

FUNÇÃO ENDOTELIAL E OS AJUSTES MOLECULARES PROMOVIDOS PELA PRÁTICA DO EXERCÍCIO FÍSICO: UM BREVE RELATO DE SEUS EFEITOS SOBRE O SISTEMA VASCULAR

João Eliakim dos Santos Araújo¹

Milene Tavares Fontes¹

Márcio Viana Santos¹

Anderson Carlos Marçal²

RESUMO

O endotélio vascular é essencial para a regulação do tônus vascular e na manutenção da estrutura dos vasos, bem como é importante para a manutenção do fluxo sanguíneo, da perfusão tissular e na proteção contra espasmo, trombose e aterogênese. Todavia, alterações metabólicas como a hipertensão, diabetes e obesidade podem contribuir para o desenvolvimento da disfunção endotelial. O risco dessas doenças é significativamente reduzido por meio de modificações de estilo de vida adequadas, como aumento dos níveis de exercícios físicos. Nosso objetivo foi revisar as importantes mudanças promovidas pela prática do exercício físico sobre a função vascular, bem como seus efeitos na manutenção da saúde na prevenção de doenças cardiovasculares. Foram utilizados artigos científicos disponíveis na base de dados do Pubmed, Scienc Direct, Scielo, além de livros sobre o tema, sendo o período limitado de 1994 a 2012. Como critérios de inclusão, foram utilizados trabalhos que versavam sobre a função vascular e o exercício físico. Assim, foram selecionados um livro e 62 artigos científicos. O exercício físico regular está associado a resultados positivos na regulação do tônus vascular e na manutenção de sua estrutura, assim como é importante para a manutenção do fluxo sanguíneo em condições desfavoráveis, o que pode ser devido, em parte, ao efeito positivo sobre a função endotelial, podendo contribuir de forma benéfica para a saúde.

Palavras-chave: fisiologia cardiovascular, exercício físico, função endotelial.

Recebido para publicação em 04/2013 e aprovado em 10/2013.

¹ Departamento de Fisiologia, Laboratório de Fisiologia Cardiovascular - UFS.

² Departamento de Morfologia, Núcleo de Pesquisa em Sinalização Intracelular-NUPE SIN - UFS

INTRODUÇÃO

A prevalência mundial de hipertensos é de aproximadamente 1 bilhão de pessoas; além disso, o número de óbitos decorrentes dessa patologia por ano é estimado em 7,1 milhões (CUNHA et al., 2006; DBH, 2010). No Brasil, estima-se que cerca de 23,3% da população adulta é hipertensa (BRUM et al., 2004; DBH, 2010). O desenvolvimento dessa patologia é multifatorial e, na maioria das vezes, pode ser decorrente de outras doenças associadas, como a obesidade e diabetes. Um dos fatores que podem contribuir para o desenvolvimento da hipertensão arterial é a disfunção do endotélio, que é resultado de um desequilíbrio da liberação dos fatores relaxantes derivados do endotélio e dos fatores contracturantes derivados do endotélio (CARAMORI; ZAGO, 2000; CORRÊA et al., 2005; VIGITEL, 2010). Dados epidemiológicos evidenciaram que a elevação da pressão arterial representa um fator de risco independente, linear e contínuo para a doença cardiovascular (SILVA, 2012; DBH, 2010).

Diante disso, diferentes abordagens terapêuticas são utilizadas para o tratamento da hipertensão, na qual o exercício físico (EF) tem se destacado nos últimos anos como importante adjuvante na manutenção da saúde do indivíduo tanto na prevenção de alterações metabólicas como na atenuação da dislipidemia e da resistência à insulina (ACSM, 2009; BAJPEYI et al., 2009; RIGLA et al., 2000; PÁDUA et al., 2009; SBD, 2007). Além desses benefícios, vários estudos demonstram que o EF promove ajustes sobre o sistema cardiovascular, o que contribui para normalização e/ou atenuação da hipertensão em humanos e em modelos experimentais (PITANGA et al., 2010; PINHEIRO et al., 2009; COSTA et al., 2010; DBH, 2010). Os efeitos do EF sobre a vasodilatação se devem em parte à melhora da reatividade vascular, tendo, como consequência, efeitos na pressão arterial e no fluxo sanguíneo (VIRDIS et al., 2012; TANG et al., 2012; KURU et al., 2009). Além disso, é evidenciada uma produção aumentada de óxido nítrico durante a prática de exercício no endotélio vascular, contribuindo para o vasorrelaxamento e redução da pressão arterial.

A complexidade e a importância do endotélio vascular na gênese da hipertensão sugerem que diversos processos estão envolvidos com as adaptações endoteliais ao exercício. Portanto, o objetivo deste trabalho foi elaborar um artigo de revisão sobre os ajustes promovidos pela prática do exercício físico sobre a reatividade vascular.

METODOLOGIA

O estudo constituiu-se de uma revisão sistemática acerca dos efeitos do exercício físico sobre a função vascular. Foram utilizados como fonte de pesquisa livros relacionados com o assunto e artigos científicos específicos disponíveis e indexados pela base de dados PubMed ISI e Medline, Scienc Direct, Scielo, no período de 1994 a 2012. Foram analisados trabalhos publicados em inglês e/ou português, e na busca bibliográfica foram utilizados os seguintes descritores: “exercise and vascular function”, “vascular function”, “strength exercise”, “resistance exercise”, “aerobic exercise”. A seleção dos artigos teve como critérios de inclusão: pesquisas com exercício físico e função vascular. Por meio dos descritores supracitados, foram encontrados 3.023 artigos científicos, dos quais 120 foram elegíveis para compor a presente revisão. No entanto, 57 trabalhos não dispunham de informações que relacionavam os efeitos do exercício físico sobre a função vascular; dessa forma, para a composição final foram utilizados 63 trabalhos, sendo um livro e 62 artigos científicos (18 artigos de revisão e 44 artigos originais).

Função do endotélio vascular

O endotélio vascular, estrutura tecidual que recobre internamente todos os vasos do organismo, é constituído de uma monocamada de epitélio do tipo pavimentoso localizado entre o sangue circulante e a camada média do músculo liso vascular (LUZ, 2005; BATLOUNI, 2001). Atua diretamente como um sensor nas modificações hemodinâmicas, em respostas a estímulos humorais, neurais e mecânicos; são capazes de transmitir os sinais responsáveis para a síntese de substâncias vasoativas, que desempenham papel fundamental na regulação do tônus vascular, fluidificação, coagulação, manutenção da circulação sanguínea, assim como respostas inflamatórias (GHISI et al., 2010).

Em condições fisiológicas, o endotélio secreta substâncias que contribuem para um equilíbrio preciso na liberação de fatores relaxantes e contráteis. Entre esses fatores contracturantes conhecidos estão o óxido nítrico (NO), a prostaciclina (PGI₂), os fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio (EDHFs); e entre os fatores relaxantes, a endotelina-1 (ET-1) e a angiotensina II (Ang II) (BATLOUNI, 2001).

Esses fatores são secretados principalmente quando o endotélio é ativado por agonistas, que interagem com os receptores específicos acoplados a proteínas G. Entre esses mediadores, podemos citar a acetilcolina (ACh), a substância P (SP), a bradicinina (BK), a histamina (HIS), a adenosina difosfato (ADP) e a insulina (LUZ, 2005). Além desses estímulos químicos, o estímulo físico também tem grande importância na melhora da função dos leitos vasculares; também conhecido como *shear stress* ou estresse de cisalhamento, é caracterizado pela força de fricção gerada do fluxo sanguíneo, que atua sobre as células endoteliais, gerando a síntese e liberação de mediadores vasorrelaxantes (MATLUNG, 2009).

Fatores envolvidos na regulação vascular

Fatores relaxantes derivados do endotélio (EDRFs)

EDRFs é uma família de moléculas capazes de induzir o relaxamento do músculo liso do leito arterial, promovendo assim a vasodilatação (Figura 1). Entre os fatores relaxantes conhecidos, o NO parece ser um importante regulador metabólico e hemodinâmico, pois consegue se difundir livremente pelas membranas celulares, onde sua síntese ocorre em vários tipos celulares e tecidos, como no endotélio vascular, em macrófagos, nas plaquetas e nas células neuronais (FLORA FILHO; ZILBERSTEIN, 2000). O NO é formado através da oxidação da L-arginina pela atividade catalítica de óxido nítrico sintase, enzima limitante e fundamental para essa via molecular, o qual possui dois domínios: um redutase, que contém domínios flavinas NADPH, FAD, FMN; e um domínio oxidase, que contém o cofator BH₄, que é responsável por retirar um elétron do substrato L-arginina, formando assim L-citrullina e NO (DIAS et al., 2011). O NO, quando liberado, se difunde das células endoteliais, onde vai estimular a guanilil ciclase solúvel, que por sua vez promove aumento da produção de GMPc, principal estimulador da quinase, dependente de GMP cíclico (PKG), que por diversos mecanismos promove o relaxamento musculatura lisa (JIN et al., 2011).

São conhecidas três isoformas de NO sintase, que foram identificadas em humanos e em outros organismos: a isoforma neuronal (nNOS), também conhecida como NOS-1, originalmente identificada no cérebro; a isoforma induzível (iNOS), também conhecida como

NOS-2, encontrada nos macrófagos; e a isorforma endotelial (eNOS), encontrada no endotélio e conhecida como NOS-3. As isoformas são classificadas em duas categorias: uma constitutiva dependente de Ca^{2+} (nNOS e eNOS), e a outra forma induzível não dependente de Ca^{2+} (iNOS) (RUBANYI; POLOKOFF, 1994). A atividade celular da eNOS ocorre nas cavéolas, pequenas invaginações localizadas próximo à membrana plasmática, caracterizadas por distintas composições de lipídeos e pela presença de proteína transmembrana (caveolina). Em alguns tecidos, as cavéolas servem como regiões de fixação de moléculas sinalizadoras, tais como receptores transmembrana acoplados a proteínas G e proteínas com atividade quinase (GOLIGORSKY et al., 2002).

A acetilcolina é o principal agente vasodilatador, capaz de interagir com receptores muscarínicos acoplados à proteína G. O produto dessa interação promove a ativação da fosfolipase C (PLC), molécula envolvida na produção de diacilglicerol (DAG) e trifosfato de inositol (IP_3). O IP_3 resultante contribui para o aumento da concentração intracelular de íons Ca^{2+} , favorecendo assim a interação Ca^{2+} /calmodulina. Esses eventos cursam com a ativação da eNOS e produção de NO (LUZ, 2005). No músculo liso vascular, o NO promove o aumento da liberação de cGMP através da clivagem de GTP; isso faz com que ocorra a ativação da proteína quinase envolvida na regulação dos canais para K^+ sensíveis a ATP, induzindo uma hiperpolarização celular e redução do influxo de Ca^{2+} através dos canais para Ca^{2+} sensíveis à voltagem, culminando assim com o relaxamento no vaso (CARVALHO et al., 2001) (Figura 1).

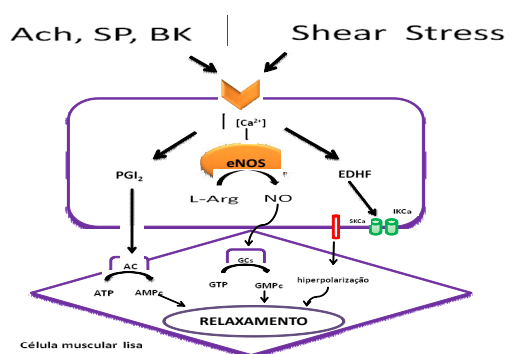


Figura 1 - Principais vias endoteliais envolvidas na vasodilatação.

Fonte: adaptado de BEHRENDT, 2002.

A prostaciclina (PGI₂) é uma molécula eicosanoide produzida pelo endotélio, que também pode induzir relaxamento do endotélio vascular, quando ativado pela ação da enzima Ciclo-oxigenase-2 (COX2); geralmente esta enzima é produzida em condições inflamatórias e também pode induzir alterações na homeostase vascular. Em certas condições, a COX2 pode interagir com o ácido araquidônico, molécula envolvida na ativação da adenilato ciclase, como consequência, promove a produção de AMP cíclico (AMPc). Esse segundo mensageiro é capaz de ativar a proteína quinase dependente de AMP cíclico (PKA) nas células lisas musculares. Esses eventos cursam com a abertura dos canais para K⁺ sensíveis ao ATP, causando assim a hiperpolarização da membrana celular e saída do Ca²⁺ do citosol para o meio extracelular (CARVALHO et al., 2001) (Figura 1).

A PGI₂ também pode apresentar efeito sinérgico com o NO, exercendo potente efeito antiaterogênico e tromborresistente, favorecendo desse modo a inibição da adesão e agregação plaquetária. Contudo, a sua importância fisiológica na vasodilatação é muito pequena, já que a sua inibição não altera os níveis pressóricos (LUZ, 2005).

Além dos efeitos NO e da PGI₂ sobre o endotélio vascular na indução do vasorrelaxamento, o EDHF no músculo liso vascular desempenha importante papel fisiológico no controle do tônus vascular, pois proporciona o relaxamento da musculatura lisa, sem nenhum aumento nos níveis intracelulares de nucleotídeos, como o GMPc e o AMPc. A hiperpolarização causada pelo EDHF é capaz de estimular a ativação de canais para K⁺ de pequena condutância e alta condutância e o fechamento dos canais de Ca²⁺; isso causa diminuição do [Ca²⁺] intracelular e relaxamento do músculo liso vascular (GRGIC et al., 2009). Além disso, a hiperpolarização pode se difundir para as células do músculo liso vascular através das *gap junctions* mioendoteliais ou pelo efluxo de K⁺ (canais SK_{Ca} e IK_{Ca}); esses efeitos foram constatados em artérias hepática e mesentérica de ratos, que, quando incubados em solução contendo indometacina e N^w-nitro-L-arginina – inibidores NOS e da PGI₂, respectivamente –, causaram hiperpolarização dos miócitos dependentes da ativação de canais K_{ir} e/ou Na⁺/K⁺-ATPase (EDWARDS et al., 1998) (Figura 1).

Apesar de seu papel no controle do tônus vascular, ainda não se sabe qual o mediador químico responsável por desempenhar o papel

do fator hiperpolarizante derivado do endotélio. As substâncias mais prováveis são: metabólitos do ácido araquidônico derivados do citocromo P450, peróxido de hidrogênio, íons potássio e comunicações via *gap junctions* (MOMBOULI; VANHOUTTE, 1997).

Além dos efeitos vasodilatadores dependentes de cálcio mencionados, nos últimos anos tem-se observado que a insulina, molécula com peso molecular de aproximadamente 5.800 dalttons e sintetizada pelas células beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas, tem importante papel no tônus vascular através da via do óxido nítrico derivado do endotélio, acionado através de uma via independente de cálcio (ZECCHIN et al., 2003; YANG et al., 2008).

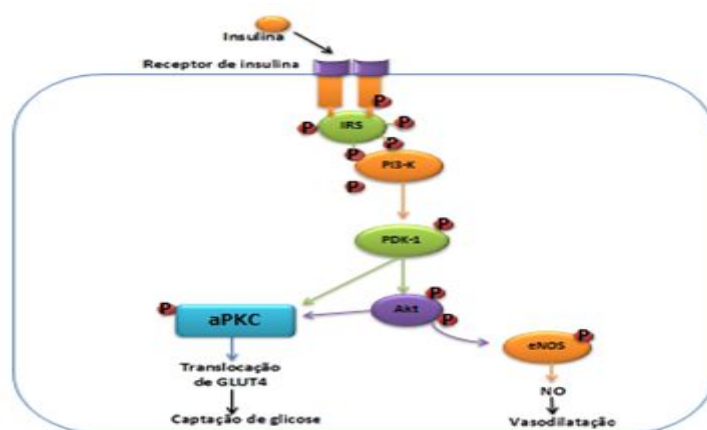


Figura 2 - Principais vias endoteliais independentes de cálcio envolvidas na vasodilatação.

Fonte: adaptado de MUNIYAPPA, 2007.

Após a interação da insulina com o seu receptor, ocorre a ativação da enzima fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), quinase capaz de converter o fosfolípido de membrana fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2) em fosfatidil inositol 3,4,5-trifosfato (PIP3). O aumento da concentração do PIP3 intracelular ativa a PDK-1, que por sua vez promove a fosforilação do aminoácido Ser na posição 473 da proteína Akt (também conhecida como PKB). Esses eventos resultam na fosforilação (em resíduos de Serina na posição 1177) e ativação da eNOS e produção de NO (SILVA, 2012), tendo como consequência relaxamento no vaso (MUNIYAPPA; QUON, 2007; ZECCHIN et al., 2007) (Figura 2).

Fatores contráteis derivados do endotélio (EDCFs)

EDCFs é uma família de substâncias responsáveis pela vasoconstrição da musculatura lisa do leito vascular. Entre elas, podemos citar a endotelina (ET) e a angiotensina II (ANG2) (BATLOUNI, 2001).

A ET é um peptídeo que contém 21 aminoácidos em sua cadeia, os quais são produzidos por vários tecidos; essa molécula possui três isoformas diferentes, denominadas ET1, ET2 e ET3 (RUBANYI; POLOKOFF, 1994). A ET1 induz a contração dos vasos sanguíneos, interagindo com um determinado receptor da superfície celular, apresentando maior afinidade pelo receptor do subtipo ETA. O produto da interação da ET1 com seu receptor acoplado à proteína G promove a ativação da fosfolipase C (PLC), que por sua vez resulta na clivagem do fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato associado à membrana celular; como consequência, ocorre a produção de diacilglicerol (DAG) e trifosfato de inositol (IP_3). O IP_3 , quando liberado, é uma das principais moléculas do meio intracelular envolvidas com o aumento da concentração intracelular de íons (Ca^{2+}), favorecendo a contração da musculatura lisa (RUBANYI; POLOKOFF, 1994) (Figura 3).

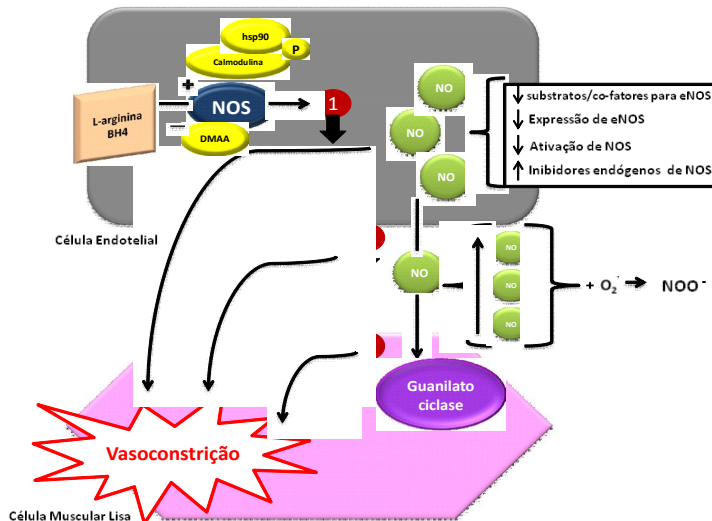


Figura 3 - Principais vias endoteliais envolvidas na diminuição da biodisponibilidade de NO.

Fonte: adaptado de TANG; VANHOUTTE, 2010.

A angiotensina II (AngII) é uma outra molécula envolvida na gênese da contração vascular; ela é formada através da ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) sobre a angiotensina I. O mecanismo pelo qual a angiotensina II desencadeia a sua resposta é evidenciado pela ativação dos receptores transmembranas, denominados de AT1, o qual desencadeia alterações estruturais provenientes da interação AngII/AT1; esse evento desencadeia a ativação da proteína Gq intracelular, enzima responsável pela ativação da fosfolipase C (PLC) e aumento da concentração de diacilglicerol (DAG) e trifosfato de inositol (IP_3) no meio intracelular. Essas moléculas promovem o aumento do $[Ca^{2+}]$ intracelular e contração da musculatura lisa do leito vascular (Figura 3).

Quando observados seus efeitos sobre a fisiologia cardiovascular, existem relatos de que a angiotensina 2 parece atuar diretamente na modulação da pressão arterial e no equilíbrio hidroeletrólítico (DENTON et al., 2000). Além disso, a ativação das vias intracelulares promovidas por angiotensina II e ET-1, concomitantemente e em condições crônicas, parece contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares; isso se deve em parte ao agravo da lesão vascular, associado ao aumento da mortalidade de indivíduos (D'ORLEANS-JUSTE et al., 2008).

Exercício físico e a função arterial

O exercício físico envolve uma série de ajustes fisiológicos promovidos pela contratilidade da musculatura esquelética e cardíaca, bem como de alterações momentâneas do volume sanguíneo circulatório, que, conjuntamente, promovem uma variedade de modificações metabólicas que podem contribuir de forma benéfica para a saúde, entre elas, a prevenção de doenças cardiovasculares (BAJPEYI et al., 2009; FUCHSJÄGER-MAYRL et al., 2002). Alguns estudos indicam que o EF promove também aumento da expressão da proteína eNOS, uma das principais enzimas envolvidas na vasodilatação (YANG et al., 2011), assim como contribui para o aumento da biodisponibilidade de NO devido ao aumento da SOD-1, que é uma enzima responsável por catalisar a dismutação do superóxido em oxigênio e peróxido nítrico, contribuindo para melhora na

vasodilatação (YANG et al., 2011; MORAES et al., 2008). Dessa forma, o EF pode ser um adjuvante na prevenção da disfunção endotelial por meio da manutenção da biodisponibilidade de NO e, conseqüentemente, contribui para a redução do risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Essas evidências sugerem que os efeitos do exercício físico se devem em parte à melhora da vasodilatação endotélio-dependente (MAIORANA et al., 2003; DA SILVA et al., 2012). Por outro lado, a participação do óxido nítrico não se limita apenas ao vasorrelaxamento; alguns autores verificaram que essa molécula é capaz de inibir a agregação plaquetária e possui propriedades antiproliferativas e antiapoptóticas (VANNI et al., 2007; MCALLISTER, 2008).

Pacientes com infarto agudo do miocárdio apresentam melhora na função endotelial após a prática de exercício físico (VONA et al., 2009). Esses efeitos benéficos por sua vez desaparecem após a descontinuidade do EF já no primeiro mês de inatividade; este estudo sugere, assim, a importância do EF na função endotelial. Em outro estudo experimental, com a aorta torácica e com a artéria mesentérica de ratos tratados cronicamente com L-NAME (inibidor da eNOS), observou-se hipertensão. Esses animais, quando submetidos a quatro semanas de EA, apresentaram diminuição da pressão arterial. Esse efeito se deve ao aumento da produção de NO nesse tecido, associado ao aumento da expressão da eNOS¹⁶. Em outro estudo, Heylen et al. (2008) utilizaram o mesmo leito vascular, proveniente de ratos saudáveis submetidos ao EA de intensidade moderada e com diferentes frequências de exercício (1, 3 e 5 dias por semana), e verificaram que, quanto maior a frequência de exercício, maior foi a resposta vasodilatadora endotélio-dependente. Estes autores sugerem que essas evidências se devem à maior produção de substâncias vasodilatadoras (NO, PGI₂ e EDHF) (HEYLEN, 2007).

Além desses efeitos do EA sobre a função vascular, algumas pesquisas científicas demonstram que o exercício resistido (ER) também promove efeitos semelhantes no sistema cardiovascular, como o aumento do fluxo sanguíneo basal da musculatura esquelética e a melhora da função endotelial por mecanismos ainda não compreendidos (SELIG et al., 2004; VINET et al., 2011; DE FILIPPIS et al., 2006; KEMI et al., 2005). Alguns autores sugerem que esses efeitos do ER sobre a função endotelial se devem ao aumento na produção de

substâncias vasodilatadoras, como, por exemplo, o óxido nítrico (NO), a manutenção do tônus da parede vascular e o aumento da sua biodisponibilidade (MORAES et al., 2008; ZAGO, 2009; ARVOLA et al., 1999).

Farias et al. (2010) verificaram que artérias carótidas isoladas de ratos submetidos ao ER (20 séries de 15 repetições e com intensidade moderada) apresentaram melhora da função endotelial, tendo como consequência melhora nos níveis pressóricos. Essas evidências, segundo esses autores, podem estar relacionadas ao aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico (FARIA et al., 2010; ZAGO, 2009). A perda da capacidade funcional do endotélio ou disfunção endotelial é decorrente de uma menor produção de fatores vasodilatadores, e o exercício resistido parece desempenhar importante papel na melhora do quadro hipertensivo em condições fisiológicas alteradas.

CONCLUSÃO

O EF regular está associado a resultados positivos na regulação do tônus vascular e na manutenção de sua estrutura, bem como é importante para a manutenção do fluxo sanguíneo em condições desfavoráveis, o que pode ser devido, em parte, ao efeito positivo sobre a função endotelial, podendo contribuir de forma benéfica para a saúde. Além disso, o exercício físico, realizado sob a supervisão de Educadores Físicos, pode ser considerado um importante meio para o tratamento não farmacológico da pressão arterial e, em especial, como uma ferramenta eficaz para a prevenção de doenças cardiovasculares decorrentes de alterações metabólicas, como a obesidade e o diabetes.

Agradecimentos/Financiamentos

Este artigo tem apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e da Fundação de Apoio à Pesquisa e à Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe (FAPITEC/SE). Agradecemos à senhorita Rafaela Eugênia Arce Dantas, por ter realizado a tradução do resumo para língua inglesa. JESA

participou da análise e seleção de artigos científicos; do preparo do artigo; e elaborou as figuras do artigo. MTF participou da análise e seleção de artigos científicos; e do preparo do artigo. MVS participou na análise científica e intelectual do artigo. ACM participou da análise científica e intelectual do artigo, da revisão científica do artigo e do resumo traduzido na língua inglesa.

ABSTRACT

ENDOTHELIAL FUNCTION AND MOLECULAR ADJUSTMENTS PROMOTED BY THE PRACTICE OF PHYSICAL EXERCISE: A BRIEF REPORT OF THEIR EFFECTS ON THE VASCULAR SYSTEM

The vascular endothelium is essential for the regulation of vascular tone and in maintaining the structure of the vessels, and is also important for the maintenance of blood flow, tissue perfusion and protection against spasm, thrombosis and atherogenesis. However, metabolic disorders such as hypertension, diabetes and obesity may contribute to the development of the endothelial dysfunction. The risk of these diseases is significantly reduced by modifying appropriately lifestyle such as increasing levels of physical exercise (PE). However, the exact mechanisms by which the PE influences in the development and progression of cardiovascular disease are not clear. In this article, we emphasize important changes promoted by the practice of physical exercise on vascular function as well as its effects on the maintenance of health in the prevention of cardiovascular diseases.

Keywords: cardiovascular physiology, physical exercise, endothelial function.

REFERÊNCIAS

DBH VI – VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 17, n. 1, p. 11-17, 2010.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **ACSM's guidelines for exercise testing and prescription**. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins, 2006.

ARVOLAP.; WU X.; KÄHÖNEN M.; MÄKYNEN H.; RIUTTAA.; MUCHA I.; SOLAKIVI T.; KAINULAINEN H.; PÖRSTI I. Exercise enhances vasorelaxation in experimental obesity associated hypertension. **Cardiovascular Research**, v. 43, n. 4, p. 992-1002, 1999.

BAJPEYI, S.; TANNER, C. J.; SLENTZ, C. A.; DUSCHA, B. D.; MCCARTNEY, J. S. et al. Effect of exercise intensity and volume on persistence of insulin sensitivity during training cessation. **Journal Applied Physiology**, v. 106, p. 1079-1085, 2009.

BATLOUNI, M. Endotélio e hipertensão arterial. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 8, p. 328-38, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. **Vigitel Brasil 2010**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRUM, P. C.; FORJAZ, C. L. M.; TINUCCI, T.; NEGRÃO, C. E. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. **Rev. Paul. Educ. Fís., São Paulo**, v.18, p. 21-31, ago. 2004.

CARAMORI, P.R.A.; ZAGO, A.J. Disfunção endotelial e doença arterial coronariana. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 75, n. 2, 2000.

CARVALHO, M.H.C.; NIGRO, D.; LEMOS, V.S.; TOSTES, R.C.A.; FORTES, Z.B. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 8, p. 76-88, 2001.

CORRÊA, T. D.; NAMURA, J. J.; DA SILVA, C. A. P.; CASTRO, M. G. Hipertensão arterial sistêmica: atualidades sobre sua epidemiologia, diagnóstico e tratamento. **Arq. Med. ABC**, v. 31, n. 2, p. 91-101, 2005.

COSTA, J. B. Y.; GERAGE, A. M.; GONÇALVES, C. G. S. et al. Influência do estado de treinamento sobre o comportamento da pressão arterial após uma sessão de exercícios com pesos em idosas hipertensas. **Rev. Bras. Med. Esporte**, v. 16, n. 2, mar./abr. 2010.

CUNHA, G. A.; RIOS, A. C. S.; MORENO, J. R. et al. Hipotensão pós-exercício em hipertensos submetidos ao exercício aeróbio de

intensidades variadas e exercício de intensidade constante. **Rev. Bras. Med. Esport.**, v. 12, n. 6, 2006.

DA SILVA, C. A.; RIBEIRO, J. P.; CANTO, J. C. A. U. et al. High-intensity aerobic training improves endothelium dependent vasodilation in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 95, p. 237-245, 2012.

DENTON, K. M.; WARWICK, P.; ANDERSON, W. P.; SINNIAH, R. Effects of angiotensin II on regional afferent and efferent arteriole dimensions and the glomerular pole. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 279, p. R629-R638, 2000.

DE FILIPPIS, E.; CUSI, K.; OCAMPO, G, et al. Mandarin. Exercise-induced improvement in vasodilatory function accompanies increased insulin sensitivity in obesity and type 2 diabetes mellitus. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 91, n. 12, p. 4903-4910, 2006.

DIAS, R.; PRESTES, J.; MANZATTO, R. et al. Efeitos de diferentes programas de exercício nos quadros clínico e funcional de mulheres com excesso de peso. **Rev. Bras. Cineantropom. Desempenho Hum.**, v. 8, n. 3, p. 58-65, 2006.

DIAS, R. G.; NEGRÃO, C. E.; KRIEGER, M. H. Óxido nítrico e sistema cardiovascular: ativação celular, reatividade vascular e variante genética. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 96, n. 1, p. 68-75, 2011.

D'ORLEANS-JUSTE, P.; HOUDE, M.; RAE, G. A. et al. Endothelin-1 (1-31): from chymase-dependent synthesis to cardiovascular pathologies. **Vascul. Pharmacol.**, v. 49, p. 51-62, 2008.

EDWARDS, G.; DORA, K. A.; GARDENER, M. J.; GARLAND, C. J.; WESTON, A. H. K⁺ is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in rat arteries. **Nature**, v. 396, nov. 1998.

FARIA T. O.; TARGUETA, G. P.; ANGELI, J. K.; ALMEIDA, E. D. S.; STEFANON, I. et al. Acute resistance exercise reduces blood pressure and vascular reactivity, and increases endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. **European Journal Applied Physiology**, v. 110, n. 2, p. 359-366, 2010.

FLORA FILHO, R.; ZILBERSTEIN, B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. *Metabolismo, síntese e funções*. **Rev Ass. Med. Brasil**, v. 46, n. 3, p. 265-71, 2000.

FUCHSJÄGER-MAYRL, G.; PLEINER, J.; WIESINGER, G. F. et al. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 25, p. 1795-801, 2002.

GHISI, G. L. M.; DURIEUX, A.; PINHO, R. et al. Exercício físico e disfunção endotelial. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 95, n. 5, p. e130-e137, 2010.

GOLIGORSKY, M. S.; LI, H.; BRODSKY, S.; CHEN, J. Relationships between caveolae and eNOS: everything in proximity and the proximity of everything. **American Journal of Physiology Renal Physiology**, v. 283, p. F1-F10, 2002.

GRGIC I.; KAISTHA, B. P.; HOYER, J.; KÖHLER, R. Endothelial Ca²⁺-activated K⁺ channels in normal and impaired EDHF-dilator responses – relevance to cardiovascular pathologies and drug. **British Journal of Pharmacology**, v. 157, p. 509-526, 2009.

HEYLEN, E.; GUERRERO, F.; MANSOURATI, J. et al. Effect of training frequency on endothelium-dependent vasorelaxation in rats. **European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation**, v. 15, n. 1, p. 52-58, 2007.

HOWLEY, E.T. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, p. 364-369, 2001.

JIN, X.; OTONASHI, Y. S.; ZAMAMI, Y. et al. New molecular mechanisms for cardiovascular disease: contribution of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the regulation of vasoconstriction in peripheral resistance arteries. **J. Pharmacol. Sci.**, v. 116, p. 332-336, 2011.

KEMI O.J.; HARAM P.M.; LOENNECHEN J. P. et al. Moderate vs. high exercise intensity: Differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. **Cardiovascular Research**, v. 67, n. 1, p. 161-172, 2005.

KURU, O.; SENTÜRK, U. K.; KOCER, G. et al. Effect of exercise training on resistance arteries in rats with chronic NOS inhibition. **J. Appl. Physiol.**, v. 107, p. 896-902, 2009.

LUZ, P.L.; LAURINDO, R.M.; CHAGAS, A.C.P. Endotélio e doenças cardiovasculares. São Paulo: Atheneu, 2005.

MAIORANA, A.; O'DRISCOLL, G.; TAYLOR, R. et al. Exercise and the nitric oxide. **Sports Med.**, v. 33, n. 14, p. 1013-1035, 2003.

MATLUNG, H. L.; BAKKER, E. N. T. P.; VANBAVEL, E. Shear stress, reactive oxygen species, and arterial structure and function. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 11, n. 7, 2009.

MCALLISTER, R. M.; NEWCOMER, S. C.; LAUGHLIN, M. H. Vascular nitric oxide: effects of exercise training in animals. **Appl. Physiol, Nutr. Metab.**, v. 33, n. 1, p. 173-178, 2008.

MIKUS, C. R.; FAIRFAX, S. T.; LIBLA, J. L.; BOYLE, L. J, et al. Seven days of aerobic exercise training improves conduit artery blood flow following glucose ingestion in patients with type 2 diabetes. **J. Appl Physiol.**, v. 111, p. 657-664, 2011.

MOMBOULI, J. V.; VANHOUTTE, P. M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor(s): updating the unknown. **TIPS**, v. 18, 1997.

MORAES, C.; DAVEL, A. P. C.; ROSSONI, L. V. et al. Exercise training improves relaxation response and SOD-1 expression in aortic and mesenteric rings from high caloric diet-fed rats. **BMC Physiology**, v. 8, n. 12, 2008.

MUNIYAPPA, R.; QUON, M. J. Insulin action and insulin resistance in vascular endothelium. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, v. 10, n. 4, p. 523-30, 2007.

PÁDUA, M. F.; PÁDUA, T. F.; PAULI, JR. et al. Exercício físico reduz a hiperglicemia de jejum em camundongos diabéticos através da ativação da AMPK. **Rev. Bras. Med. Sport.**, v. 15, n. 3, 2009.

PINHEIRO, C. H. J.; SOUSA FILHO, W. M.; NETO, J. O. et al. Exercício físico previne alterações cardiometabólicas induzidas pelo uso crônico de glicocorticoides. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 93, n. 3, p. 400-408, 2009.

PITANGA, C. P. S.; OLIVEIRA, R. J.; LESSA, I. et al. Atividade física como fator de proteção para comorbidades cardiovasculares em mulheres obesas. **Rev. Bras. Cineantropom. Desempenho Hum.**, v. 12, n. 5, p. 324-330, 2010.

RIGLA, M.; SANCHEZ-QUESADA, J. L.; ORDOÑEZ-LLANOS, J. et al. Effect of physical exercise on lipoprotein(a) and low-density lipoprotein modifications in type 1 and type 2 diabetic patients. **Metabolism**, v. 49, n. 5, p. 640-647, 2000.

RUBANYI, G.M.; POLOKOFF, M.A. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. **Pharmacol. Rev.**, v. 46, p. 328-415, 1994.

SILVA, B. R.; PERNOMIAN, L.; BENDHACK, L. M. Contribution of oxidative stress to endothelial dysfunction in hypertension. **Front Physiol.**, v. 3, n. 441, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes para o tratamento e acompanhamento do Diabetes Mellitus**, 2007.

TANG, E. H. C.; VANHOUTTE, P. M. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? **Eur. J. Physiol.**, v. 459, p. 995-1004, 2010.

VANNI, D. S.; HORSTMANN, B.; BENJO, A. M, et al. Óxido nítrico: inibição das plaquetas e participação na formação do trombo. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 43, n. 3, p. 181-189, 2007.

VINET, A.; KARPOFF, L.; WALTHER, G. et al. Vascular reactivity at rest and during exercise in middle-aged obese men: effects of short-term, low-intensity, exercise training. **Int. J. Obes. (Lond)**, v. 35, n. 6, p. 820-8, 2011.

VIRDIS, A.; NEVES, M. F.; DURANTI, E. et al. Microvascular endothelial dysfunction in obesity and hypertension. **Curr. Pharm. Des.**, v. 19, n. 13, p. 2382-9, 2012.

VONA, M.; CODELUPPI, G. M.; IANNINO, T. et al. Effects of different types of exercise training followed by detraining on endothelium-dependent dilation in patients with recent myocardial infarction. **Circulation**, v. 31, n. 119(12), p. 1601-8, 2009.

ZAGO, A. S.; KOKUBUN, E.; BROWN, M. D. Exercício físico como estímulo para o aumento da produção e biodisponibilidade do óxido nítrico e seu efeito no controle da pressão arterial. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, v. 13, n. 1, p. 59-66, 2009.

ZECCHIN, H. G.; BEZERRA, R. M. N.; CARVALHEIRA, J. B. C. et al. Insulin signalling pathways in aorta and muscle from two animal models of insulin resistance – the obese middle-aged and the spontaneously hypertensive rats. **Diabetologia**, v. 46, p. 479-491, 2003.

ZECCHIN, H. G.; PRIVIERO, F. B. M.; SOUZA, C. T. et al. Defective insulin and acetylcholine induction of endothelial cell – nitric oxide synthase through insulin receptor substrate/akt signaling pathway in aorta of obese rats. **Diabetes**, v. 56, 2007.

YANG, A. L.; CHIA, W. L.; LEE, S. D. et al. Enhancement of vasorelaxation in hypertension following high-intensity exercise. **Chinese J. Physiol.**, v. 54, n. 2, p. 87-95, 2011.

YANG, A. L.; SU, C. T.; LIN, K. L. et al. Enhancement of vascular function mediated by insulin and insulin-like growth factor-1 following single exercise session. **Chinese J. Physiol.**, v. 51, p. 71-77, 2008.

Endereço para correspondência:

Av. Marechal Rondon s/n Jardim Rosa Elze,
Cidade Universitária Prof. José Aloísio de Campos
CEP: 49100-000 São Cristovão SE

E-mail: araujo_jes@yahoo.com.br

E-mail: acmarcal@yahoo.com.br