíduos que foram sujeitos a exercício físico regular, quando comparados com indivíduos com as mesmas patologias de base – IC, HTA, DAC – que não tiveram qualquer tipo de treino^(4, 16, 20, 35, 44). Resultados semelhantes foram documentados quando se compararam atletas de endurance ou corredores de longa distância e indivíduos sedentários saudáveis, registando-se uma melhoria do fluxo sanguíneo no antebraço nos atletas de endurance, em resposta à infusão de ACh⁽⁵³⁾. No mesmo sentido, comparando homens idosos praticantes de corrida de endurance e jovens sedentários, observou-se uma resposta vasodilatadora semelhante, levando a crer que o exercício atrasa o declínio da função endotelial associada ao envelhecimento. Foi também observada em indivíduos doentes ou com factores de risco cardiovascular que iniciaram programas de treino, melhoria da função endotelial em relação ao estado inicial. Num estudo em que se comparou um programa de exercício de 12 semanas de duração e a intervenção coronária percutânea em doentes com angina estável e, pelo menos, uma lesão de estenose arterial coronária intervencionável, observou-se sobrevida mais prolongada e livre de eventos cardíacos nos doentes submetidos

ao exercício (88% vs 70%), com redução da frequência cardíaca de repouso, da pressão periférica total e da pulmonar, e aumentos no volume de ejeção e VO_2 máx, com menores custos financeiros⁽⁵⁰⁾.

O esforço físico intenso e pontual constitui-se como um *stress* fisiológico provocando aumento da produção de ROS^(10, 18, 25, 54), por via enzimática – activação da NADPH oxidase endotelial – ou não enzimática – aumento da actividade da cadeia mitocondrial respiratória⁽⁵⁵⁾. Segundo vários autores, a produção de ROS mediada pelo estímulo agudo de um sessão de exercício tem um efeito hormético^(18, 54, 55), mediado pela acção do H_2O_2 na fosforilação da proteína cinase II/Janus cinase 2 dependente da Ca^{2+} /calmodulina e consequente aumento da expressão da eNOS. A exposição regular sobre a forma de programa de treino, promove, ainda, outras adaptações morfológicas, metabólicas e funcionais que conferem maior capacidade do organismo em responder ao *stress* do exercício^(37, 54, 55). Reconhece-se o papel deste enquanto promotor da libertação de NO através da estimulação da eNOS e da libertação de superóxido dismutase extracelular (ecSOD) e da catalase (CAT), enzimas antioxidantes que podem contribuir para a redução do *stress* oxidativo e da degradação do NO. A ecSOD promove uma maior conversão do peróxido em superóxido, dando suporte à teoria hormética. Adicionalmente, o exercício promove a libertação de arginina e glutamina do músculo esquelético, aumentando os seus níveis circulantes e contribuindo para a síntese de NO e glutathiona (GSH)⁽⁸⁾. Também se verificou uma redução na produção de ROS, pela diminuição da actividade da NADPH oxidase^(18, 20, 56), dos níveis de ADMA circulantes⁽⁸⁾ e do cLDL circulante e oxidado⁽⁶⁾.

O aumento das defesas anti-oxidantes permite reduzir a oxidação das cLDL, inibindo a formação de células espumosas, evento chave no desencadeamento da inflamação vascular. O aumento das lipoproteínas de elevada densidade (cHDL) associado ao exercício também previne a oxidação do cLDL, assim como reduz a expressão endotelial de VACM-1 e ICAM-

l e aumenta a activação da eNOS por ligação ao receptor *scavenger* B1 (SR-B1), com consequente mobilização do Ca^{2+} intracelular e fosforilação dessa enzima mediada pelo Akt^(15, 16). Além disso, várias formas de exercício têm sido associadas ao aumento da concentração plasmática de citocinas com efeitos anti-inflamatórios de longo prazo, após uma sessão de treino^(8, 19) e redução de marcadores de inflamação (PCR, citocinas pró-inflamatórias e TNF- α)^(16, 19, 28). Em suma, o exercício físico aeróbio regular poderá provocar aumento da produção do NO por aumento da actividade e expressão génica da eNOS e redução da inactivação do mesmo pelas ROS por aumento da capacidade do sistema anti-oxidante [aumentos das concentrações de ecSOD, CAT e glutathione peroxidase (GPx)], indução de um ambiente vascular anti-inflamatório e por redução da actividade da NADPH oxidase. Aumenta, desta forma, a biodisponibilidade do NO e a função endotelial, acreditando-se que o faz por aumento da fosforilação da eNOS, no período imediato, e por aumento da expressão do gene da eNOS, verificado algumas horas após o estímulo^(10, 11).

De entre as várias estratégias terapêuticas para mitigar o risco cardiovascular, o exercício físico parece ser a intervenção mais efectiva na estimulação das CEP, tendo-se observado um aumento dos seus níveis circulantes em indivíduos saudáveis e com DAC, em resposta ao exercício físico regular^(16, 17, 30). Laufs *et al.*⁽⁵⁷⁾ registou um aumento de 280% nas CEP circulantes após quatro semanas de treino, mostrando que o exercício é uma ferramenta efectiva na potenciação da capacidade regenerativa do endotélio.

A complexidade do endotélio vascular na doença sugere que múltiplos processos estão envolvidos na adaptação ao exercício; contudo, o estímulo base pelo qual este parece actuar implica o aumento do *shear stress*^(1, 15, 21, 55) (Fig. 2). O exercício físico aeróbio realizado de forma aguda ou crónica tem sido associado a elevações no *shear stress*⁽²⁶⁾ e estudos mostram que a restrição do fluxo arterial em membros isolados [por insuflação de mangas pneumáticas], durante um programa de treino, reduz ou inibe os efeitos na função endotelial,

quando comparados com os observados no membro contralateral⁽¹⁾. Estes efeitos poderão ser conseguidos através da activação de várias vias de transdução do sinal, nomeadamente, de mecanorreceptores – cavéolas membranares, proteínas G, canais iónicos e integrinas – que, na membrana endotelial, vão transformar o estímulo em sinais bioquímicos, activando as vias Ras/Raf/MEK/ERK e c-Src^(55, 58), com subsequente aumento da actividade da eNOS. Segundo Davis *et al.*⁽⁵⁸⁾, a c-Src também parece ser responsável por activar a ecSOD. Os mesmos autores descrevem o aumento da transcrição da eNOS pela activação do factor nuclear k-B (NF-κB) e pela ligação do p50/p65 a uma sequência GAGACC no gene promotor da eNOS⁽⁵⁹⁾. O exercício pode, também, levar à estimulação da Akt e estimular a fosforilação da eNOS, aumentando a sua actividade de forma independente do Ca²⁺^(5, 26). Tal também pode acontecer pela ligação da *heat shock protein* 90 (HSP90) à eNOS. Ou seja, o *shear stress* ou o stress mecânico laminar de intensidade crescente, provocado pelo treino de exercício físico regular leva à mecano-transdução através de vias como Ras/Raf/MEK/ERK/, c-Src, PIK3/Akt, HSP e HIF-1, que podem contribuir para o aumento do mRNA e da proteína eNOS. Estas adaptações acarretam um aumento da biodisponibilidade do NO, com as consequentes alterações no fenótipo e função endotelial. Também, no que respeita a função endotelial, estudos em indivíduos com risco para eventos coronários submetidos a duas semanas de treino, mostraram um decréscimo dos valores circulantes de ICAM-1 e, em indivíduos com IC, dos valores de ICAM-1, VCAM-1 e selectina-P⁽⁵⁾. Estas alterações parecem ser mediadas directamente pelo *shear stress* e, indirectamente, pela redução das citocinas inflamatórias, de ROS e da oxidação do cLDL, e aumento do cHDL.

Apesar dos benefícios que parecem advir da prática regular de exercício físico, há estudos que mostram um aumento significativo da produção de ROS dependente da intensidade do exercício, levantando a questão sobre qual o efeito dos esforços mais intensos sobre a função endotelial. Goto *et al.*⁽³⁷⁾, num estudo com jovens adultos saudáveis

submetidos a um programa de 12 semanas de exercício intenso, observaram um aumento dos indicadores de *stress* oxidativo que associaram a um incremento significativo do consumo de O₂ no músculo esquelético. O princípio de hormesis leva à noção de que deverá existir um limite para o nível de ROS adequado à estimulação do sistema antioxidante e preservação da função endotelial. Contudo, os mesmos autores, não observaram qualquer perturbação a dessa função, referindo uma resposta à infusão de ACh semelhante no pré e pós-treino, facto que associaram à possível correlação entre a produção crescente de NO e níveis progressivos de intensidade do exercício, demonstrado por Matsumoto et al. (1994)⁽³⁷⁾. Mas o mesmo poderá não ser verdade para indivíduos com disfunção endotelial, nos quais a produção e a biodisponibilidade de NO estão reduzidas.

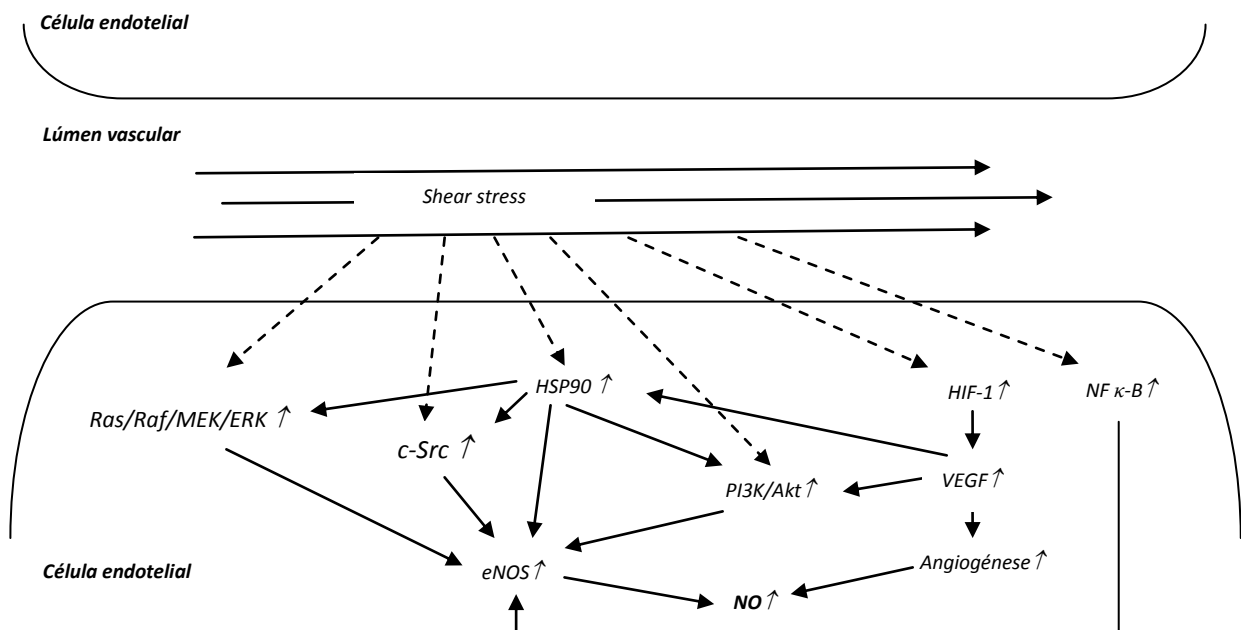


Figura 2 – Possíveis vias de activação e aumento da expressão da nitric oxide synthase endotelial por acção do shear stress. O shear stress ou stress mecânico laminar provocado pelo treino de exercício físico regular leva à mecano-transdução do estímulo através de vias como Ras/Raf/MEK/ERK/, c-Src, PI3K/Akt, HSP e HIF-1, que podem contribuir para o aumento do mRNA e da proteína da nitric oxide synthase (eNOS)

Os grupos musculares solicitados, os tipos de contracção, a intensidade e a duração do exercício e o tipo de população podem influenciar o nível de stress oxidativo⁽¹⁸⁾. Tendo em conta a premissa de que a função endotelial decorre do balanço entre factores agressores e factores protetores, é extremamente importante definir qual o regime de treino e, mais especificamente, qual a intensidade que permite a obtenção de um balanço positivo no sentido da protecção da função endotelial.

EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO

EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO DE INTENSIDADE MODERADA

O exercício físico aeróbio é, geralmente, classificado como de baixa intensidade (<45% VO₂max), intensidade moderada (45-60% VO₂max), exercício vigoroso (61-75% VO₂max) ou extenuante (>75% VO₂max) [37], podendo, contudo ser referenciado em percentagem da frequência cardíaca máxima (FCmax).

Está bem estabelecido que o exercício físico aeróbio de moderada intensidade aumenta a vasodilatação dependente do endotélio em indivíduos com disfunção endotelial e/ou outros factores de risco^(5, 26, 32, 38). A Organização Mundial de Saúde (OMS)⁽⁶⁰⁾, sugere, para o tratamento da hipertensão arterial essencial, um programa de exercício físico regular de intensidade igual a 50% do VO₂máx, duração de 30 minutos e frequência de 5-7 sessões semanais. A mesma intensidade de exercício tem, segundo Newsholme *et al.*⁽⁸⁾, efeitos benéficos comprovados na DM tipo 2, nomeadamente na melhoria do controlo glicémico (HbA1c e tolerância à glicose oral), da sensibilidade à insulina, assim como na melhoria da

função do endotélio vascular, possivelmente através da diminuição da expressão dos receptores do tipo 1 da ATII (AT1R) e consequente redução da produção de ROS. Higashi e Yoshizumi⁽²⁶⁾ demonstraram, em roedores, que um programa de 12 semanas de exercício contínuo de intensidade moderada promove um aumento na vasodilatação dependente do endotélio, mediada pela ACh, na circulação antebraquial. Referiram o mesmo efeito na vasodilatação dependente do endotélio em ratos cronicamente sujeitos a exercício físico regular contínuo a intensidade moderada (50% VO₂max), mas não em programas de intensidade baixa (25% VO₂max) ou elevada (75% VO₂max). Fukai *et al.*⁽⁶¹⁾ mostraram, igualmente em roedores, que o exercício de moderada intensidade praticado por um período mínimo de 3 semanas provoca um aumento da eNOS e da SOD com melhoria da função endotelial. Em estudos com doentes com síndrome metabólica, Caselha Filho⁽¹⁵⁾ e Tjonna *et al.*⁽³⁴⁾, após três e quatro meses de treino de intensidade moderada, respectivamente, demonstraram um aumento de 5% na dilatação dependente do endotélio. O primeiro, refere, ainda, o aumento de 44% nas concentrações de nitrito plasmáticas. Os estudos existentes, de uma forma geral, concordam na existência de melhoria da função endotelial com o treino aeróbio de moderada intensidade em indivíduos com intolerância à glucose oral⁽³⁹⁾, DM tipo 2^(38, 40, 42, 62), DAC^(16, 44-47, 50), IC^(6, 20, 21, 35) ou sedentários^(22, 32, 37).

Vários autores demonstram, ainda, o aumento das defesas antioxidantes como efeito do exercício físico de intensidade moderada⁽⁵⁴⁾ e alguns defendem mesmo que apenas este tipo de exercício promove um estado anti-oxidante e preserva a função endotelial^(16, 37, 63). Adicionalmente, esta intensidade de exercício tem sido consistente na redução do cLDL, triglicerídeos (TG) e PCR e no aumento do cHDL e VO₂max^(15, 32, 38, 39, 64).

De uma forma geral, aceita-se que o exercício físico regular, praticado a intensidades moderadas apresenta benefícios significativos na abordagem terapêutica e preventiva da

disfunção endotelial. De resto, esta intensidade coaduna-se, de uma forma geral, com a prescrita para a prevenção de doenças cardiovasculares^(26, 64).

EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO DE ELEVADA INTENSIDADE

Vários estudos têm surgido a questionar o papel do exercício físico de alta intensidade neste contexto, levantando a dúvida acerca de qual a intensidade de treino mais adequada ou mais eficaz para a prevenção e tratamento da disfunção endotelial. O estudo de Hambrecht *et al.*⁽³⁵⁾ terá sido dos primeiros a demonstrar uma melhoria na função endotelial com exercícios físicos aeróbios de alta intensidade, em artérias coronárias de doentes com DAC e disfunção endotelial, utilizando um protocolo de treino de quatro semanas de duração, seis sessões semanais, com duração de dez minutos, a 80% da FC_{máx}. Também em doentes com DAC, submetidos a quatro semanas de treino intenso, foi observada uma redução de cerca de 54% na vasoconstrição paradoxal e aumento de 142% na velocidade de fluxo sanguíneo dos vasos coronários, à infusão de ACh, sugerindo um aumento significativo na produção de NO [29, 64]. Em doentes com ICC pós EAM, concluí-se que o exercício aeróbio, intervalado, de alta intensidade – períodos curtos de exercício a 95% FC_{max}, intercalados com períodos curtos de recuperação – num esquema de três treinos semanais, durante 12 semanas, foi mais eficaz do que o exercício contínuo de intensidade moderada (70% FC_{máx}), na recuperação da vasodilatação dependente do endotélio⁽³⁶⁾. Foi também, mais favorável em termos de ganhos no VO₂_{máx}, na regressão do *remodelling* do ventrículo esquerdo, na diminuição do volume das câmaras cardíacas, no aumento da fração de ejeção e na diminuição do pró-BNP, um fragmento N-terminal de 76 a.a. que é secretado juntamente com péptido natriurético cerebral (BNP). A mesma conclusão também foi retirada por Tyldium *et al.*⁽³²⁾ em relação aos efeitos mais vantajosos do exercício aeróbio intervalado de alta intensidade, na função endotelial.

Tem sido consistente o aumento da bibliografia que mostra efeitos mais significativos do treino aeróbio intensivo em comparação com o de moderada intensidade na melhoria da função endotelial^(32, 44, 52), do VO₂max^(33, 52) e vários outros parâmetros metabólicos^(33, 34, 52, 65). Tem-se valorizado, sobretudo um modelo de treino aeróbio intervalado de alta intensidade (HIT), que consiste em vários intervalos com 1-4 minutos de exercício realizado de forma intensa (85-95% FCmax ou VO₂max), intercalados com períodos de recuperação activa a intensidade baixa a moderada (40-70% FCmax ou VO₂max)⁽⁵²⁾. Considerando que os dados actuais sugerem que as respostas ao treino são dependentes da intensidade do mesmo e são mais significativas para intensidades elevadas^(22, 32), este tipo de treino apresenta-se como forma de obter resultados semelhantes com menor dispêndio de tempo, sendo particularmente interessante no contexto social actual. Contudo, são poucos os estudos que comparam o treino de intensidade moderada com o de intensidade elevada com equiparação dos volumes de carga, pelo que são necessários mais para melhor fundamentar os dados apresentados.

Dois aspectos limitam esta relação entre intensidade e ganhos na função endotelial. Foi demonstrado em doentes com DAC que a vasoreactividade aumenta de forma progressiva com a intensidade do exercício, mas tem tendência a estabilizar nos valores próximos ao limiar anaeróbio, sugerindo a existência de um *plateau* na resposta endotelial⁽⁶⁶⁾. Além disso, as adaptações na função endotelial decorrentes do exercício tendem a ser menos significativas em indivíduos jovens saudáveis ou treinados^(1, 31, 55). Uma explicação possível para estes resultados é a de que seja necessário um estímulo de maior carga [intensidade, duração, frequência, etc.] para induzir alterações num endotélio com boa preservação da função *à priori*. Outra explicação possível é a de que o aumento do *shear stress* num indivíduo treinado promova o remodelamento vascular, com aumento do diâmetro arterial e da capilarização e consequente redução do *shear stress* por maior capacitância dos vasos.

EXERCÍCIO FÍSICO ANAERÓBIO

O exercício anaeróbio é caracterizado por períodos curtos de esforços intensos durante os quais a energia é obtida por via predominantemente anaeróbia., ou seja, sem recurso ao oxigénio, resultando em acumulação de ácido láctico no sangue⁽¹⁸⁾. São exemplo deste tipo de esforço as corridas de velocidade ou *sprint* e exercícios realizados contra resistências [pesos livres, máquinas de resistência, etc.], frequentemente designados como programas de musculação. Estes últimos têm beneficiado de crescente aceitação no campo da saúde e fazem parte integral de programas de treino para manutenção da saúde ou reabilitação⁽⁶⁴⁾. Têm, também, sido os mais estudados na relação entre o exercício anaeróbio e a função endotelial, não obstante a escassez da literatura existente.

O treino de resistência, quer realizado de forma isolada, quer enquanto parte de um programa combinado com exercício aeróbio, demonstra efeitos positivos na composição corporal regional e total⁽¹⁷⁾, pressão arterial, perfil lipídico⁽¹⁷⁾, metabolismo da glucose^(40, 62), e outros factores de risco cardiovascular. Um estudo com mulheres idosas (85±4,5 anos) submetidas a 12 semanas de treino de resistência mostrou uma redução dos níveis circulantes de PCR, proteína amilóide A sérica (SAA), HSP70, factor de crescimento insulínico 1 (IGF-1), insulina e TNF- α . A redução da PCR e do TNF- α correlacionou-se com os ganhos de massa muscular⁽²⁸⁾. Níveis elevados de massa muscular associam-se a perfis de risco cardiovascular significativamente melhores, redução da mortalidade e menor risco de eventos cardiovasculares⁽⁶⁴⁾. O exercício de resistência está associado ao aumento dos valores circulantes de factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF), um importante mediador da actividade das CEP⁽¹⁷⁾. Mas não há dados sobre os efeitos de um treino de resistência pura sobre a circulação e actividade das CEP⁽³⁰⁾.

Relativamente à função endotelial, um estudo mostrou elevação do VO₂max e da função endotelial em mulheres obesas com DM tipo 2 submetidas a 12 semanas de resistência muscular⁽³⁸⁾. A elevação da função endotelial não foi significativa em relação à função basal e foi muito inferior à que se observou nas mulheres submetidas a treino aeróbio de moderada intensidade. Outro estudo com doentes diabéticos do tipo 2 verificou uma melhoria significativa da resposta endotelial à infusão de ACh, após um programa de 12 meses de resistência muscular, verificando-se boa correlação entre esta e os valores de HbA1c⁽⁴⁰⁾. A duração do programa terá sido, provavelmente, um factor importante na diferença da resposta, não sendo certo, no entanto, se a melhoria da função endotelial se deve à influência directa do exercício de resistência ou, indirectamente, à melhoria de outros parâmetros metabólicos. De acordo com a segunda hipótese, outro estudo, também em doentes com DM tipo 2, mostrou melhor controlo glicémico nos indivíduos submetidos a treino de resistência face aqueles submetidos a um treino aeróbio⁽⁶²⁾. No fim das 10 semanas do programa de treino, cerca de 80% e 40% dos indivíduos do primeiro grupo apresentavam, respectivamente, valores de glicemia e HbA1c inferiores aos recomendados (HbA1c < 7%), contrastando com apenas 20% dos indivíduos do segundo grupo para os valores de glicemia e nenhum para a HbA1c. Ainda em relação à função endotelial, um estudo de Rakobowchuk *et al.*⁽⁴⁸⁾ que submeteu jovens saudáveis a um programa de treino de resistência de 12 semanas, com cinco sessões semanais, não mostrou existência de vasodilatação dependente do endotélio nos vasos de condução, mas associou-se a um aumento do fluxo sanguíneo pós-oclusão da artéria braquial que os autores sugerem poder reflectir algum grau de melhoria na função endotelial dos vasos de resistência [arteríolas e capilares]. Os seus resultados ficam condicionados pela população em estudo que, sendo composta por indivíduos saudáveis, poderia limitar as alterações, o que é expectável de um endotélio perfeitamente funcional. Os mesmos autores mostraram um aumento no diâmetro arterial em repouso consistente com os achados de outros

investigadores^(1, 20). Pensa-se que a diferença entre os padrões de *shear stress* provocados por exercício de resistência –baixo fluxo sanguíneo, sobre pressão elevada – e exercício aeróbio – elevado fluxo sanguíneo, sobre baixa pressão – possa favorecer alterações estruturais vasculares que reduzam os valores de *shear rate* como adaptação ao exercício regular de resistência^(1, 48), podendo explicar a resposta vasodilatadora reduzida. Face a este pressuposto, Rakobowchuk *et al.*⁽⁴⁸⁾ consideram que possa ocorrer melhoria da função endotelial dos vasos coronários durante um treino de resistência, baseando-se no pressuposto de que a circulação nestes vasos se faz de forma semelhante à que se verifica no exercício aeróbio. Tal só poderá ser confirmado pelo recurso a meios mais invasivos de avaliação.

É aceite que o exercício físico aeróbio promove o aumento de ROS através do transporte de electrões na cadeia mitocondrial respiratória e consequente geração de superóxido. Esta via de produção de energia durante o treino anaeróbio assume menor relevância. Contudo, são várias as vias alternativas de produção de ROS que parecem estar envolvidas: a activação da xantina oxidase e da NADPH oxidase, as vias da isquémia-reperusão, do metabolismo prostanóide e das *explosões respiratórias* fagocíticas, o aumento de ferro livre – catalisador das reacções produtoras de ROS – e a acumulação do Ca^{2+} – que pode activar a fosfolipase e enzimas proteolíticas. São frequentemente, decorrentes da intensa contração, assim como do stress mecânico ou danos musculares que promovem activação enzimática e quimiotaxia das células inflamatórias^(24, 54). O nível de stress oxidativo depende do tipo de contracção realizada. Fisher-Wellman e Bloomer⁽⁵⁴⁾, num artigo de revisão sobre a relação entre stress oxidativo e exercício físico enquadram o exercício de resistência em quatro tipos: dinâmico, excêntrico, isométrico e *sprint/saltos*. Da análise que fizeram aos estudos publicados em 30 anos, observaram que a maior parte destes mostrou a presença de peroxidação lipídica, oxidação proteica e alterações do estado redox GSH-GSSG após uma sessão de treino de resistência dinâmica, excêntrica ou isométrica. No exercício isométrico

estas alterações foram transitórias, tendo os marcadores atingido valores semelhantes aos basais poucos minutos após o fim do estímulo. No exercício dinâmico não se observou oxidação do DNA, mas no excêntrico sim. Quanto ao exercício de *sprint*/saltos, os estudos são menos consistentes, existindo dados contraditórios em relação à alteração dos marcadores de peroxidação lipídica ou oxidação proteica ou do DNA.

São, no entanto, poucos os estudos que comparam o *stress* oxidativo entre treino aeróbio e anaeróbio, tendo-se encontrado apenas um que compara os efeitos dos dois tipos diferentes de exercício tendo em conta o tempo total de prática, a quantidade de massa muscular solicitada, a intensidade do exercício e o trabalho total⁽²⁴⁾. Este estudo investigou a modificação oxidativa de proteínas, lípidos, DNA e glutathione nas 24 horas seguintes a uma sessão de exercício físico aeróbio moderado, de 30 minutos de *cycling* contínuo, a 70% VO₂max, e anaeróbio de resistência dinâmica com 30 minutos de duração total (exercício e descanso incluídos) num esquema de realização de séries, até fadiga muscular momentânea (5-12 repetições), intercaladas por períodos de 90-120s de recuperação. Os principais indicadores revelaram: 1) aumento da oxidação proteica face aos valores pré-exercício, no exercício anaeróbio, apresentando às 24 horas um valor 1,8 vezes superior em relação ao treino aeróbio; 2) tendência para o aumento da peroxidação lipídica, em ambos os regimes, sem atingir valores significativos; 3) tendência para elevação, às 24 horas, da oxidação do DNA, mas sem significância estatística; e 4) aumento da oxidação da glutathione após o exercício aeróbio. Os autores explicam o aumento da oxidação proteica às 24 horas após o exercício aeróbio com a invasão de células fagocíticas no músculo lesado e instalação da inflamação, com aumento da produção de ROS. Da mesma maneira, consideram que este tipo de exercício é suficientemente traumático para causar a destruição de células hemáticas, com aumento do ferro livre, e para provocar a alteração das concentrações de cálcio, com o mesmo resultado final de aumento da produção de ROS. Quanto à peroxidação lipídica, os seus

resultados estão em concordância com outros estudos que revelam que, embora possa haver alguma dependência da intensidade e duração do exercício, parece não haver peroxidação lipídica significativa para o exercício aeróbio abaixo dos 80% VO₂max ou para o exercício anaeróbio⁽²⁴⁾. Estão, contudo, em discordância com a maioria dos estudos revistos por Fisher-Wellman e Bloomer⁽⁵⁴⁾. Também a oxidação do DNA, subsequente a um treino aeróbio, parece poder ser dependente da intensidade e duração da sessão, sendo, no entanto, opinião geral que quando é de moderada intensidade e duração não provoca este efeito de forma significativa. Já no que se refere ao exercício anaeróbio, há divergências que poderão, no entanto, ser explicadas pelas diferenças nos protocolos – duração e intensidade – ou na amostragem – treinados vs não treinados. Finalmente, em relação à glutathiona oxidada (GSSH), o aumento verificado no exercício aeróbio parece estar dependente do maior consumo de O₂ realizado durante aquele exercício (tal como a peroxidação lipídica), não se tendo verificado uma alteração significativa durante o exercício anaeróbio. Mais uma vez, os resultados vão contra os que apresentamos anteriormente. O estudo conclui que há produção de ROS em qualquer um dos tipos de exercício, independentemente da via estimulada e não é identificado o tipo mais benéfico para a função endotelial. Em todo o caso, o objectivo do estudo não era avaliar a implicação directa na função endotelial.

Os estudos não são conclusivos sobre a influência deste tipo de exercício no sistema antioxidante, variando de acordo com factores como a intensidade do exercício, a condição física e os biomarcadores utilizados. No entanto, há estudos que revelam aumentos da SOD, CAT e GPx⁽⁵⁴⁾.

CONCLUSÃO

A disfunção endotelial tem sido alvo de vários estudos e parece estar bem documentada a sua relação com os factores de risco e as patologias cardiovasculares, assumindo-se como a possível ligação entre a causa e os efeitos clínicos finais. Será, também, indiscutível o papel das ROS na fisiopatologia da disfunção endotelial e a consequente redução na biodisponibilidade do NO. A constante inter-relação entre estes dois factores, NO e ROS, torna possível prever que o (des)equilíbrio entre o balanço dos factores agressores e protetores estará, não só na origem da disfunção endotelial, mas também, na explicação dos efeitos benéficos do exercício físico ao nível da prevenção da disfunção endotelial e doenças cardiovasculares. Parece ser consensual que o exercício físico praticado de forma regular a intensidades moderadas é um promotor da produção aumentada de NO e reduzida de ROS, assim como de várias alterações metabólicas relacionadas com os tradicionais factores de risco agindo, muito provavelmente, através do aumento do *shear stress* no endotélio vascular. Não há, no entanto, consenso em relação à intensidade de exercício mais adequada para a prevenção da disfunção endotelial, existindo estudos que advogam que apenas a prática de exercício físico aeróbio de intensidade moderada terá os efeitos pretendidos, ao passo que outros existem que defendem a prática de exercício aeróbio de elevada intensidade como o mais eficaz. Os últimos têm-se tornado mais frequentes e têm conferido consistência à ideia de que os efeitos benéficos do exercício físico sobre a função endotelial, tal como os ganhos na capacidade cardiovascular, são dependentes da carga de treino, nomeadamente, da intensidade do esforço, aumentando com a elevação desta, numa lógica de “quanto mais intenso, melhor”.

Em relação à prática de exercício físico anaeróbio, mais particularmente, o exercício de resistência muscular, há ainda poucos estudos que o relacionem com a função endotelial.. Não

obstante, os estudos que existem parecem denunciar um efeito reduzido na função endotelial nos vasos condutores, comparativamente aos que se observam no exercício aeróbio. Os seus benefícios advêm, provavelmente, de alterações na estrutura vascular, com aumento do diâmetro arterial dos vasos periféricos e da capilarização. Os efeitos que este tipo de exercício exerce sobre os vasos coronários deve ser alvo de estudo mais atento e com recurso a meios mais adequados, dado diferente padrão de *shear stress* a que estes estão sujeitos, comparativamente aos vasos mais periféricos.

Conclui-se que o programa de treino mais adequado para a preservação e recuperação da função endotelial deve ser composto, sempre que possível, por exercício aeróbio e de resistência muscular, já que o primeiro tem vantagens significativas e reconhecidas ao nível da função endotelial e o segundo, não obstante o efeito reduzido que possa ter nesse aspecto em indivíduos saudáveis, é reconhecidamente eficaz no combate a vários factores de risco cardiovascular. Em todo o caso, na prescrição de exercício para indivíduos com patologia, é aconselhável a adaptação da prescrição aos riscos específicos e ao perfil de segurança. Quando a prescrição se destina a indivíduos saudáveis, a escolha do programa de treino deve basear-se em grande medida nas preferências e constrangimentos individuais, sendo claro que qualquer tipo de exercício tem vantagens quando comparado com o sedentarismo.

AGRADECIMENTOS

Por acreditar que quem sou é o produto de todos os que foram e de todos os que ainda são para mim, não poderia desperdiçar qualquer oportunidade de homenageá-los, mesmo que o faça de uma forma tão singela quanto esta.

Assim, pela sua intervenção mais ou menos directa na produção deste trabalho, gostaria de prestar os meus agradecimentos:

Às professoras Doutora Raquel Seiça e Doutora Cristina Sena, pela confiança, interminável paciência, disponibilidade e constante respeito pela iniciativa pessoal que demonstraram ao longo da orientação deste trabalho, não obstante a minha teimosia e falta de esclarecimento pontuais.

À Rita Norton por tudo... Especialmente, por acreditar que o futuro se faz de muitos caminhos possíveis, mas um só único destino, onde partilhar o “Teu calor”.

Aos meus pais, irmãos e restantes familiares, a quem devo, entre tudo o mais, a minha forma de estar, pensar e agir. São, verdadeiramente, o meu ponto de apoio!

À Mafalda, à Matilde, à Beatriz e à Inês, que todos os dias me despertam um novo tipo de amor, tão profundo como a dor que se abate em mim a cada minuto “roubado” pelo estudo ou pelo trabalho.

À Tuna Musicatta Contractile, pelos sempre presentes ensinamentos e lições de vida que me permitiram crescer.

A todos os que considero Amigos, em especial à “Família ALF” que está sempre presente, mesmo que espalhada pelo mundo. Ao Luís Andrade, ao José Andrade, ao Luís Cruz, ao Fábio Oliveira e a toda a “Turma 7 – Pito tho z’HUC” que sempre souberam compreender e apoiar as particularidades de que se revestiu esta “viagem” por Coimbra, nunca tendo desistido de ver em mim mais do que eu lhes pude dar. Sem vós, não teria visto o encanto desta cidade!

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Green DJ, Spence A, Halliwill JR, Cable NT, Thijssen DH. Exercise and vascular adaptation in asymptomatic humans. *Experimental physiology*. 2011 Feb;96(2):57-70.
2. Martins e Silva J, Saldanha C. Arterial endothelium and atherothrombogenesis. I-- Intact endothelium in vascular and blood homeostasis. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2006 Nov;25(11):1061-83.
3. Chhabra N. Endothelial dysfunction – A predictor of atherosclerosis. *IJMU*. 2009;4(1):33-41.
4. Ghisi GL, Durieux A, Pinho R, Benetti M. Physical exercise and endothelial dysfunction. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2010 Oct;95(5):e130-7.
5. Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA, Oliveira J. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *International journal of cardiology*. 2010 Jun 11;141(3):214-21.
6. Mendes, R.C.; Morais, J. Endotélio e a prática desportiva. 2010.
7. Ribeiro F, Alves AJ, Teixeira M, Ribeiro V, Duarte JA, Oliveira J. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2009 Oct;28(10):1121-51.

8. Newsholme P, Homem De Bittencourt PI, C OH, De Vito G, Murphy C, Krause MS. Exercise and possible molecular mechanisms of protection from vascular disease and diabetes: the central role of ROS and nitric oxide. *Clinical science*. 2010 Mar;118(5):341-9.
9. N. C. Endothelial dysfunction – A predictor of atherosclerosis. *IJMU*. 2009;4(1):33-41.
10. Levine AB, Punahaole D, Levine TB. Characterization of the role of nitric oxide and its clinical applications. *Cardiology*. 2012;122(1):55-68.
11. Walther C GSeHR. The Effect of Exercise Training on Endothelial Function in Cardiovascular Disease in Humans. *Exerc Sport Sci Rev*. 2004;32(4):8.
12. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. xxxv, 1116 p. p.
13. Silva JM, Saldanha C. Arterial endothelium and atherothrombogenesis II--the role of endothelial dysfunction in atherothrombotic lesions. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2006 Dec;25(12):1159-86.
14. Alcântara CR, V. The Endothelium and Arterial Hypertension. *Medicina Interna*. 2003;10(4):217-20.
15. Caselha Filho A. *Influência do exercício físico nas lipoproteínas e no endotélio de pacientes com síndrome metabólica*: Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo; 2007.
16. Rankovic G, Djindjic N, Rankovic-Nedin G, Markovic S, Nejc D, Milicic B, et al. The effects of physical training on cardiovascular parameters, lipid disorders and endothelial

function. *Vojnosanitetski pregled Military-medical and pharmaceutical review*. 2012 Nov;69(11):956-60.

17. Park JH, Miyashita M, Kwon YC, Park HT, Kim EH, Park JK, et al. A 12-week after-school physical activity programme improves endothelial cell function in overweight and obese children: a randomised controlled study. *BMC pediatrics*. 2012;12:111. PubMed PMID: 22849607.

18. Gomes EC, Silva AN, de Oliveira MR. Oxidants, antioxidants, and the beneficial roles of exercise-induced production of reactive species. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2012;2012:756132.

19. Markovitch D, Tyrrell RM, Thompson D. Acute moderate-intensity exercise in middle-aged men has neither an anti- nor proinflammatory effect. *Journal of applied physiology*. 2008 Jul;105(1):260-5. PubMed PMID: 18467550.

20. de Carvalho RT, Vieira ML, Romano A, Kopel L, Lage SG. [Resistive exercise in the evaluation of endothelial dysfunction in heart failure]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2006 Jun;86(6):459-65. PubMed PMID: 16810420. Exercício resistido na avaliação da disfunção endotelial na insuficiência cardíaca.

21. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000 Mar 1;35(3):706-13.

22. Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP, Osnes JB, Skomedal T, Wisloff U, et al. Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovascular research*. 2005 Jul 1;67(1):161-72.

23. Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiological reviews*. 2007 Jan;87(1):245-313.
24. Bloomer RJ, Goldfarb AH, Wideman L, McKenzie MJ, Consitt LA. Effects of acute aerobic and anaerobic exercise on blood markers of oxidative stress. *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association*. 2005 May;19(2):276-85.
25. Kostaropoulos IA, Nikolaidis MG, Jamurtas AZ, Ikonomidou GV, Makrygiannis V, Papadopoulos G, et al. Comparison of the blood redox status between long-distance and short-distance runners. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca*. 2006;55(6):611-6.
26. Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacology & therapeutics*. 2004 Apr;102(1):87-96.
27. Suwaidi JA, Hamasaki 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 Mar 7;101(9):948-54.
28. Ogawa K, Sanada K, Machida S, Okutsu M, Suzuki K. Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women. *Mediators of inflammation*. 2010;2010:171023.
29. Ostergard T, Nyholm B, Hansen TK, Rasmussen LM, Ingerslev J, Sorensen KE, et al. Endothelial function and biochemical vascular markers in first-degree relatives of type 2 diabetic patients: the effect of exercise training. *Metabolism: clinical and experimental*. 2006 Nov;55(11):1508-15.

30. Lenk K UM, Schuler G, Adam V. Role of endothelial progenitor cells in the beneficial effects of physical exercise on atherosclerosis and coronary artery disease. *Journal of applied physiology*. 2011.
31. Jasperse JL, Laughlin MH. Endothelial function and exercise training: evidence from studies using animal models. *Medicine and science in sports and exercise*. 2006 Mar;38(3):445-54.
32. Tyldum GA, Schjerve IE, Tjonna AE, Kirkeby-Garstad I, Stolen TO, Richardson RS, et al. Endothelial dysfunction induced by post-prandial lipemia: complete protection afforded by high-intensity aerobic interval exercise. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Jan 13;53(2):200-6.
33. Haram PM, Kemi OJ, Lee SJ, Bendheim MO, Al-Share QY, Waldum HL, et al. Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats artificially selected for low aerobic capacity. *Cardiovascular research*. 2009 Mar 1;81(4):723-32. PubMed PMID: 19047339.
34. Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, Stolen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation*. 2008 Jul 22;118(4):346-54. PubMed PMID: 18606913.
35. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl 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 Dec 15;98(24):2709-15.
36. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo O, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007 Jun 19;115(24):3086-94.

37. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation*. 2003 Aug 5;108(5):530-5.
38. Kwon HR, Min KW, Ahn HJ, Seok HG, Lee JH, Park GS, et al. Effects of Aerobic Exercise vs. Resistance Training on Endothelial Function in Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes & metabolism journal*. 2011 Aug;35(4):364-73. PubMed PMID: 21977456.
39. Xiang GD, Wang YL. Regular aerobic exercise training improves endothelium-dependent arterial dilation in patients with impaired fasting glucose. *Diabetes care*. 2004 Mar;27(3):801-2.
40. Cohen ND, Dunstan DW, Robinson C, Vulikh E, Zimmet PZ, Shaw JE. Improved endothelial function following a 14-month resistance exercise training program in adults with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2008 Mar;79(3):405-11.
41. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2007 Jul 31;116(5):572-84.
42. Silva C.A. Treinamento aeróbio de alta intensidade melhora a vasodilatação dependente do endotélio em pacientes com síndrome metabólica ou diabetes mellitus tipo 2: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006.

43. Guzel NAH, S.; Erbas, D. Effects of different resistance exercise protocols on nitric oxide, lipid peroxidation and creatine kinase activity in sedentary males *Journal of Sports Science and Medicine*. 2007;6:417-22.
44. 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. *The New England journal of medicine*. 2000 Feb 17;342(7):454-60.
45. Currie KD, McKelvie RS, Macdonald MJ. Flow-mediated dilation is acutely improved after high-intensity interval exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2012 Nov;44(11):2057-64.
46. Currie KD, Dubberley JB, McKelvie RS, Macdonald MJ. Low-Volume, High-intensity Interval Training in Patients with Coronary Artery Disease. *Medicine and science in sports and exercise*. 2013 Mar 6.
47. Currie KD. Effects of acute and chronic low-volume high-intensity interval exercise on cardiovascular health in patients with coronary artery disease: McMaster University; 2012.
48. Rakobowchuk M, McGowan CL, de Groot PC, Hartman JW, Phillips SM, MacDonald MJ. Endothelial function of young healthy males following whole body resistance training. *Journal of applied physiology*. 2005 Jun;98(6):2185-90.
49. 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. *American heart journal*. 2004 Jun;147(6):1039-46.
50. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation*. 2004 Mar 23;109(11):1371-8.

51. 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. *The American journal of cardiology*. 2008 Oct 1;102(7):820-4. PubMed PMID: 18805104.
52. Ciolac EG. High-intensity interval training and hypertension: maximizing the benefits of exercise? *American journal of cardiovascular disease*. 2012;2(2):102-10.
53. DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinunno 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 Sep 19;102(12):1351-7.
54. Fisher-Wellman K, Bloomer RJ. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dynamic medicine : DM*. 2009;8:1. PubMed PMID: 19144121.
55. Kojda G, Hambrecht R. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovascular research*. 2005 Aug 1;67(2):187-97.
56. Ventura-Clapier R. Exercise training, energy metabolism, and heart failure. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2009 Jun;34(3):336-9.
57. Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jurgens K, et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation*. 2004 Jan 20;109(2):220-6.
58. Davis ME, Cai H, McCann L, Fukui T, Harrison DG. Role of c-Src in regulation of endothelial nitric oxide synthase expression during exercise training. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2003 Apr;284(4):H1449-53.

59. Davis ME, Grumbach IM, Fukai T, Cutchins A, Harrison DG. Shear stress regulates endothelial nitric-oxide synthase promoter activity through nuclear factor kappaB binding. *The Journal of biological chemistry*. 2004 Jan 2;279(1):163-8.
60. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *Journal of hypertension*. 1999 Feb;17(2):151-83.
61. 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. *The Journal of clinical investigation*. 2000 Jun;105(11):1631-9.
62. Bweir S, Al-Jarrah M, Almalty AM, Maayah M, Smirnova IV, Novikova L, et al. Resistance exercise training lowers HbA1c more than aerobic training in adults with type 2 diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2009;1:27.
63. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports medicine*. 2009;39(10):797-812.
64. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011 Jul;43(7):1334-59.
65. Zguira MS, Vincent S, Le Douairon Lahaye S, Malarde L, Tabka Z, Saiag B. Intense exercise training is not effective to restore the endothelial NO-dependent relaxation in STZ-diabetic rat aorta. *Cardiovascular diabetology*. 2013;12(1):32.

66. 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. *International journal of cardiology*. 2008 Mar 14;124(3):372-4.