

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS
CARDIOVASCULARES

TREINAMENTO AERÓBIO DE ALTA INTENSIDADE AUMENTA
A RESPOSTA VASODILATADORA ARTERIAL, DEPENDENTE E
INDEPENDENTE DO ENDOTÉLIO, EM PACIENTES COM DOENÇA
ARTERIAL CORONARIANA

Autor: Magnus Benetti
Orientador: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro

Tese apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Cardiologia
e Ciências Cardiovasculares para obtenção
do título de Doutor.

Porto Alegre, dezembro de 2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS
CARDIOVASCULARES

Título da Tese: **TREINAMENTO AERÓBIO DE ALTA INTENSIDADE AUMENTA A RESPOSTA VASODILATADORA ARTERIAL, DEPENDENTE E INDEPENDENTE DO ENDOTÉLIO, EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA**

Autor: Magnus Benetti
Orientador: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro

Aceita pelo Curso de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e submetida aos membros da Banca Examinadora, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares.

Data: 20 de dezembro de 2005

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Luiz Eduardo Paim Rohde

Prof. Dr. Ricardo Stein

Prof. Dr. Tales de Carvalho

Dedico este trabalho a minha avó
(*in memoriam*), Alzira Roveda Casagrande,
saudades de um anjo de Deus na terra.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me abençoar todos os dias, permitindo-me viver cercado de pessoas do mais alto valor e de me privilegiar de inspiração e sabedoria para conduzir minha valiosa vida.

Aos meus pais, Brenus Benetti e Maria Izabel Casagrande Benetti, pelos bons exemplos, orações e pelo amor verdadeiro. Aos meus segundos pais, Paulo Renato Maester e Beatriz Kirschner Maester, pelos mesmos motivos.

A minha amada mulher, Soraya Maester Benetti, que soube extrair e valorizar o meu melhor, irrelevar o que tenho de pior, soube ser o suporte emocional do nosso lar nos muitos períodos turbulentos desta jornada e, acima de tudo, agradeço por ter compartilhado momentos do verdadeiro amor nos últimos 13 anos, 6 meses e 10 dias.

A toda a minha grande família, pelas longas conversas, ora sérias, ora sem o menor propósito, mas sempre regadas com boas risadas.

Aos meus verdadeiros amigos, novos e antigos, em especial a Ricardo e Betina Ramos, Rodrigo e Rui Ramos, Jovino e Cora Zanetti, Cristyano Luis Von Dentz e Berenice Zanetti, Ricardo Pinho, Marco e Claudiana Ávila e João Adelson M. Pereira .

Aos meus sócios e amigos, Prof. Dr. Tales de Carvalho e Dr. Artur Haddad Herdy, pela participação fundamental neste trabalho.

A todos os outros profissionais que contribuíram com este estudo, em especial ao Dr. José Antônio de Carvalho e a Fisioterapeuta Ana Barbosa Marcondes de Mattos, pela abnegação de trabalharem junto comigo nesta pesquisa, e ao acadêmico de Medicina Henrique Cascaes, pela inestimável ajuda.

A Sirlei Ferreira Reis, pelo suporte inestimável aos alunos durante estes quatro anos.

E, finalmente, ao meu orientador, Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro, por sua sabedoria, competência, equilíbrio, pelas inspiradoras palavras, sem sombra de dúvidas responsáveis pelos acertos deste trabalho. Meu mais profundo respeito e admiração. Espero ter conquistado mais um amigo.

RESUMO

TREINAMENTO AERÓBIO DE ALTA INTENSIDADE AUMENTA A RESPOSTA VASODILATADORA ARTERIAL, DEPENDENTE E INDEPENDENTE DO ENDOTÉLIO, EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Introdução: Ensaios clínicos demonstram que pacientes com doença arterial coronariana, submetidos a programa de reabilitação cardíaca, apresentam melhora na função endotelial dependente do endotélio, porém a intensidade do exercício com maior benefício não é conhecida.

Objetivo: Comparar os efeitos de duas intensidades de exercício aeróbio sobre a resposta vasodilatadora braquial dependente e independente do endotélio em pacientes com doença arterial coronariana.

Métodos: 33 pacientes pós-infarto agudo do miocárdio, do sexo masculino, com idade média (58 ± 6), foram randomizados para: treinamento em cicloergômetro de alta intensidade (AI) (80-85% da frequência cardíaca máxima; $n = 16$); ou de moderada intensidade (MI) (65-70 % da frequência cardíaca máxima; $n = 17$). O treinamento foi realizado por 45 minutos, 5 vezes por semana. Antes e após 4 semanas de treinamento, os pacientes realizaram teste de esforço com Protocolo de Ellestad e estudo da função endotelial braquial, por ultra-som de alta resolução da artéria braquial.

Resultados: O treinamento em AI resultou em maior aumento da capacidade funcional avaliada pelo tempo de máximo tolerado no teste de esforço (AI de $7,45 \pm 1,52$ para $9,01 \pm 1,94$ min e MI de $7,55 \pm 1,79$ para $7,63 \pm 1,68$ min). O grupo AI também apresentou maior aumento do fluxo da artéria braquial após hiperemia reativa (dependente do endotélio) e após uso de nitrato sublingual (independente do endotélio).

Conclusão: Quando comparado ao treinamento de moderada intensidade, o treinamento aeróbio de alta intensidade resulta em maior aumento da capacidade funcional e da resposta vasodilatadora dependente e independente do endotélio em pacientes com doença arterial coronariana.

Unitermos: reabilitação cardíaca, intensidades de exercício físico, função endotelial.

ABSTRACT

HIGH-INTENSITY AEROBIC TRAINING INCREASES ARTERIAL ENDOTHELIUM DEPENDENT AND INDEPENDENT VASODILATION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE.

Introduction: Clinical essays show that patients with coronary artery disease when submitted under a cardiac rehabilitation program present improvement of endothelium dependent endothelial function, however benefits of the exercise intensity are still unknown.

Aim: To compare the intensities of aerobic exercise over dependent and independent brachial vasodilation response in patients with coronary artery disease

Methods: 33 post acute myocardium infarct males patients, with a mean age of 58 ± 6 , were randomized trained in high-intensity cycle-ergonomics (AI), (80-85% from maximal cardiac frequency $n = 16$); or moderate intensity (MI) (65-70 % from maximal cardiac frequency $n = 17$). Trainings lasted for 45 minutes, 5 times a week. Before and after 4 weeks of training patients underwent maximal treadmill stress tests with Ellestad Protocol and studies of brachial-endothelial function.

Results: Training in AI group resulted in increased functional fitness, when assessed by endurance time at treadmill exercise test (AI from $7,45 \pm 1,52$ to $9,01 \pm 1,94$ min and MI from $7,55 \pm 1,79$ to $7,63 \pm 1,68$ min). Also, AI group presented greater augment of brachial artery flow after reactive hyperemia (endothelium-dependent) and after the sublingual intake of nitrate (endothelium-independent).

Conclusion: High-intensity aerobic training compared to moderate-intensity training results in greater functional capacity and endothelium dependent and independent vasodilation response in patients with coronary arterial disease. .

Uniterms: cardiac rehabilitation, physical exercises intensities, endothelial function.

SUMÁRIO

	Página
I. INTRODUÇÃO.....	1
II. REVISÃO DA LITERATURA.....	3
Função e Disfunção Endotelial.....	3
Métodos para Avaliação da Função Endotelial.....	5
Métodos Farmacológicos.....	5
Métodos Fluxo Mediatos.....	6
Quantificação da Função Endotelial.....	6
Exercício e o Endotélio.....	7
Efeito Agudo do Exercício Físico sobre o Endotélio.....	8
Efeito do Treinamento sobre a Função Endotelial.....	8
Estudos com Animais.....	8
Indivíduos Saudáveis.....	9
Indivíduos Doentes.....	10
Doença Arterial Coronariana.....	11
Possíveis Mecanismos da Melhora da Função Endotelial com o Treinamento.....	12
Intensidade do Exercício e Função Endotelial.....	14
III. OBJETIVOS.....	16
IV. PACIENTES E MÉTODOS.....	16
Pacientes.....	16
Protocolo.....	17
Teste de esforço.....	17

Estudo da Função Endotelial Braquial.....	18
Análise Estatística.....	19
Considerações Éticas.....	19
V. RESULTADOS.....	22
Programa de treinamento.....	24
Teste de Esforço.....	25
Estudo da Função Endotelial Braquial.....	25
VI. DISCUSSÃO.....	28
VII. CONCLUSÕES	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
ANEXO I	39
ANEXO II	40
ANEXO III	42

LISTA DE ABREVIATURAS

IAM: Infarto agudo do miocárdio

DAC: Doença arterial coronariana

ON: Óxido nítrico

Ach: Acetilcolina

LDL: Lipoproteína de baixa densidade

VO_{2máx}: Consumo máximo de oxigênio

PRC: Programa de reabilitação cardíaca

RVDE: Resposta vasodilatadora dependente do endotélio

VFS: Velocidade do fluxo sanguíneo

DV: Diâmetro do vaso

RVIE: Resposta vasodilatadora independente do endotélio

AI: Alta intensidade

MI: Moderada intensidade

IMC: Índice de massa corporal

HDL: Lipoproteína de alta densidade

PAS: Lipoproteína de baixa densidade

PAD: Pressão arterial diastólica

FC_{rep}: Frequência cardíaca repouso

PAS_{rep}: Pressão arterial sistólica de repouso

PAD_{rep}: Pressão arterial diastólica de repouso

FC_{máx}: Frequência cardíaca máxima

PAS_{pico}: Pressão arterial sistólica de pico

PAD_{pico}: Pressão arterial diastólica de pico

DP_{máx}: Duplo produto máximo

MxB: manguito/basal e SxB- substrate basal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Exemplo representativo do estudo da função endotelial braquial usando ultrassom de alta resolução. As medidas referem-se a resposta vasodilatadora dependente do endotélio (RVDE), em medidas da velocidade do fluxo sanguíneo (VFS) e do diâmetro do vaso (DV) em hiperemia induzida por insuflação de manguito pneumático.

Figura 2 - Exemplo representativo de um resultado do estudo da função endotelial braquial usando ultrassom de alta resolução. As medidas referem-se a resposta vasodilatadora independente do endotélio (RVIE), em mediadas da velocidade do fluxo sanguíneo (VFS) e do diâmetro do vaso (DV) pós administração de dose única de nitrato (400µg) sublingual.

Figura 3 – Médias e desvios padrão do tempo total no teste de esforço, antes e depois do programa de exercícios de alta e de baixa intensidade.

Figura 4 – Médias e desvios padrão para fluxo sanguíneo, resposta vasodilatadora dependente do endotélio RVDE (manguito – basal) e para resposta vasodilatadora independente do endotélio RVIE (nitrato – basal), antes e depois dos exercícios.

Figura 5 – Dispersão linear para os 33 pacientes.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Caracterização dos sujeitos dos dois grupos estudados quanto a dados antropométricos, diagnóstico, uso de medicação, lípides sanguíneos e pressão arterial de repouso.

Tabela 2- Respostas cardiovasculares ao teste ergométrico e medida da função endotelial (fluxo e diâmetro) antes e depois do programa de treinamento.

I - INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são responsáveis por cerca de 300.000 óbitos no Brasil a cada ano, e ainda, admite-se uma incidência anual de infarto agudo do miocárdio (IAM) entre 300.000 e 350.000, sendo este o desfecho de doença arterial coronariana (DAC) de maior repercussão em termos de saúde pública¹. Em nosso país, procedimentos intervencionistas são utilizados com frequência, enquanto na reabilitação cardíaca, questão essencial no tratamento desta doença, não se tem demonstrado o mesmo interesse²⁻⁴.

Nos últimos anos, vários estudos epidemiológicos vêm sugerindo existir uma correlação inversa entre o nível de aptidão física e a ocorrência de manifestações de doenças cardiovasculares^{5,6}. Neste contexto, destaca-se o impacto do estilo de vida, incluindo a prática de exercícios físicos, no tratamento da DAC, até como possível causador de regressão da doença⁷⁻¹⁰. No sentido desta afirmação, alguns estudos com portadores de doença coronariana estável evidenciaram ainda que procedimentos intervencionistas de revascularização do miocárdio não têm o mesmo impacto do tratamento exclusivamente clínico¹¹⁻¹⁵.

A aterosclerose coronariana é uma doença multifatorial grave e, sabe-se que os chamados fatores de risco para a DAC, principalmente os classificados como modificáveis, como dislipidemia, tabagismo, hipertensão arterial e sedentarismo, devem ser combatidos fortemente¹⁶.

Ensaios clínicos têm demonstrado que fatores de risco para a doença arterial podem provocar um grande número de mudanças prejudiciais à biologia vascular^{18,19}, incluindo a diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (ON), aumento da formação de radicais livres de oxigênio e aumento da atividade da endotelina-1, sendo chamadas de disfunção endotelial. O termo disfunção endotelial é utilizado para denotar a vasodilatação dependente do endotélio prejudicada, estando associada a uma maior tendência à agregação plaquetária, proliferação das células musculares lisas, adesão leucocitária e, conseqüentemente, ao desenvolvimento e progressão da aterosclerose¹⁷. Essas mudanças podem resultar em uma capacidade vasodilatadora prejudicada¹⁹⁻²². Além disso, a

disfunção endotelial tem sido proposta como manifestação inicial durante a progressão da aterosclerose²³, sendo detectada antes das alterações estruturais vasculares²⁴.

Estudos relacionando exercício físico e saúde têm contribuído para a compreensão da influência de hábitos sedentários com a incidência de doenças cardiovasculares^{8,25,26}. Por esse motivo, intervenções não-farmacológicas, como o exercício físico, são recomendadas na prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares e, em especial na DAC²⁷. Entretanto, os mecanismos antiaterogênicos do exercício ainda não estão completamente esclarecidos. O que podemos afirmar é que, nos pacientes com DAC, o exercício físico parece melhorar o relaxamento vascular endotélio dependente nas coronárias, e que a disfunção endotelial pode estar envolvida de forma importante no desenvolvimento da aterosclerose e ainda contribuir para o aumento do risco de doenças cardiovasculares como a cérebro vascular²⁸. Outras evidências sugerem ainda que intervenções que reduzem a morbidade e mortalidade estão também associadas com a melhora da função endotelial.²⁹

A disfunção endotelial não está vinculada somente a padrões genéticos. Aspectos ambientais como tabagismo, obesidade e sedentarismo, podem contribuir para essa disfunção, influenciando o desenvolvimento das doenças cardiocirculatórias. Por sua posição anatômica estratégica, com interface para a circulação sanguínea e para musculatura lisa vascular, o endotélio é alvo primário e o mediador das doenças cardiovasculares³⁰.

Já os efeitos benéficos do exercício físico regular sobre a função endotelial vêm sendo demonstrados em experimentos com animais e homens jovens saudáveis^{28,31-34}. Alguns trabalhos já relataram que o exercício físico aeróbio de alta intensidade é benéfico em pacientes com DAC³⁵, entretanto não está evidente que esta intensidade tenha maior impacto que outras sobre a função endotelial e, conseqüentemente, se este é o mecanismo responsável pelo maior benefício. Ainda são poucos os estudos envolvendo pacientes coronarianos submetidos a programa de reabilitação cardíaca e o mais importante, não se sabe ao certo se a intensidade do exercício deve ser considerada como fator crítico e qual seria esta intensidade^{33,36}.

II - REVISÃO DE LITERATURA

Função e Disfunção Endotelial

As células formadoras da camada íntima dos sistemas vasculares sanguíneos e linfáticos, tipicamente epiteliais quanto a sua estrutura, posição e função, desenvolvem-se a partir do mesoderma e são chamadas de células endoteliais. A interface que estas células constituem é denominada endotélio. Sabe-se bem que as características funcionais das artérias coronárias são determinadas pelas células endoteliais, células do músculo liso vascular e de elementos do tecido conectivo nas paredes arteriais. O músculo vascular é o final do caminho habitual para ativar o controle do diâmetro das artérias e, portanto, da resistência vascular³⁷.

Tradicionalmente, considerava-se que o papel do endotélio era sobretudo de barreira seletiva para a difusão de macromoléculas da luz dos vasos sanguíneos para o espaço intersticial. Durante os últimos 20 anos, foram definidas muitas outras funções para o endotélio, como regulação do tônus vagal, modulação da inflamação, promoção e inibição do crescimento neovascular e modulação da agregação plaquetária e da coagulação³⁸.

O endotélio é também responsável pela síntese de fatores vasoconstritores e vasodilatadores, sendo o óxido nítrico (ON) um dos fatores relaxantes derivados do endotélio de maior importância³⁰. O ON é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina, pela enzima óxido nítrico sintetase. Atualmente, são identificadas três isoformas da óxido nítrico sintetase: neural, induzível e endotelial. A ON sintetase neural e ON sintetase endotelial são isoformas chamadas de constitutivas. A isoforma neural produz ON que participa da transmissão neural como neurotransmissor e neuromodulador, a isoforma endotelial produz ON que promove a vasodilatação mediada pelo endotélio, tem ação anti-agregação plaquetária e inibe a adesão leucocitária e a proliferação de células musculares lisas vasculares³⁹. Já a isoforma induzível, por outro lado, produz uma grande quantidade de ON, importante no processo de citotoxicidade contra microrganismos invasores e células tumorais³⁹.

O entendimento da gênese e progressão da aterosclerose tem sido fortemente esclarecedor nas últimas décadas. Em meados da década de 70, Ross sugeriu que a

aterosclerose coronária começa com uma lesão na parede arterial, com descamação do revestimento endotelial⁴⁰. Outras evidências sugerem que a disfunção endotelial é o evento inicial no desenvolvimento da aterosclerose. Reddy et al demonstraram que a disfunção endotelial precede a aparência física da aterosclerose na angiografia ²⁴. Complementando esta hipótese, evidências recentes relatam que mesmo a estria gordurosa, primeira manifestação da aterosclerose que pode ser identificada até na infância, é uma lesão inflamatória constituída de macrófagos, monócitos derivados e linfócitos-T ⁴¹. Neste contexto, função endotelial anormal em crianças e adolescentes é considerada fator de risco para doenças cardiovasculares.⁴²

O conhecimento crescente de que o diâmetro do lúmen das coronárias epicárdicas, vasos de resistência e artérias periféricas maiores é altamente dinâmico em resposta à fatores fluxo-mediado e agonista-mediado (ON e endotelina-1), tem avançado o entendimento da aterosclerose. Em pessoas sem aterosclerose, o efeito predominante da ativação endotelial e liberação de ON é a vasodilatação. A lesão endotelial resulta na disfunção desta resposta, com vasoconstrição paradoxal em resposta a agentes vasodilatadores ²⁹. Ludmer et al., primeiro observaram uma vasoconstrição paradóxica de segmentos ateroscleróticos de artérias coronárias em resposta à infusão de Acetilcolina (Ach) ⁴³.

A disfunção endotelial é uma característica peculiar dos pacientes com aterosclerose das artérias coronárias, ocorrendo precocemente na sua patogênese e desempenhando papel-chave também nos desfechos. Fisiologicamente, o endotélio cumpre função reguladora de diversas funções vasculares, onde a produção de substâncias biológicas, como o ON, a prostaciclina e a bradicinina, contribuem para manter o tônus vascular, com predomínio da vasodilatação, regulam o fluxo sanguíneo e mantém uma superfície endotelial não aderente ⁴⁴.

O endotélio, quando agredido por fatores de risco perde progressivamente sua função fisiológica de proteção, passando a ser fonte de elementos que participam da progressão da aterosclerose. Esses danos ao endotélio modificam funções regulatórias, resultando na disfunção endotelial, alterando a resposta vasodilatadora, reduzindo a atividade anti-trombótica, ocasionando alterações estruturais e dano vascular ⁴⁵. Atualmente, a aterosclerose é o protótipo da doença caracterizada em todas as suas fases por uma

disfunção endotelial, com uma oferta insuficiente de ON, predispondo ao estresse oxidativo, à inflamação, à erosão e à vasoconstrição⁴⁵. A disfunção endotelial é também reconhecida como fator importante em síndrome coronariana aguda⁴⁶. Al Suwaidi et al, em estudo prospectivo, demonstraram que pessoas com disfunção endotelial têm risco aumentado de eventos coronarianos futuros, independentemente dos fatores de risco tradicionais⁴⁷.

No que diz respeito ao tratamento da disfunção endotelial, atualmente podemos contar com várias intervenções¹⁷. Vários estudos têm demonstrado melhora da função endotelial com intervenções que reduzem níveis de lípidos plasmáticos^{18,48,49}. Um recente estudo demonstrou melhora da função endotelial em pacientes com diabetes tipo II, com três dias de tratamento a base de cerivastatina⁵⁰. Em dois outros estudos, esta melhora na função endotelial foi observada quando os pacientes reduziram as lipoproteínas plasmáticas de baixa densidade (LDL)⁵¹ e realizaram terapia anti-oxidante com vitamina C^{51,52}. Outros trabalhos mostraram ainda que intervenções, incluindo inibidores da enzima de conversão da angiotensina, suplementação com ácido fólico em pacientes hiperhomocisteinêmicos, e antagonistas dos receptores da angiotensina, atenuam a disfunção endotelial⁵³⁻⁵⁶.

Métodos para avaliação da função endotelial

Os métodos mais freqüentemente utilizados em estudos clínicos sobre função endotelial são baseados nas respostas vasomotoras a estímulos farmacológicos ou modificações no fluxo sanguíneo dos vasos de condução ou resistência.

Métodos Farmacológicos

A acetilcolina é o agente mais utilizado em estudos sobre função endotelial. Quando infundida na circulação coronariana ou braquial de indivíduos normais, a acetilcolina provoca vasodilatação dose-dependente e aumento no fluxo sanguíneo. A vasodilatação é parcialmente mediada pela ação direta da Ach no endotélio provocando produção de óxido nítrico, e parcialmente mediada pelo aumento do fluxo sanguíneo resultante da vasodilatação e diminuição da resistência vascular. Em oposição, a Ach também causa

vasoconstrição pelo seu efeito direto sobre os receptores muscarínicos nas células musculares lisas. Na presença de disfunção endotelial, ocorre perda do balanço entre as ações vasodilatadoras (endotélio) e constritoras (células musculares lisas), com predomínio da vasoconstrição.⁵⁷

Métodos Fluxo Mediados

O estímulo mais utilizado para aumentar o fluxo sanguíneo é a hiperemia reativa, determinada pela interrupção do fluxo sanguíneo com um manguito, causando vasodilatação metabólica da microcirculação e das arteríolas. O uso das respostas ao aumento do fluxo como índice de função endotelial é validado pela demonstração que a vasodilatação fluxo dependente é determinada pela liberação de óxido nítrico pelo endotélio.⁵⁸

Quantificação da Função Endotelial

A quantificação da vasodilatação ou vasoconstrição das artérias em resposta aos estímulos farmacológicos ou fluxo-mediados podem ser feitas radiograficamente, ultrassonicamente, por pletismografia ou ainda por tomografia por emissão de positrons. A determinação radiológica é feita através da injeção de contraste radiológico e medida do diâmetro das coronárias pela análise quantitativa das angiografias, a análise da mudança de fluxo sanguíneo demanda a utilização de Doppler intrarterial.⁵⁷ A medida quantitativa do fluxo sanguíneo miocárdico e atividade metabólica pode ser feita por tomografia com emissão de positrons, entretanto o alto custo e sua indisponibilidade limitam seu uso a poucos laboratórios.¹⁷

Na circulação periférica, a função endotelial pode ser avaliada de modo não invasivo através de ultra-som ou pletismografia, e a medida do fluxo pode ser feita através de Doppler⁵⁷. Foi demonstrado que a medida da função endotelial braquial tem boa correlação com a medida da função endotelial coronária, além disso este é um método não invasivo que pode ser repetido nos mesmos pacientes⁵⁷.

Exercício e o Endotélio

O conhecimento que envolve a relação exercício físico, prevenção primária e secundária da DAC, vem sendo amplamente discutido e, resultados de vários estudos mostram o impacto do exercício físico no tratamento desta doença. Dentre muitos estudos, poderíamos destacar duas meta-análises que confirmaram uma importante redução de 20 a 25% na mortalidade por doenças cardiovasculares em pacientes submetidos a reabilitação cardíaca^{59,60}.

Para Wannamethee et al., em um estudo prospectivo de 5 anos de seguimento, documentaram uma redução ainda maior, de 50% na morbidade e mortalidade de doenças cardiovasculares em pacientes com DAC que se tornaram ou se mantiveram ativos, comparados com aqueles que permaneceram sedentários, entretanto os pacientes que praticaram exercícios físicos leves e moderados tiveram maior redução na mortalidade cardiovascular ou de qualquer causa em relação àqueles pacientes que praticaram exercícios moderadamente vigorosos e vigorosos⁵⁹. Em outra investigação recente, com seguimento de 5 anos de pacientes com DAC, foi encontrado uma redução na incidência de infarto do miocárdio de 60% para aqueles pacientes que se mantiveram fisicamente ativos e 78% para os pacientes que aumentaram os níveis de atividade física. Houve também uma queda de 79% e 89% na mortalidade por todas as causas nos pacientes que se mantiveram ativos e que aumentaram os níveis de atividade física, respectivamente⁶⁰.

Numerosos estudos mostram ainda que o exercício físico regular melhora o perfil lipídico, a tolerância à glicose, reduz obesidade, reduz hipertensão e fatores trombogênicos. Porém, os benefícios do exercício na mortalidade de pacientes com DAC não são somente dependente do efeito sobre os fatores de risco^{26,61}. O treinamento físico melhora a perfusão miocárdica, porém tem efeito limitado sobre o tamanho e a extensão das lesões ateroscleróticas^{8,62}. O mecanismo pelo qual o exercício físico produz os benefícios encontrados na literatura não são completamente conhecidos, entretanto vários trabalhos vêm dando ênfase ao papel da função endotelial e ao seu papel protetor na DAC.^{10,28,29,31,32,34,36,37,42,63-82}

Efeito Agudo do Exercício Físico sobre o Endotélio

Fisiologicamente o fluxo pulsátil na circulação sistêmica induz a produção de ON, fato este mais evidente nas artérias, onde a quantidade de ON produzido é maior do que nas veias. Na circulação coronariana, o ON também desempenha um papel importante na adaptação do fluxo, que pode aumentar diversas vezes durante o exercício ⁸³. Entretanto, quando existe disfunção endotelial, pode ocorrer vasoconstrição como resposta ao exercício físico, diminuindo o fluxo sanguíneo, paradoxalmente ao aumento da demanda miocárdica. ⁸⁴

Rozanski et al compararam a resposta do fluxo sanguíneo periférico em 57 pacientes com DAC e 50 indivíduos aparentemente saudáveis. Os dois grupos foram submetidos a uma única sessão de exercício físico em esteira ergométrica, os resultados revelaram não haver nenhuma manifestação de vaso-dilatação induzida pelo exercício no grupo controle, enquanto que 53% dos sujeitos com DAC demonstraram vaso-constrição progressiva ⁸⁵.

Efeito do Treinamento sobre a Função Endotelial

Na literatura existem diversos trabalhos relatando o impacto do treinamento físico sobre a função endotelial, envolvendo diferentes programas de treinamentos em diferentes populações, desde indivíduos saudáveis, indivíduos com fatores de risco para DAC e indivíduos com DAC manifesta, entretanto nenhum trabalho analisou o impacto do treinamento com diferentes intensidades de exercício físico sobre a função endotelial de pacientes com DAC manifesta até o momento.

Estudos com Animais

Henderson et al, através de um estudo da função endotelial de artérias coronárias de porcos em estágio inicial de doença arterial coronariana induzida por dieta rica em gordura e colesterol, avaliaram o efeito do exercício sobre função endotelial. Os resultados deste estudo sugerem que, no estágio inicial da doença, uma dieta rica em gordura e colesterol tem efeito modesto na dilatação endotélio-dependente em arteríolas coronarianas, no

entanto, esses efeitos podem ser prevenidos ou revertidos com a prática regular de exercício.⁷³ Nessa mesma linha de pesquisa, Yang A L et al concluíram, através da análise de aortas de coelhos, que uma dieta rica em colesterol causa mudanças vasculares estruturais e prejudica o vasorelaxamento induzido pela acetilcolina, e que a intervenção concomitante de exercício pode melhorar a disfunção vascular endotélio-dependente em apenas 2 semanas e reduzir as mudanças pró-inflamatórias, depois de 4 semanas de intervenção com programa de exercício físico. Estes achados sugerem que o exercício físico tem o poder de prevenir e retardar a progressão aterosclerótica em estágio inicial.⁸²

Indivíduos Saudáveis

Em um estudo com 25 homens jovens e saudáveis com grupo controle de mesmas características, onde o objetivo foi avaliar o efeito do exercício físico na resposta vasodilatadora endotélio dependente, foram encontradas modificações sucessivas no diâmetro da artéria braquial, durante a hiperemia reativa independentemente de fatores de risco como tabagismo, níveis de fibrinogênio, história familiar, entre outros⁶³.

Tanaka et al. em estudo longitudinal com 20 homens sedentários de meia-idade, demonstraram que o exercício físico de 40-45 minutos por sessão, 4-6 vezes na semana com intensidade entre 70-75% da frequência cardíaca máxima, pode melhorar significativamente a complacência arterial, esses efeitos foram independentes às mudanças na massa corporal, adiposidade, pressão sanguínea, ou consumo máximo de O₂⁷⁹. De Souza et al. em um estudo com 68 homens sedentários e corredores de endurance com idade variando entre 22 e 35 anos e 50 e 67 anos não encontrou declínio relativo à idade no fluxo sanguíneo do antebraço em resposta a Ach nos homens corredores de endurance³¹. Em um sub-estudo deste mesmo grupo com 13 homens de meia idade sedentários que foram submetidos a 12 semanas de programa de corrida e caminhada (5-6 dias na semana, 40-45 minutos por sessão e 70-75% da FC máxima) o incremento do fluxo sanguíneo do antebraço mediado pela acetilcolina foi de 30% (p<0,01) para níveis similares de jovens, adultos de meia idade e velhos corredores de endurance.³¹ Estes estudos sugerem que o exercício físico melhora a função endotelial em indivíduos saudáveis.

Haskell et al., em estudo angiográfico, de delineamento transversal, avaliaram a resposta das artérias coronárias à nitroglicerina sublingual de corredores de longa distância e de sedentários. As artérias coronárias dos corredores mostraram-se 200% mais reativas à nitroglicerina sublingual em comparação com o grupo de sedentários⁸⁶. levantando a probabilidade de que o treinamento de alta intensidade pode resultar também em uma melhor resposta vasodilatadora independente do endotélio.

Indivíduos Doentes

Segundo Higashi et al, a função endotelial torna-se progressivamente mais prejudicada quando a pressão sanguínea aumenta, e o grau da disfunção é relacionado com a gravidade da hipertensão. A remoção da pressão mecânica pode restaurar a função endotelial em hipertensão, porém não se sabe se a redução exercício-induzida na pressão sanguínea diretamente contribui para a melhora da função endotelial e aumenta a produção de ON.²⁹

Em um de seus estudos, Higashi et al analisaram o fluxo sanguíneo do antebraço em pacientes com hipertensão leve. Dez pacientes participaram de programa de exercícios físicos e sete outros formaram grupo controle. Depois de 12 semanas de treinamento, a resposta do fluxo sanguíneo do antebraço foi aumentada significativamente no grupo de treinamento comparado com o controle. Houve também um aumento na liberação de ON estimulada por acetilcolina²⁸

Em um ensaio clínico com pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva, conduzido por Hambrecht et al., esta resposta endotelial também foi observada no grupo de exercício, em seguimento de 20 pacientes por 6 meses, randomizados, contra nenhuma alteração no grupo controle. Depois do programa de treinamento físico, o fluxo sanguíneo periférico aumentou significativamente ($p < 0,05$) em resposta a acetilcolina em relação ao grupo controle que, por sua vez não apresentou nenhuma alteração. O incremento no consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) foi correlacionado com o aumento das mudanças endotélio-dependente no fluxo periférico⁶⁸.

Link et al., investigaram o efeito sistêmico do treinamento físico de membros inferiores na função endotelial da artéria radial. Vinte e dois pacientes com ICC (fração de

ejeção do ventrículo esquerdo = 24 +/- 2%) foram randomizados em grupo de exercício e grupo controle. Depois de 4 semanas o grupo de exercício mostrou um aumento no diâmetro interno da artéria radial em resposta à infusão de Ach. No grupo de treinamento o aumento na vasodilatação endotélio-dependente em agonista mediado relacionou-se com mudanças na capacidade funcional de trabalho ⁷⁵.

Doença Arterial Coronariana

HosoKama S. et al dividiram 41 pacientes com infarto agudo do miocárdio que passaram por angioplastia coronária transluminal percutânea, em um grupo de exercício físico regular superior a 3 x/semana e outro sem exercício. Depois de 6 meses, a média de resposta vasoconstritiva para a dose mais alta de acetilcolina entre os indivíduos que praticavam exercício regular foi atenuada em comparação com as respostas iniciais. A constrição arterial coronariana foi reduzida em 37%, indicando que o exercício tem efeitos benéficos sobre o endotélio de artérias coronárias.⁷⁴

Com base nestes resultados, outros estudos procuraram investigar o impacto do exercício físico prescrito com base na carga relativa sobre a função endotelial. Em um destes estudos, Edwards et al constataram que 12 semanas de treinamento físico de 40 a 50 minutos, 3 vezes por semana, com intensidade aumentada gradualmente para 70 a 85% da FC máxima, leva a uma melhora na função endotelial medida pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial em pacientes com DAC.⁶⁵ Da mesma forma, Walsh et al, num estudo randomizado, acharam melhora significativa na vasodilatação fluxo-mediada em artérias braquiais de pacientes com DAC submetidos a treinamento físico aeróbio e de resistência para membros inferiores por 8 semanas, sem respostas significativas para vasodilatação endotélio independente.⁸⁰

Hambrecht R. et al, em um outro importante estudo com 17 pacientes treinados e 18 controle com indicação para cirurgia de revascularização do miocárdio, achou que 4 semanas de exercício aeróbio melhoraram a função endotelial da artéria mamária interna em pacientes com DAC. A vasodilatação e a velocidade média de pico de fluxo dessa artéria em resposta à acetilcolina aumentaram significativamente com o treinamento de exercícios aeróbios. Além disso, a vasodilatação fluxo-dependente, adenosina-induzida

dessa artéria foi marcadamente melhor depois do treinamento. Esses resultados *in vivo* foram confirmados por experimentos *in vitro*. Anéis da artéria mamária interna esquerda retirados durante a cirurgia de revascularização do miocárdio dos pacientes treinados mostraram um relaxamento melhorado em resposta à acetilcolina.⁷¹

Estudos como estes sugerem efeitos benéficos do exercício físico sobre pacientes com DAC, porém os mecanismos moleculares pelos quais estes benefícios se estabelecem ainda não estão completamente elucidados. Estudos recentes sugerem que o exercício físico pode reduzir a progressão da aterosclerose e o risco de eventos recorrentes pelo menos em parte por melhora no tônus vascular e da função endotelial^{28,61,86,68,70,76,78,79,31, 34,75}.

Possíveis Mecanismos da Melhora da Função Endotelial com o Treinamento

Um estudo randomizado, de 8 semanas de treinamento de exercício em indivíduos com disfunção vascular, examinou a hipótese de que as melhoras induzidas pelo exercício na função de condução e/ou de resistência do vaso seriam relacionadas às melhoras nos fatores de risco para doenças cardiovasculares. O treinamento físico não alterou significativamente os lípidios plasmáticos, pressão sanguínea, glicose sanguínea, razão cintura e quadril, ou valores de índice de massa corporal, apesar de melhora significativa em ambas as respostas endoteliais de dilatação fluxo-mediada e acetilcolina.²⁹

Estudos experimentais demonstraram que a biodisponibilidade endotelial de ON é regulada por três mecanismos diferentes: 1) regulação da transcrição da síntese de ON endotelial; 2) ativação pós-transcricional da ON sintetase e 3) redução de espécies reativas de oxigênio – diminuição da quebra mediada do ON pelo aumento dos mecanismos de defesa antioxidativos.⁶⁴

Um mecanismo possível pelo qual o treinamento aeróbio melhora a função endotelial é um aumento no estresse de cisalhamento, ou seja o impacto que o sangue em movimento provoca sobre o endotélio, resultante de um aumento no fluxo sanguíneo. Aumentos agudos ou crônicos no estresse de cisalhamento estimulam potencialmente a liberação de ON em vasos isolados. Culturas de células têm demonstrado que o aumento no estresse de cisalhamento nas artérias coronárias epicárdicas de cães por 10 dias de exercício

em esteira aumenta a expressão do gene da ON sintetase endotelial, levando à liberação de ON estimulada por acetilcolina.²⁹ Hayward R. et al., através de um estudo da atenuação da disfunção endotelial homocisteína-induzida pelo exercício físico demonstrou que anéis de aorta obtidos de ratos submetidos à exercício físico 5 dias/semana, por 6 semanas, obtiveram melhora no vasorelaxamento endotélio-dependente. Um dos mecanismos envolvidos parece ser o aumento dos níveis e da atividade da proteína ON sintetase. Aumentos na proteína ON sintetase são prováveis resultados do fato de que o exercício aumenta ON sintetase mRNA. Após 10 dias do início do seguimento do treinamento de exercício os níveis de ON sintetase mRNA podem aumentar significativamente e esses aumentos parecem ser sustentados na medida que o treinamento de exercício é mantido.⁷²

Outro trabalho relatou que o treinamento físico pode prevenir a disfunção endotelial relacionada à idade através do reparo da disponibilidade de ON conseqüente à prevenção do estresse oxidativo³⁴. Essas evidências clínicas e epidemiológicas sugerem que o exercício físico pode prevenir ou atenuar o declínio na vasodilatação endotélio-dependente relacionado à idade e restabelecer os níveis em sedentários adultos e idosos.

Em uma recente revisão Green et. al. propôs que o exercício físico é capaz de produzir adaptações funcionais e estruturais vasculares ao treinamento, que são dependentes da duração e intensidade. Além disso, este fenômeno pode ocorrer em parte pela supra-regulação da função endotelial. Outro ponto importante desta revisão é que, na maioria dos grupos estudados, as anormalidades vasculares parecem estar restritas ao endotélio, sendo que a resposta independente do endotélio geralmente não está alterada. A exceção pode ser aqueles sujeitos com doença vascular avançada, onde a anormalidade parece envolver o componente muscular liso vascular. Nesse contexto, os autores propõem que um mecanismo possível seja o remodelamento vascular, com aumento do diâmetro do vaso que ocorre com treinamento mais prolongado, este processo constitui um mecanismo de redução do estresse de cisalhamento de modo mais duradouro, permitindo a volta da bioatividade do ON para valores pré-treinamento⁸⁷.

Existem ainda evidências de que o treinamento físico induz um aumento da capacidade de transporte de nutrientes e quebra de produtos e que isto resultaria em aumento do fluxo sanguíneo coronariano e na difusão capilar coronariana. O fluxo sanguíneo total e regional, transporte coronário microvascular e a hemodinâmica, avaliados

em animais treinados e sedentários indicaram que, além da perfusão coronária, a área de superfície de permeabilidade capilar é mais ampla nos corações treinados, quando comparados com sedentários controles. Isto significa que o animal treinado apresenta área de permeabilidade capilar aumentada⁸⁸.

Intensidade do exercício e função endotelial

Vários trabalhos demonstraram que o exercício físico de alta intensidade é benéfico para pacientes com DAC. Hambrecht et al demonstraram que níveis elevados de exercício físico por um ano aumentaram o consumo máximo de oxigênio, enquanto no grupo controle diminuiu, e que para alcançar este benefício são necessários 1.400 Kcal de atividade física por semana. Neste mesmo trabalho foi demonstrado que pacientes que gastaram até 2.200 Kcal por semana podem ter regressão das lesões ateroscleróticas.⁹ Outro estudo de Marchionni et. al demonstraram que 8 semanas de exercícios físicos em pacientes pós infarto agudo do miocárdio com intensidade de 70 á 85% da frequência cardíaca máxima melhorou a qualidade de vida e a tolerância ao esforço em todas as faixas etárias, independente do programa ser realizado em casa ou no hospital, com melhora mais pronunciada em pacientes com até 75 anos. Hagberg demonstrou que o treinamento por 1 ano com alta intensidade (70-90% do consumo máximo de oxigênio), 5 vezes por semana, por 1 hora em pacientes com DAC melhorou a perfusão miocárdica e aumento a função do ventrículo esquerdo, além disso, houve melhora na intolerância à glicose, na sensibilidade à insulina e no perfil lipídico³⁵.

Em outro trabalho, Hambrecht et al⁶⁹ demonstraram, por meio de angiografia, que o exercício físico aeróbio de alta intensidade melhora a função endotelial e a circulação coronária associada à aterosclerose coronária não estenótica e que, sua provável causa seria o recrutamento de vasos colaterais e possível aumento do fluxo sanguíneo nas áreas isquêmicas do miocárdio. Neste estudo, 10 pacientes foram submetidos ao programa de exercício físico e outros 9 formaram o grupo controle. O programa de exercício consistia de 4 semanas, sendo 6 dias por semana de sessões supervisionadas de 10 minutos à uma intensidade de 80% da frequência cardíaca máxima. Os achados revelaram uma redução de 54% da vasoconstrição paradoxal das artérias coronárias em resposta à infusão de

acetilcolina no grupo de exercício quando comparado com o controle. O exercício físico também resultou numa melhora na reserva de fluxo coronário e vasodilatação coronariana fluxo-dependente, comparado a nenhuma mudança no grupo controle. Já outro estudo⁸⁹ evidenciou que o exercício, mesmo que moderado, a 60% do consumo máximo de oxigênio, pode aumentar em 30% a perfusão micárdica com tálpio, em pacientes com DAC. A angiografia coronária mostrou também substancial aumento da circulação colateral, explicando, pelo menos em parte, à melhora na perfusão miocárdica. A diminuição da isquemia miocárdica foi relatada em outro estudo em pacientes com progressão das lesões estenóticas, sugerindo, por angiografia convencional, que a circulação colateral, seja em parte a responsável pelo aumento da perfusão miocárdica⁹⁰.

Apesar das evidências de que o exercício físico de alta intensidade traga benefícios aos pacientes com DAC, ainda não está estabelecido se o benefício é decorrente de mudanças na função endotelial. Nesse contexto, um importante trabalho de Goto et al, comparando os efeitos de diferentes intensidades de exercício físico sobre a função endotelial, em que foram randomizados 26 homens saudáveis sedentários em 3 grupos com diferentes intensidades de exercício físico por 12 semanas, não observaram melhora significativa na vasodilatação endotélio dependente, em resposta à infusão de acetilcolina. Encontraram nos grupos que praticaram exercícios de intensidade leve (25% $VO_{2máx}$) e intensidade alta (75% $VO_{2máx}$) Entretanto no grupo que praticou exercícios físicos de intensidade intermediária (50% $VO_{2máx}$), houve melhora significativa na vasodilatação em resposta à acetilcolina. Esta melhora na vasodilatação em resposta à acetilcolina foi eliminada na presença de um inibidor da ON sintetase, sugerindo que o exercício físico de intensidade moderada promove uma maior liberação de ON, pela maior atividade da ON sintetase endotelial³².

Fica claro, com base na literatura, que o exercício físico aeróbio pode melhorar a função endotelial, tanto de sujeitos aparentemente saudáveis como dos pacientes portadores de hipertensão arterial, insuficiência cardíaca ou de DAC, mas não se sabe ao certo se a atividade física, por si só, pode promover estes mesmos efeitos e ainda, se existe uma carga relativa para exercícios aeróbios ideal, para desta forma otimizar a prescrição de exercícios para os coronariopatas em tratamento clínico.

III – OBJETIVO

Testar a hipótese de que o treinamento aeróbio de alta intensidade melhora mais a função endotelial de pacientes com DAC do que o treinamento aeróbio de moderada intensidade.

IV - PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Foram estudados pacientes com DAC confirmada por história prévia de infarto agudo do miocárdio nos últimos 12 meses, do sexo masculino, que foram encaminhados para o Programa de Reabilitação Cardíaca. Os seguintes critérios de exclusão foram utilizados: pacientes que, por motivos relacionados ao seu quadro clínico, não puderam suspender medicamentos com efeito conhecido na função endotelial, como inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores de canais de cálcio e nitratos; história de angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica nos últimos 6 meses; portadores de insuficiência cardíaca, diabete melito, doença pulmonar obstrutiva crônica, níveis pressóricos elevados (pressão arterial sistólica maior que 160mmHg e pressão arterial diastólica maior que 95mmHg), história de tabagismo nos últimos 6 meses ou participação em programa de exercícios no último ano. Todos os participantes foram informados a respeito dos objetivos do estudo e sobre os possíveis riscos e desconfortos envolvidos com a sua participação nos experimentos, assinando termo de consentimento informado. O protocolo da pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da Universidade do Estado de Santa Catarina.

Protocolo

Antes e depois 4 semanas de intervenção, os pacientes realizaram teste de esforço e avaliação da função endotelial. Os sujeitos deste estudo foram submetidos a programa de reabilitação cardíaca (PRC) do Instituto de Cardiologia do Hospital Regional de São José – SC durante 4 semanas, período considerado suficiente para obter mudanças na função endotelial^{69,72,91}. Após teste de esforço limitado por fadiga, os participantes foram orientados com base na sua individual prescrição de exercícios, e randomizados para um programa de alta ou moderada intensidade de exercício em cicloergômetro. Para o programa de alta intensidade, os pacientes exercitaram-se a uma frequência cardíaca correspondente a 80 a 85% da frequência cardíaca máxima atingida no teste de esforço, enquanto o programa de moderada intensidade foi realizado a uma frequência cardíaca correspondente a 65 a 70 % da frequência cardíaca máxima.⁹⁰ Em ambos os programas, os pacientes exercitaram-se 5 vezes por semana, 45 minutos por sessão, seguidos de 15 minutos de exercícios de alongamento muscular. As sessões de exercício foram supervisionadas por um dos investigadores e a frequência cardíaca de treinamento foi aferida por frequencímetros (Cardiosport Heartsafe-T, Kansas City, Estados Unidos da América). Durante o período de estudo, os pacientes mantiveram as mesmas doses dos medicamentos.

Teste de Esforço

O teste de esforço foi realizado por um único profissional, em esteira ergométrica com sistema computadorizado ErgoPC 13 da Micromed (Brasília, Brasil). O protocolo escolhido foi o de Ellestad, classificado como de cargas múltiplas e escalonado, indicado para provas diagnósticas e de avaliação funcional, este protocolo é composto por 6 estágios, iniciando com uma velocidade de 1,7 milhas por hora e inclinação de 10% com duração de 3 min, com posterior incremento de carga na ordem de 2 METS por estágio, até finalizar com velocidade de 6,0 milhas por hora e 15% de inclinação⁹².

Estudo da Função Endotelial Braquial

A avaliação da função endotelial braquial foi realizada de acordo com o método descrito por Celermajer et al 1992⁹³. Quarenta e oito horas antes do procedimento, os pacientes suspenderam as medicações de conhecido efeito na função endotelial, já descritas nos critérios de exclusão. Os pacientes foram orientados para não fazerem uso de álcool e não se exercitarem nas 24 horas que antecederam as avaliações. O mesmo pesquisador realizou a coleta de dados, pela manhã, usando ultra-som de alta resolução (Advanced Technology Laboratories – Philipis Medical Systems, modelo HDI 5000cv, Bothell, Estados Unidos da América), com transdutor da banda larga L12-5 MHz linear array. A artéria braquial foi usada para a análise da função endotelial, 7 cm acima do cotovelo, depois de no mínimo 10 minutos de repouso em posição supina. Hiperemia reativa foi induzida por um manguito pneumático colocado no antebraço e inflado até 250 mmHg por 5 minutos, produzindo isquemia distal no membro. A artéria foi avaliada antes da insuflação do manguito (basal), 30 segundos antes e 60 segundos depois do esvaziamento do manguito, para medida da dilatação endotélio dependente. Após 15 minutos de repouso, administrou-se uma única dose de nitrato (proprilnitrato/Sustrate^R produzido por Bristol-Myers Squibb) 400µg sublingualmente e a artéria foi medida novamente após 3 minutos, verificando-se assim a dilatação endotélio independente.

O exame foi gravado usando um sinal Doppler num ângulo de 60° da parede do vaso no seu centro. Os registros dos diâmetros arteriais foram gravados em fita super-VHS para posterior análise por dois avaliadores independentes. O diâmetro da artéria foi medido da interface anterior para posterior e entre a média e a adventícia. O diâmetro médio foi calculado a partir de 3 ciclos cardíacos, coincidentes com a onda R no eletrocardiograma. O fluxo sanguíneo basal foi estimado multiplicando a velocidade do registro do Doppler por π e o quadrado do raio da artéria. As Figuras 1 e 2 apresentam exemplos representativos da avaliação da função endotelial de um dos pacientes do estudo .

Análise Estatística

Baseado nos resultados de um estudo recente³², foi estimado que o tamanho de amostra de 15 indivíduos para cada grupo teria um poder de 80% para detectar uma diferença de 10% na resposta da função endotelial, para um $\alpha = 0.05$. Os dados descritivos são apresentados como média \pm DP. Após a randomização, as características demográficas, físicas e clínicas dos dois grupos foram comparadas pelo teste *t* de Student e pelo teste exato de Fisher. Os efeitos das duas intervenções sobre as variáveis contínuas foram comparados pela análise de variância de dupla entrada para medidas repetidas (ANOVA). Os dados categóricos foram analisados pelo teste do qui-quadrado.

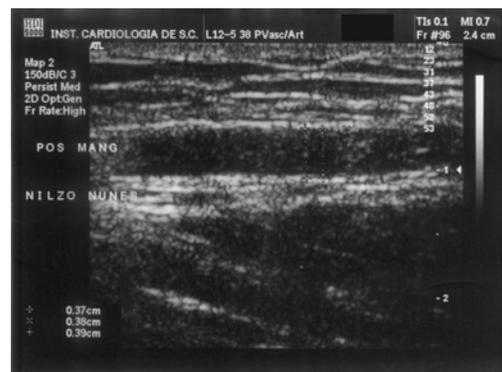
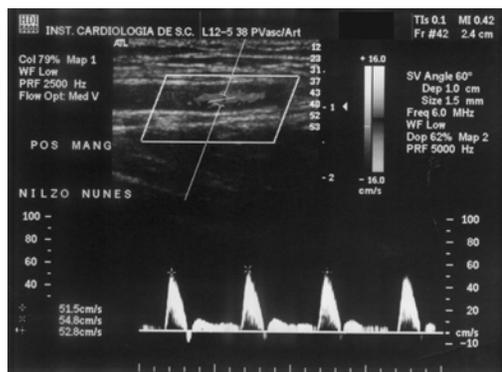
Considerações Éticas

Este projeto se enquadra na categoria II da regulamentação de pesquisa no homem no Brasil⁹⁴. De acordo com o artigo 13 da referida resolução, solicitou-se termo de consentimento assinado por escrito, desde que aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado de Santa Catarina.

VFS

DV

Pré



Pós

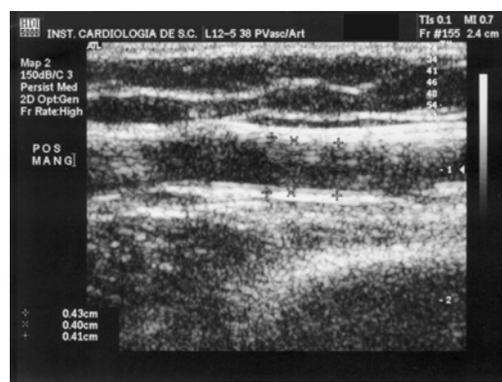
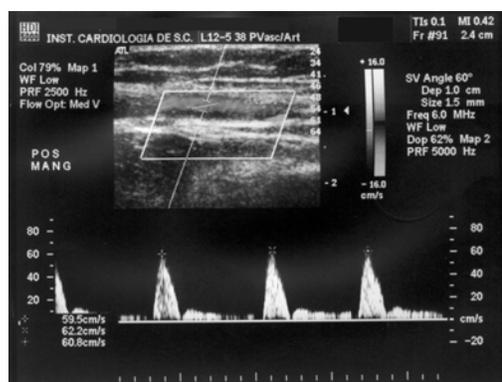
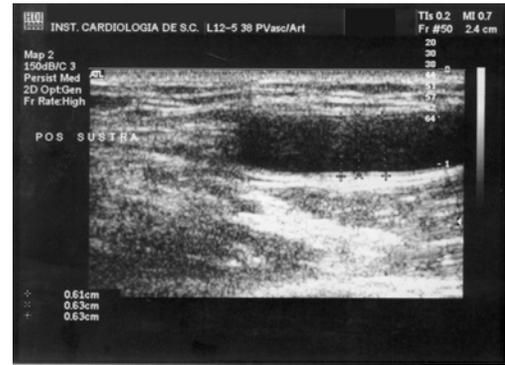
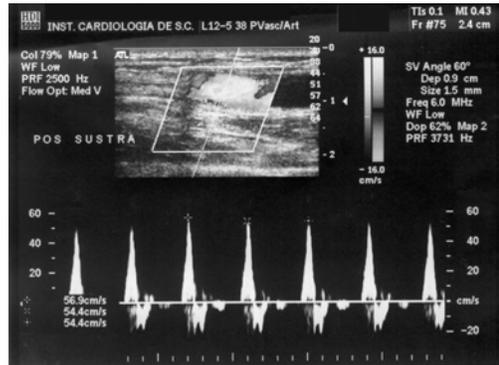


Figura 1 – Exemplo representativo do estudo da função endotelial braquial usando ultrassom de alta resolução. As medidas referem-se a resposta vasodilatadora dependente do endotélio (RVDE), em medidas da velocidade do fluxo sanguíneo (VFS) e do diâmetro do vaso (DV) em hiperemia induzida por insuflação de manguito pneumático.

VFS

DV

Pré



Pós

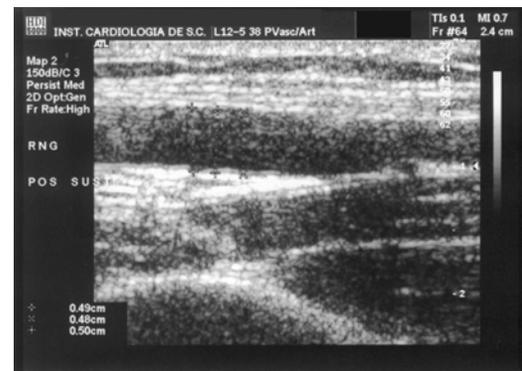
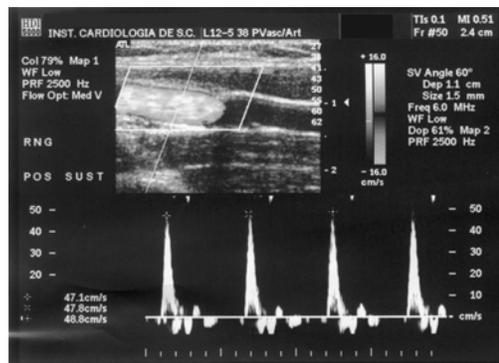


Figura 2 - Exemplo representativo de um resultado do estudo da função endotelial braquial usando ultrassom de alta resolução. As medidas referem-se a resposta vasodilatadora independente do endotélio (RVIE), em mediadas da velocidade do fluxo sanguíneo (VFS) e do diâmetro do vaso (DV) pós administração de dose única de nitrato (400µg) sublingual.

V – RESULTADOS

Foram triados um total de 102 pacientes para este estudo, dos quais 33 completaram o protocolo, 16 no grupo de exercício de alta intensidade (AI) e 17 no grupo de moderada intensidade (MI). Sessenta e nove indivíduos deixaram o estudo (22 no AI e 47 do MI) 41 após completada a avaliação inicial foram encaminhados ao serviço de Reabilitação, mas abandonaram sem iniciar o programa de exercícios, 23 pacientes não concluíram o protocolo por problemas de ordem econômica, falta de tempo ou por problemas familiares, e 5 pacientes abandonaram a pesquisa por não tolerarem o programa de exercícios 5 vezes na semana. A amostra final constituiu-se então de 33 pacientes do sexo masculino, randomizados para o treinamento em alta (n = 16) e moderada intensidade (n = 17). Conforme demonstrado na Tabela 1, após a randomização, os dois grupos apresentavam características semelhantes. Em geral, pacientes apresentavam sobrepeso, dislipidemia e apresentavam pressão arterial de repouso controlada. Além disso, boa parte dos pacientes fazia uso de medicamentos recomendados para o manejo moderno da DAC.

Programa de Treinamento

Cada um dos pacientes participou de 20 sessões de treinamento durante 4 semanas. O cumprimento das sessões em ambos os grupos foi 100%, não havendo intercorrências. Durante as sessões de treinamento, o grupo de alta intensidade manteve uma frequência cardíaca de 83 ± 2 % da máxima, enquanto o grupo de moderada intensidade manteve uma frequência de 68 ± 1 % da máxima.

Tabela 1

Caracterização dos sujeitos dos dois grupos estudados quanto a dados antropométricos, diagnóstico, uso de medicação, lípides sanguíneos e pressão arterial de repouso.

	Alta Intensidade (n = 16)	Moderada Intensidade (n = 17)	T
Idade (anos)	57,6 ± 5,8	58,4 ± 5,7	0,679
IMC (kg/m ²)	25,9 ± 3,3	28,5 ± 3,7	0,042
Tratamento (n)			
Angioplastia prévia	4	5	
Cirurgia de revascularização	2	4	
Tempo após IAM (meses)	7	9	
Medicação (n)			
Beta-bolqueadores	11	12	
Inibidores da ECA	10	13	
Antagonista de cálcio	3	4	
Estatinas	15	12	
Antiplaquetários	16	16	
Nitratos	8	6	
Diuréticos	2	0	
Colesterol Total (mg/dl)	187 ± 20	186 ± 23	0,914
Colesterol HDL (mg/dl)	34 ± 6	31 ± 5	0,233
Colesterol LDL (mg/dl)	125 ± 17	125 ± 18	0,984
Triglicérides (mg/dl)	141 ± 26	149 ± 23	0,381
PA sistólica (mmHg)	123 ± 15	130 ± 14	0,152
PA diastólica (mmHg)	83 ± 9	85 ± 9	0,611

Dados são apresentados como média ± desvio padrão ou, quando indicado, como número de pacientes (n).

Abreviaturas: IMC – Índice de massa corporal; IAM - infarto agudo do miocárdio; HDL- lipoproteína de alta densidade; LDL – lipoproteína de baixa densidade; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica

Tabela 2

Respostas cardiovasculares ao teste ergométrico e medida da função endotelial (fluxo e diâmetro) antes e depois do programa de treinamento.

	Alta intensidade n = 16			Moderada intensidade n = 17			ANOVA (p-value)		
	Antes	Após		Antes	Após		Grupo	Treino	Interação
FC _{rep}	68 ± 9	66 ± 11		64 ± 10	62 ± 9,5		0,1924	0,0176	0,4617
PAS _{rep}	123 ± 15	118 ± 8		130 ± 14	127 ± 10		0,0403	0,0383	0,6239
PAD _{rep}	83 ± 9	78 ± 8		85 ± 9	81 ± 7		0,4023	0,0012	0,6391
FC _{max}	143 ± 13	142 ± 13		142 ± 12	142 ± 11		0,9574	0,9075	0,1669
PAS _{pico}	172 ± 18	172 ± 13		188 ± 19	186 ± 16		0,0132	0,4179	0,4179
PAD _{pico}	85 ± 12	79 ± 10		87 ± 10	81 ± 7		0,3837	0,0067	0,9893
DP _{max}	24612 ± 3675	24500 ± 3210		26682 ± 3200	26437 ± 3054		0,0838	0,4472	0,7759
Diâm_MxB	0,03 ± 0,028	0,14 ± 0,068		0,01 ± 0,05	0,03 ± 0,04		0,0001	0,0000	0,0000
Fluxo_MxB	1,70 ± 1,825	8,57 ± 3,775		1,07 ± 3,19	2,21 ± 3,66		0,0013	0,0000	0,0000
Diâm_SxB	0,08 ± 0,045	0,14 ± 0,061		0,05 ± 0,05	0,07 ± 0,05		0,0042	0,0001	0,0144
Fluxo_SxB	3,14 ± 2,174	7,71 ± 3,671		2,76 ± 3,10	3,26 ± 2,81		0,0131	0,0000	0,0003
Tempo	7,45 ± 1,524	9,01 ± 1,947		7,55 ± 1,79	7,63 ± 1,68		0,2669	0,0006	0,0017

Dados são apresentados como média ± desvio padrão. **Abreviaturas:** FC_{rep} – frequência cardíaca repouso; PAS_{rep} – pressão arterial sistólica de repouso; PAD_{rep} – pressão arterial diastólica de repouso; FC_{Max} – frequência cardíaca máxima; PAS_{pico} – pressão arterial sistólica de pico; PAD_{pico} – pressão arterial diastólica de pico; DP_{max} – duplo produto máximo (FC_{max} x PAS_{pico}); MxB – manguito/ basal e SxB – sustrate basal.

Teste de esforço

A Tabela 2 apresenta os resultados dos testes de esforço realizados em ambos os grupos, antes e depois o programa de treinamento. No início do programa, os grupos apresentaram uma resposta hemodinâmica semelhante ao exercício. Depois da intervenção, os grupos apresentaram respostas hemodinâmicas diferentes ao teste de esforço. Houve aumento significativo da capacidade funcional no grupo de alta intensidade, enquanto no grupo de moderada intensidade não se observou o mesmo (Figura 3).

Estudo da função endotelial braquial

A Tabela 2 e a Figura 4 apresentam os resultados da análise da função endotelial para os dois grupos. O diâmetro arterial e o fluxo sanguíneo na condição basal foi semelhante entre os grupos e não apresentou alteração após o programa de treinamento. Após o programa de treinamento de alta intensidade, houve marcado aumento do fluxo sanguíneo braquial após hiperemia reativa, enquanto o grupo que exercitou-se em moderada intensidade não alterou a resposta vasodilatadora dependente do endotélio. Da mesma forma, após o programa de treinamento de alta intensidade, houve marcado aumento do fluxo sanguíneo braquial após a administração de nitrato, enquanto o grupo que exercitou-se em moderada intensidade não alterou a resposta vasodilatadora não dependente do endotélio (Tabela 2 e Figura 4).

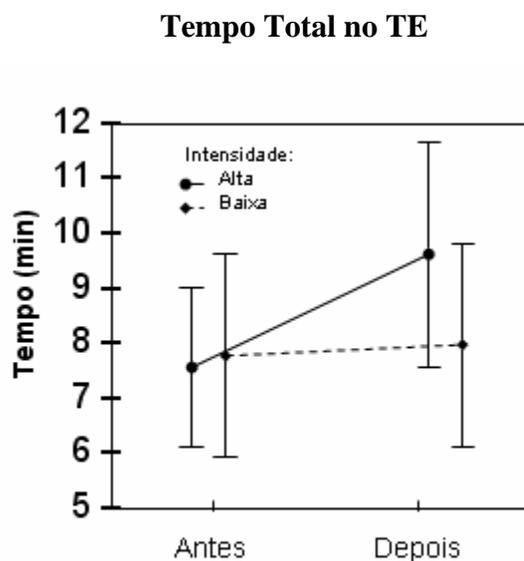


Figura 3 – Médias e desvios padrão do tempo total no teste de esforço, antes e depois dos programa de exercícios de alta e de baixa intensidade. ANOVA: efeito de grupo 0,2669; efeito de treinamento 0,0006; interação 0,0017

Fluxo sanguíneo

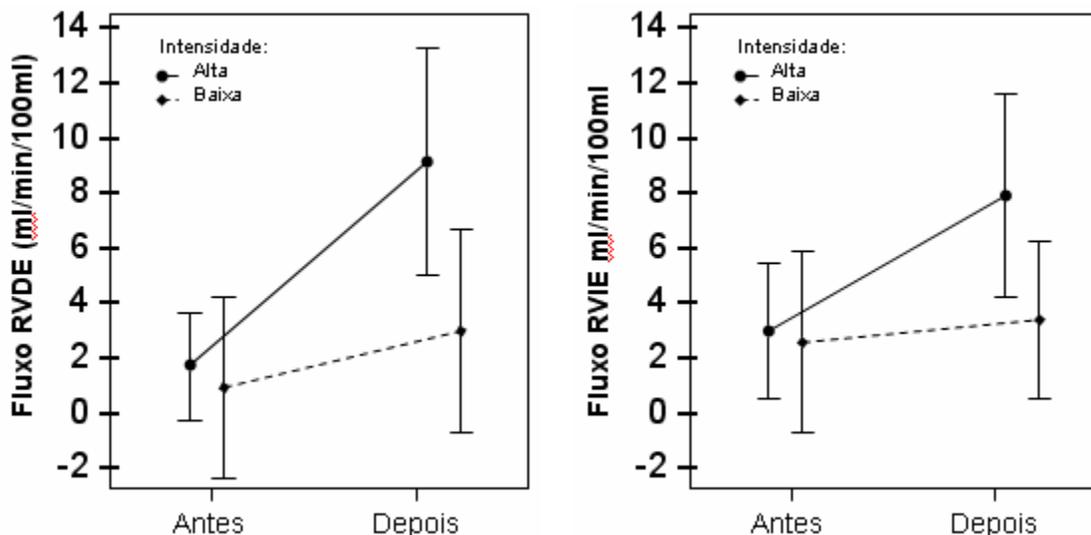


Figura 4 – Médias e desvios padrão para fluxo sanguíneo, resposta vasodilatadora dependente do endotélio RVDE (manguito – basal) e para resposta vasodilatadora independente do endotélio RVIE (nitrato – basal), antes e depois dos exercícios. ANOVA: efeito de grupo 0,2669; efeito de treinamento 0,0006; interação 0,0017

A figura 5 apresenta os coeficientes de correlação entre o aumento da capacidade funcional (delta de tempo de teste de esforço) e o aumento do fluxo braquial dependente e não dependente do endotélio, onde podemos observar que para a variação do tempo antes e depois, e do fluxo sanguíneo dependente do endotélio antes e depois, encontramos uma correlação moderada e significativa para $p < 0,05$, já para a variação independente do endotélio versus a variação do tempo esta correlação não foi significativa. Observamos também, nos dois casos uma distribuição que aparentemente segue uma tendência de linearidade positiva para a hipótese de que quanto melhor for a vasodilatação promovida pelo programa de treinamento aeróbio maior é a tolerância ao esforço.

Capacidade funcional X Fluxo sanguíneo

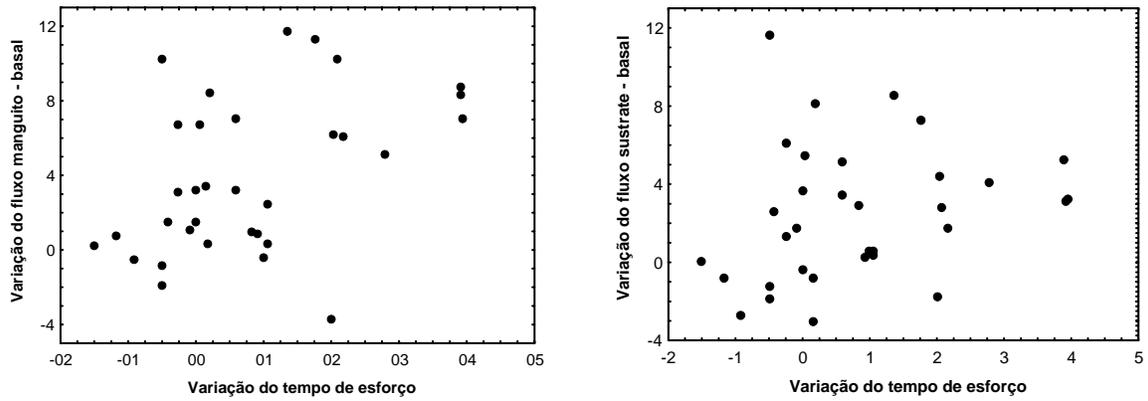


Figura 5 – Dispersão linear para os 33 pacientes. DeltaT x DeltaFluxo independente do endotélio: $r = 0,4497$ ($p = 0,0086$) DeltaT x DeltaFluxo dependente do endotélio: $r = 0,2345$ ($p = 0,1890$).

VI – DISCUSSÃO

Vários estudos têm demonstrado que programas curtos de treinamento físico aeróbio melhoram a função endotelial de indivíduos normais, assim como de pacientes com hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca e DAC^{28,68,69,75}. Em indivíduos saudáveis, programas de intensidade moderada são mais eficazes para melhorar a função endotelial do que programas de baixa ou de alta intensidade. Uma vez que pacientes com cardiopatia isquêmica parecem beneficiar-se mais de treinamento de alta intensidade³⁵, levantamos a hipótese de que este tipo de exercício poderia ter maior impacto na resposta vasodilatadora endotelial. Os resultados deste estudo demonstraram que quatro semanas de treinamento com exercícios físicos aeróbios melhoraram significativamente a resposta vasodilatadora dependente e independente do endotélio em pacientes com ambas as intensidades de exercício. Entretanto, o grupo com intensidade de 80 a 85% da frequência cardíaca máxima resultou em uma RVDE significativamente melhor que o programa de exercícios com intensidade de 65 a 70% da FC_{Max}. Quanto à resposta vasodilatadora independente do endotélio houve diferença significativa entre os grupos, sendo que o grupo de exercício aeróbio de alta intensidade obteve melhor resultado após o treinamento, quando comparado com a resposta encontrada no grupo de exercício aeróbio de moderada intensidade.

Além disso, o grupo com intensidade de 80 a 85% da FC_{Max} obteve melhora significativa na aptidão cardiorrespiratória, medida pelo tempo total do teste ergométrico, sendo que essa melhora não foi estatisticamente significativa no grupo com intensidade de 65 a 70% da FC_{Max}. Estes resultados demonstram que a intensidade é um componente importante na prescrição de exercícios nos programas de reabilitação cardíaca em pacientes após o infarto agudo do miocárdio. Além disso, os resultados também confirmam a hipótese de que o treinamento aeróbio de alta intensidade promove melhor resposta vasodilatadora endotélio dependente e independente em pacientes pós IAM, e parece indicar que essa melhora se correlaciona diretamente com a melhora da aptidão cardio-respiratória.

Vários estudos reportaram anteriormente melhora significativa da RVDE após programas de exercício físico em indivíduos hígidos^{28,29,63} e portadores de DAC^{69,71,74,80},

entretanto, não estava bem estabelecida qual era a intensidade de exercício ideal. Matsumoto et al. reportaram que a produção de ON aumenta à medida que a intensidade do exercício aumenta⁷⁷. Davies et al. reportaram que o aumento do consumo de oxigênio pelos músculos esqueléticos no exercício de alta intensidade resulta numa maior produção de radicais livres, prejudicando a biodisponibilidade de ON^{32,95}. Nesse contexto, a intensidade ideal do exercício físico seria o balanço entre a maior produção de ON, induzida pelo estresse de cisalhamento e a menor produção de espécies reativas de oxigênio^{32,66}. Goto et al reportaram que 12 semanas de exercícios físicos com intensidade moderada (50% $VO_{2máx}$) resultaram em melhora significativa da RVDE, enquanto exercícios de intensidade leve (25% $VO_{2máx}$) e intensidade alta (75% $VO_{2máx}$) não produziram melhora significativa. Esse mesmo trabalho demonstrou que o exercício de intensidade alta aumentou significativamente os marcadores séricos de estresse oxidativo, não havendo diferença significativa após o programa de exercícios leve e moderado.

Diversos outros trabalhos quantificaram a RVDE após diferentes programas de exercícios físicos em diferentes populações de pacientes^{63,65,79,80}, mas a falta de uma técnica padrão para a medida da RVDE não permite a comparação adequada entre os trabalhos⁹⁶. A resposta vasodilatadora independente do endotélio foi analisada em alguns trabalhos da literatura, mas os resultados destes trabalhos apontam que o exercício físico não produz alteração significativa na RVIE. Goto et al. não encontraram alteração significativa na RVIE em nenhum dos três grupos de intensidade de exercício (25%, 50%, 75% $VO_{2máx}$). Outros trabalhos encontraram resultados semelhantes, relatando ausência de alteração significativa na RVIE após diferentes programas de exercício físico. Hambrecht et al. não encontraram alteração significativa na RVIE após quatro semanas de exercício físico com 80% da FC_{max} , 6 dias por semana com 10 minutos diários⁶⁹. Em contraste com esses trabalhos, DiCarlo et al encontraram que o treinamento aumentou a sensibilidade coronariana à agentes farmacológicos em cães⁹⁷ e Haskell et al. encontraram que a resposta das artérias coronárias à nitroglicerina em corredores de ultradistância foi 2,2 vezes maior comparado a homens hígidos sedentários⁸⁶.

Outros estudos são necessários para se estabelecer qual a intensidade e quantidade de exercício físico que promova aumento da RVIE e qual é o mecanismo responsável por esse aumento. Numa abrangente revisão de literatura feita por Green et. al. sugeriu-se a

hipótese de que ocorra um remodelamento vascular com o treinamento prolongado, esse processo teoricamente constitui um mecanismo a longo prazo pela ação do ON para redução do estresse de cisalhamento de modo mais sustentado, essas mudanças parecem ocorrer, pelo menos em parte, no músculo liso vascular, permitindo a volta da biodisponibilidade de ON para valores pré-treinamento.⁸⁷ Nesse contexto, a intensidade do exercício físico parece ter importância nas mudanças estruturais vasculares.

O tempo total do teste ergométrico foi significativamente maior após o treinamento de 4 semanas no grupo de exercícios aeróbios de alta intensidade, mas não foi melhorado significativamente no grupo de exercícios físicos de moderada intensidade, o que demonstrou que a resposta quanto a aptidão cardiorrespiratória é aumentada a medida que a intensidade dos exercícios físicos aumenta, representando mais uma evidência de que o exercício físico aeróbio de alta intensidade pode promover benefícios superiores ao exercício físico de moderada intensidade em pacientes pós-IAM.

Em resumo, o exercício físico produz benefícios em pacientes pós-IAM e esses benefícios, ao que tudo indica parecem ser dependentes da intensidade dos exercícios. O exercício físico aeróbio de alta intensidade promoveu uma melhora significativa na RVDE, RVIE e aptidão cardiorrespiratória, estimada neste estudo pelo tempo total de esforço, enquanto o exercício físico de moderada intensidade resultou na melhora significativa apenas na RVDE.

VII – CONCLUSÕES

Sabe-se que um aspecto importante no tratamento de pacientes com DAC é a remoção de fatores de risco como o sedentarismo, obviamente neste sentido, um programa de exercícios em Reabilitação Cardíaca não só se justifica como se impõe. Um dos importantes impactos do exercício está diretamente relacionado a melhora da função endotelial. Partindo deste pressuposto, este estudo teve como objetivo verificar o efeito de exercícios sob duas diferentes intensidades (alta e moderada) sobre a resposta vasodilatadora dependente e independente do endotélio em pacientes pós IAM.

De acordo com a análise dos dados, este estudo nos permite sugerir que o exercício aeróbio de alta intensidade é mais eficaz que o de moderada intensidade na resposta vasodilatadora endotélio-dependente e independente, se mostrando ainda, mais eficaz também no que diz respeito a melhora na aptidão cardiorrespiratória, sendo esta variável valor preditivo de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lotufo PA. Epidemiologia das doenças cardíacas no Brasil: histórico, situação atual e proposta de modelo teórico. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*. 1996;6:541-547.
2. Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1993;831:1-122.
3. Yusuf S, Flather M, Pogue J, Hunt D, Varigos J, Piegas L, Avezum A, Anderson J, Keltai M, Budaj A, Fox K, Ceremuzynski L. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet*. 1998;352:507-14.
4. Piegas LS, Flather M, Pogue J, Hunt D, Varigos J, Avezum A, Anderson J, Keltai M, Budaj A, Fox K, Ceremuzynski L, Yusuf S. The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) registry in patients with unstable angina. *Am J Cardiol*. 1999;84:7M-12M.
5. Paffenbarger RS, Jr. Contributions of epidemiology to exercise science and cardiovascular health. *Med Sci Sports Exerc*. 1988;20:426-38.
6. Blair SN, Kohl HW, 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS, Jr., Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *Jama*. 1995;273:1093-8.
7. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, McLanahan SM, Kirkeeide RL, Brand RJ, Gould KL. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet*. 1990;336:129-33.
8. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Brown SE, Gould KL, Merritt TA, Sparler S, Armstrong WT, Ports TA, Kirkeeide RL, Hogeboom C, Brand RJ. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *Jama*. 1998;280:2001-7.
9. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, Grunze M, Kalberer B, Hauer K, Schlierf G, Kubler W, Schuler G. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:468-77.
10. Niebauer J, Hambrecht R, Schlierf G, Marburger C, Kalberer B, Kubler W, Schuler G. Five years of physical exercise and low fat diet: effects on progression of coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 1995;15:47-64.
11. Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: outcomes for patients with double-vessel versus single-vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs Cooperative randomized trial. Veterans Affairs ACME InvestigatorS. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1505-11.
12. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet*. 1997;350:461-8.
13. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with

- angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:70-6.
14. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj.* 2000;321:73-7.
 15. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. *Lancet.* 2000;356:9-16.
 16. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation.* 1994;89:1333-445.
 17. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:631-8.
 18. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med.* 1995;332:488-93.
 19. Boulanger CM, Tanner FC, Bea ML, Hahn AW, Werner A, Luscher TF. Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium. *Circ Res.* 1992;70:1191-7.
 20. Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis. A current assessment. *Circulation.* 1991;84:1420-5.
 21. Lerman A, Webster MW, Chesebro JH, Edwards WD, Wei CM, Fuster V, Burnett JC, Jr. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs. *Circulation.* 1993;88:2923-8.
 22. Tsao PS, Niebauer J, Buitrago R, Lin PS, Wang BY, Cooke JP, Chen YD, Reaven GM. Interaction of diabetes and hypertension on determinants of endothelial adhesiveness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:947-53.
 23. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000;407:233-41.
 24. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:833-43.
 25. Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med.* 1986;314:605-13.
 26. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, 3rd, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS, Jr., Gibbons LW. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA.* 1996;276:205-10.
 27. Harris SS, Caspersen CJ, DeFries GH, Estes EH, Jr. Physical activity counseling for healthy adults as a primary preventive intervention in the clinical setting. Report for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 1989;261:3588-98.
 28. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation.* 1999;100:1194-202.

29. Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacol Ther.* 2004;102:87-96.
30. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43:109-42.
31. DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinunno FA, Monahan KD, Tanaka H, Seals DR. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation.* 2000;102:1351-7.
32. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumi M, Nara I. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation.* 2003;108:530-5.
33. Green DJ, Cable NT, Fox C, Rankin JM, Taylor RR. Modification of forearm resistance vessels by exercise training in young men. *J Appl Physiol.* 1994;77:1829-33.
34. Taddei S, Galetta F, Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Franzoni F, Giusti C, Salvetti A. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation.* 2000;101:2896-901.
35. Hagberg JM. Physiologic adaptations to prolonged high-intensity exercise training in patients with coronary artery disease. *Med Sci Sports Exerc.* 1991;23:661-7.
36. Delp MD, McAllister RM, Laughlin MH. Exercise training alters endothelium-dependent vasoreactivity of rat abdominal aorta. *J Appl Physiol.* 1993;75:1354-63.
37. Laughlin MH, Oltman CL, Bowles DK. Exercise training-induced adaptations in the coronary circulation. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30:352-60.
38. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: dysfunction and beyond. *J Nucl Cardiol.* 2001;8:197-206.
39. Michel T, Feron O. Nitric oxide synthases: which, where, how, and why? *J Clin Invest.* 1997;100:2146-52.
40. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science.* 1973;180:1332-9.
41. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994;89:2462-78.
42. Watts K, Beye P, Siafarikas A, O'Driscoll G, Jones TW, Davis EA, Green DJ. Effects of exercise training on vascular function in obese children. *J Pediatr.* 2004;144:620-5.
43. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986;315:1046-51.
44. Seligman B, Clausell N. Disfunção endotelial no diabetes melito. *Rev Brasileira de Hipertensão.* 1999;3:288-295.
45. De Meyer GR, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997;39:325-42.

46. Davies MJ. Going from immutable to mutable atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol.* 2001;88:2F-9F.
47. 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;101:948-54.
48. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Boccuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1995;332:481-7.
49. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation.* 1997;95:1126-31.
50. Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, Sumi D, Matsui-Hirai H, Thakur NK, Egashira K, Iguchi A. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation.* 2001;104:376-9.
51. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation.* 1997;95:76-82.
52. Solzbach U, Hornig B, Jeserich M, Just H. Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients. *Circulation.* 1997;96:1513-9.
53. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, Wargovich TJ, Mudra H, Luscher TF, Klibaner MI, Haber HE, Uprichard AC, Pepine CJ, Pitt B. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation.* 1996;94:258-65.
54. Wilson SH, Simari RD, Best PJ, Peterson TE, Lerman LO, Aviram M, Nath KA, Holmes DR, Jr., Lerman A. Simvastatin preserves coronary endothelial function in hypercholesterolemia in the absence of lipid lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:122-8.
55. Holven KB, Holm T, Aukrust P, Christensen B, Kjekshus J, Andreassen AK, Gullestad L, Hagve TA, Svilaas A, Ose L, Nenseter MS. Effect of folic acid treatment on endothelium-dependent vasodilation and nitric oxide-derived end products in hyperhomocysteinemic subjects. *Am J Med.* 2001;110:536-42.
56. Prasad A, Halcox JP, Waclawiw MA, Quyyumi AA. Angiotensin type 1 receptor antagonism reverses abnormal coronary vasomotion in atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1089-95.
57. Caramori PR, Zago AJ. Endothelial dysfunction and coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 2000;75:163-82.
58. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50:397-404.
59. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation.* 2000;102:1358-63.
60. Steffen-Batey L, Nichaman MZ, Goff DC, Jr., Frankowski RF, Hanis CL, Ramsey DJ, Labarthe DR. Change in level of physical activity and risk of all-cause mortality or reinfarction: The Corpus Christi Heart Project. *Circulation.* 2000;102:2204-9.

61. Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation*. 1999;99:963-72.
62. Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, Kalberer B, Weiss C, von Hodenberg E, Schlierf G, Schuler G, Zimmermann R, Kubler W. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation*. 1997;96:2534-41.
63. Clarkson P, Montgomery HE, Mullen MJ, Donald AE, Powe AJ, Bull T, Jubb M, World M, Deanfield JE. Exercise training enhances endothelial function in young men. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1379-85.
64. Dimmeler S, Zeiher AM. Exercise and cardiovascular health: get active to "AKTivate" your endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2003;107:3118-20.
65. Edwards DG, Schofield RS, Lennon SL, Pierce GL, Nichols WW, Braith RW. Effect of exercise training on endothelial function in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2004;93:617-20.
66. Gielen S, Hambrecht R. Effects of exercise training on vascular function and myocardial perfusion. *Cardiol Clin*. 2001;19:357-68.
67. Green DJ, Walsh JH, Maiorana A, Best MJ, Taylor RR, O'Driscoll JG. Exercise-induced improvement in endothelial dysfunction is not mediated by changes in CV risk factors: pooled analysis of diverse patient populations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H2679-87.
68. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1998;98:2709-15.
69. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342:454-60.
70. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, Schuler G. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:706-13.
71. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Krankel N, Shu Y, Baither Y, Gielen S, Thiele H, Gummert JF, Mohr FW, Schuler G. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2003;107:3152-8.
72. Hayward R, Ruangthai R, Karnilaw P, Chicco A, Strange R, McCarty H, Westerlind KC. Attenuation of homocysteine-induced endothelial dysfunction by exercise training. *Pathophysiology*. 2003;9:207-214.
73. Henderson KK, Turk JR, Rush JW, Laughlin MH. Endothelial function in coronary arterioles from pigs with early-stage coronary disease induced by high-fat, high-cholesterol diet: effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2004;97:1159-68.
74. Hosokawa S, Hiasa Y, Takahashi T, Itoh S. Effect of regular exercise on coronary endothelial function in patients with recent myocardial infarction. *Circ J*. 2003;67:221-4.
75. Linke A, Schoene N, Gielen S, Hofer J, Erbs S, Schuler G, Hambrecht R. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:392-7.

76. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, Dembo L, Stanton K, Goodman C, Taylor R, Green D. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:860-6.
77. Matsumoto A, Hirata Y, Momomura S, Fujita H, Yao A, Sata M, Serizawa T. Increased nitric oxide production during exercise. *Lancet*. 1994;343:849-50.
78. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:127-32.
79. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 2000;102:1270-5.
80. Walsh JH, Bilsborough W, Maiorana A, Best M, O'Driscoll GJ, Taylor RR, Green DJ. Exercise training improves conduit vessel function in patients with coronary artery disease. *J Appl Physiol*. 2003;95:20-5.
81. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, Lam CW, Metreweli C, Celermajer DS. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation*. 2004;109:1981-6.
82. Yang AL, Jen CJ, Chen HI. Effects of high-cholesterol diet and parallel exercise training on the vascular function of rabbit aortas: a time course study. *J Appl Physiol*. 2003;95:1194-200.
83. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *Faseb J*. 1989;3:2007-18.
84. Sherman DL. Exercise and endothelial function. *Coron Artery Dis*. 2000;11:117-22.
85. Rozanski A, Qureshi E, Bauman M, Reed G, Pillar G, Diamond GA. Peripheral arterial responses to treadmill exercise among healthy subjects and atherosclerotic patients. *Circulation*. 2001;103:2084-9.
86. Haskell WL, Sims C, Myll J, Bortz WM, St Goar FG, Alderman EL. Coronary artery size and dilating capacity in ultradistance runners. *Circulation*. 1993;87:1076-82.
87. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol*. 2004;561:1-25.
88. Ekelund LG, Haskell WL, Johnson JL, Whaley FS, Criqui MH, Sheps DS. Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men. The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *N Engl J Med*. 1988;319:1379-84.
89. Belardinelli R, Georgiou D, Ginzton L, Cianci G, Purcaro A. Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 1998;97:553-61.
90. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Niebauer J, Hauer K, Neumann J, Hoberg E, Drinkmann A, Bacher F, Grunze M, et al. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation*. 1992;86:1-11.
91. Gwartz PA, Stone HL. Coronary vascular response to adrenergic stimulation in exercise-conditioned dogs. *J Appl Physiol*. 1984;57:315-20.
92. Ellestad MH, Allen W, Wan MC, Kemp GL. Maximal treadmill stress testing for cardiovascular evaluation. *Circulation*. 1969;39:517-22.

93. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340:1111-5.
94. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 01/88. Normas de pesquisa em saúde. In; Diário Oficial da União de 14 de junho:10713-10719.
95. Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun*. 1982;107:1198-205.
96. Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, de Koning EJ. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J*. 2005;26:363-8.
97. DiCarlo SE, Blair RW, Bishop VS, Stone HL. Daily exercise enhances coronary resistance vessel sensitivity to pharmacological activation. *J Appl Physiol*. 1989;66:421-8.

ANEXO I

INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DE SANTA CATARINA - INCA/SC CONSENTIMENTO INDIVIDUAL INFORMADO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Convidamos o (a) Sr. (a) _____ a participar como sujeito de um estudo prospectivo randomizado controlado que tem como objetivo geral verificar os efeitos de um programa de exercícios de diferentes intensidades (alta e moderada) sobre a resposta vasodilatadora dependente e independente do endotélio. Serão escolhidos de forma aleatória dois grupos de pacientes encaminhados ao programa de reabilitação cardíaca do INCA/SC, de forma que a metade receberá uma prescrição de exercícios com intensidade moderada e a outra metade receberá prescrição de exercícios considerada de alta intensidade. Esta prescrição diferenciada não alterará a rotina preestabelecida pela equipe médica e dos profissionais de Educação Física responsáveis. Rotina esta que consiste em 5 sessões semanais de exercícios aeróbios com duração de 45 minutos seguidos de mais 15 minutos de exercícios de alongamento muscular. Os dois grupos serão avaliados pré-participação e pós 4 semanas de programa de Reabilitação Cardíaca, por meio de teste de esforço em esteira ergométrica e estudo da função endotelial por ecografia braquial.

A permanência neste protocolo será de 4 semanas, mas isso não implicará na retirada do paciente do programa de reabilitação cardíaca após este período. A alta do paciente respeitará a orientação inicial enviada pelo seu médico assistente. Os resultados benéficos esperados, para os pacientes submetidos a este protocolo, baseiam-se na melhora da resposta vasodilatadora dependente e independente do endotélio, além dos demais benefícios do exercício para esta população já largamente descrito como: melhora no perfil lipídico, melhora na aptidão cardiorrespiratória e etc.

A confidencialidade dos dados, nos quais o sujeito é identificado, será mantida.

As terapias serão postas à disposição, de forma gratuita, para os tipos específicos de danos relacionados à pesquisa.

O presente indivíduo está livre para se recusar em participar e livre para abandonar a pesquisa em qualquer momento sem qualquer penalidade ou perda de benefícios dos quais tem direito.

De livre acordo com os termos acima descritos, concordo em participar como sujeito da presente pesquisa.

NOME COMPLETO

ASSINATURA

São José, ____ de _____ de 200__.

ANEXO II

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

CÓDIGO DA RANDOMIZAÇÃO:

I – CARACTERIZAÇÃO (BASELINE)

NOME:.....

MEDICAÇÃO:.....

.....

IAM () ATC () STENT () BYPASS ()

IDADE		PAS		HDL	
PESO		PAD		LDL	
ESTATURA		CT		TRIGL	

II – ESTUDO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL

DATA:

DADOS COLETA PRÉ – DIÂMETRO

	1-cm	2-cm	3-cm	MÉDIA	ALTERAÇÕES (%)
BASAL					
PÓS MANGUITO					
PÓS SUSTRATE					

DADOS COLETA PRÉ - FLUXO

	1-cm/s	2-cm/s	3-cm/s	MÉDIA	ALTERAÇÕES (%)
BASAL					
PÓS MANGUITO					
PÓS SUSTRATE					
FLUXO INICIAL					

DATA:

DADOS COLETA PÓS – DIÂMETRO

	1-cm	2-cm	3-cm	MÉDIA	ALTERAÇÕES (%)
BASAL					
PÓS MANGUITO					
PÓS SUSTRATE					

DADOS COLETA PÓS - FLUXO

	1-cm/s	2-cm/s	3-cm/s	MÉDIA	ALTERAÇÕES (%)
BASAL					
PÓS MANGUITO					
PÓS SUSTRATE					
FLUXO INICIAL					

III – DADOS DO TESTE ERGOMÉTRICO

DATA:

DADOS PRÉ

PROTOCOLO	
TEMPO TOTAL	
FC REPOUSO	
PA REPOUSO	
FC MÁXIMA	
PA MÁXIMA	

DATA:

DADOS PÓS

PROTOCOLO	
TEMPO TOTAL	
FC REPOUSO	
PA REPOUSO	
FC MÁXIMA	
PA MÁXIMA	

OBS.:

.....
.....
.....

ANEXO III

ROTINA DE ATENDIMENTO DOS PACIENTES DO PROJETO DE FUNÇÃO ENDOTELIAL

1. O paciente deve chegar do médico já randomizado e ter feito TE e a avaliação da função endotelial através de Eco Braquial.
2. No primeiro dia de atendimento, o paciente deverá receber as devidas orientações a respeito do programa de reabilitação cardíaca e realizar a primeira sessão de exercícios com carga adaptativa.
3. Depois da adaptação (que é relativa), o paciente deverá atingir a zona alvo de intensidade e o protocolo estará iniciando.
4. Durante as sessões de RC devemos observar a FC e anotá-la a cada 5 min, e observar a manutenção do paciente na zona alvo e quaisquer intercorrências como por ex.:, o fato do paciente não ter tomado a medicação do dia, paciente gripado e etc. Estes fatos deverão ser anotados no verso da ficha.
5. Na última semana a reavaliação do paciente deverá ser agendada, e no dia seguinte ou até num período de três dias depois da última sessão, o paciente deverá ser conduzido à reavaliação por TE e Eco Braquial (Dr. Artur e Dr. José Antônio respectivamente).

INTRODUCTION

Cardiovascular diseases are responsible for about 300.000 deaths in Brazil each year, and still, incidence of acute myocardium infarct (AMI) sums up from 300.000 to 350.000 casualties annually, as a result of coronary artery disease (CAD), which is the greatest outcome in terms of public health¹. In Brazil, intervention procedures are frequent used, whereas cardiac rehabilitation, which is an essential issue in heart diseases, lacks interest²⁻⁴.

Recently, many epidemiological studies have suggested an inverse correlation between physical fitness and the regularity of coronary arterial disease manifestations^{5,6}. In this context, life style impact is highlighted when including physical exercises in the treatment of coronary artery disease (CAD) as a possible cause to the illness regression⁷⁻¹⁰. On the other hand, many other studies based on patients with stable disease, evidenced that, interventionist myocardium revascularization procedures have a different impact in a exclusively clinical treatment¹¹⁻¹⁵.

Coronary atherosclerosis is an acute multifactor disease, however its pathogenesis has not been fully elucidated. It is known that risk factors for CAD, specially the ones classified as unstable, as dyslipidemia, smoking, arterial hypertension and sedentary life are severely contested¹⁶.

The term endothelial dysfunction is used to mean an endothelium-dependent vasodilation impairment, but is associated with a trend of plaque adhesion, proliferation of smooth muscle cells, white blood cells adhesion and consequently a progression to atherosclerosis.¹⁷

Clinical essays demonstrate that risk factors for arterial diseases may provoke a great number of harmful changes to vascular biology^{18,19}, including the decrease of nitric oxide (NO) bioavailability, increase of oxygen free radical formation, and the increase of endotheline-1 activity, which are all called endothelial dysfunctions. This changes may result in an impaired vasodilation capacity¹⁹⁻²². In addition, endothelial dysfunction has been regarded as an early manifestation of atherosclerosis²³, as it has been detected before structural vascular changes²⁴.

Studies associated with physical exercises and health have contribute to understand the influence of sedentary life habits for the incidence of cardiovascular diseases^{8,25,26}. For

this reason, non pharmacological interventions like physical exercises are recommended for the prevention of primary and secondary cardiovascular diseases and, in special for CAD²⁷. However, anti-atherogenic mechanisms released by physical exercises are not yet completely understood. It is possible to affirm that in CAD patients physical exercises seem to improve endothelium-dependent vasorelaxation in coronaries, and endothelium dysfunction may be involved significantly in atherosclerosis development, and even contribute for the increase of cardio and cerebral vascular diseases risks²⁸. Other evidences suggest that interventions that reduce mortality and morbidity are also associated with the augmentation of endothelial function²⁹.

Endothelial dysfunction is not linked with only genetic factors; environmental aspects as smoking, obesity and sedentary life may contribute for dysfunctions influencing the development of cardio-circulatory diseases. Endothelium is the primary target and the mediator for cardiovascular diseases, because of its strategic anatomic position, interfacing with blood circulation, and a vascular smooth muscle,³⁰.

Some studies have already reported that high-intensity aerobic exercises benefit patients with CAD³¹. Whereas, there is no evidence that this type of intensity has better impact than others over endothelium function, there is also no evidence, if this mechanism is responsible for enhanced benefits. The effects of regular physical exercises over endothelium function have been shown in experiments with animals and young healthy man^{28,32-35}. There are still few studies regarding to coronary diseases in patients who underwent a cardiac rehabilitation program, and the most important unknown fact is, which intensity of exercise may be considered as a critical factor and which is the proper intensity^{34,36}.

Benefits produced by the exercise found in the literature are not yet well established, however many studies have highlighted the role that endothelial function plays as a CAD shield.

There are a range of works in the literature about the impact of physical exercises training over the endothelial function, that involve different training programs in dissimilar populations, from healthy subjects to subjects with risk factors to CAD, and subjects with manifested CAD, however, no work has analyzed the impact of aerobic training with different intensities over endothelial function of ongoing CAD patients.

In a cohort of 41 post acute myocardium infarct patients that underwent percutaneous transluminal coronary angioplasty, two groups were divided, one for regular physical exercise, three times a week, and other without exercises. Hosokama S. et al showed that after six months, the mean vasoconstrictive response for the highest dose of acetylcholine among individuals that practiced regular exercises was soothed in comparison to early response. Coronary arterial constriction was reduced in 37%, indicating that exercises has benefic effects over coronary artery endothelium³⁷.

Based upon those results, other studies investigated the impact of prescribed physical exercises regarding relative workload over endothelial function. In one of those studies Edwards et al ascertained that 12 weeks of physical training, during three times of 40 to 50 minutes, with gradual increased intensity of 70 to 85% from maximal HR, leads to an improvement of endothelial function measured by the dilatation of flow-mediated brachial artery ($7.9\% \pm 2.2$ at the onset vs $11.1\% \pm 3.1$ after 12 weeks) in patients with CAD³⁸. Similarly, Walsh et al found significant augmentation in a randomized study of flow-mediated vasodilation in brachial arteries of CAD patients, that underwent aerobic physical training plus resistance exercise of inferior limbs, during 8 weeks without resulting in a significant independent-endothelium vasodilation response³⁹.

Hambrecht R. et al. in another important study with 17 trained and 18 control patients that were referred to myocardium revascularization surgery, found that 4 weeks of aerobic exercises have augmented endothelial function of internal mammary artery in patients with CAD. Vasodilation and the mean peak flow velocity of this artery in response to acetylcholine have significantly increased with aerobic exercise training. Besides, flow-dependent vasodilation and the induced-adenosine of this artery were marked improved after training. These *in vivo* results were confirmed by *in vitro* experiments. Rings of the left internal mammary artery were removed during myocardium revascularization surgery, and in trained patients showed a better vasorelaxation of acetylcholine response⁴⁰. Such studies imply that physical exercises on CAD patients yield good effects, but molecular mechanisms by which such benefits are established are not yet completely elucidated. Recent studies suggest that physical exercises may reduce atherosclerosis progression and the risk of recurrent events, by means of muscular tonus and endothelial function augmentation^{28,41,42,43,44,45,46,47,32, 35,48}.

High-intensity physical exercise is referred by several studies showing benefits to patients with CAD. Hambrecht et al demonstrated that high levels of physical exercises per year increase oxygen intake, whereas in the group control it decreases, and for aimed benefits it is necessary 1400Kcal of physical exercises per week. His study demonstrated that patients that spent around 2200 Kcal/week may have a regression of atherosclerosis lesions⁹. Marchionni et. al showed that 8 weeks of physical exercises in post acute myocardium infarct patients with the intensity of 70% to 85% from maximal heart rate have improved life quality and tolerance to exercise in all ages independent of the program, performed at home or at the hospital. Hagberg demonstrated that a 1 year training with high-intensity (70-90% VO_{2max}) 5 times a week, during 1 hour in patients with CAD has improved myocardium oxygen intake, and increased left ventricular function, besides there was enhancement to glucose tolerance in the sensibility to insulin and in lipid profile³¹.

Hambrecht, in another work, demonstrated by angiographies that aerobic physical exercise improved endothelial function and coronary blood flow associated with coronary atherosclerosis, which are caused by possible recruitment of collateral vessels and possible increase of blood flow in myocardium ischemic areas. In this study, 10 patients were submitted to physical exercises program and 9 were group control. The exercise program consisted in 10 minute-supervised sessions, 6 days a week, during 4 weeks, with an intensity of 80% maximal HR. Findings reveled a reduction of 54% from paradoxical vasoconstriction of coronary arteries in response to acetylcholine infusion in the exercise group in comparison to the control one. Physical exercise also resulted in a better coronary flow reserve and coronary flow-dependent vasodilation ($p<0,01$), compared to no changes in the control group. Such results showed an improvement in endothelial function with aerobic physical exercises in patients with CAD and documented endothelial dysfunction⁴⁹. On the other hand, another study evidenced that exercise, even moderate, in 60% from VO_{2max} , may increase in 30% the myocardium perfusion with thallium in CAD patients. The coronary angiography has also showed a substantial collateral circulation increase, which partly explain the improvement of myocardium perfusion⁵⁰. An ischemic myocardium decrease was reported by other study in patients with progression of stenotic lesions, suggesting by means of conventional angiography that collateral circulation may be partly responsible for the increase of myocardium perfusion⁵¹.

In spite of evidences showing high-intensity physical exercises, which convey benefits to patients with CAD, it is still unknown if this benefits are due to changes in endothelial function. In this context, in an important work, Goto et al compared the effects of different physical exercises intensities over endothelial function, in which 26 healthy men with sedentary life were randomly divided in 3 groups with different physical exercise intensities for 12 weeks. They found that in mild-intensity (25% VO_{2max}) and high-intensity (75% VO_{2max}) exercise groups, there were no significant improvement in endothelium-dependent vasodilation in response to acetylcholine infusion. However, in the group that trained moderate-intensity (50% VO_{2max}), there was a significant vasodilation augmentation in response to acetylcholine. This vasodilation augmentation was eliminated in the presence of NO synthase inhibitor, suggesting that moderate-intensity physical exercise promotes a greater release of NO by the improved activity of endothelial NO synthase³³.

In the literature it has being made clear, that aerobic physical exercise may improve endothelial function of apparently healthy patients as much as to arterial hypertensive or cardiac deficient or CAD patient, but it is not clear if physical exercise *per se*, may promote this same effects, and yet, if there is a relative workload for ideal aerobic exercise so to optimize the prescription of exercises for patients with coronary disease in clinical treatment.

AIM

To test the hypothesis that high-intensity aerobic exercise rather than moderate-intensity aerobic training, improves endothelial function in patients with CAD.

PATIENTS AND METHOD

Patients

Male patients with confirmed CAD, who had previous history of acute myocardium infarct in the last 12 months, and were referred to Cardiac Rehabilitation Program, were recruited. The exclusion criteria were the following: patients that could not suspend drugs with known effect over endothelium factors which had related reasons to their clinical condition; patients who were taking angiotensin-converting-enzyme; and calcium channel-

blocking and nitrates drugs; history of angioplasty or myocardium revascularization surgery in the last 6 months; patients with heart failure, diabetes mellitus; chronic obstructive pulmonary disease; blood pressure high levels (systolic arterial pressure greater than \geq 160mmHg and diastolic arterial pressure greater than \geq 95mmHg); smoking story in the last 6 months or enrolled in exercise programs in the last year. All participants were informed about the aims of the study and about possible risks and discomforts involved during the experiment. All subjects gave written, informed consent. The research protocol was approved by the Ethics and Research Committee of Universidade do Estado de Santa Catarina.

Protocol

Patients performed treadmill exercise test and endothelium function assessment before and after 4 weeks. The study subjects were submitted to a cardiac rehabilitation program (CRP) at Instituto de Cardiologia in the hospital (Hospital Regional de São José – SC) during 4 weeks. Such period is considered a sufficient time for changes in the endothelium^{49,52,53}. After treadmill exercise test (TET) limited by fatigue, participants were supervised based upon individual exercise prescription, and randomized by a high or moderate intensity exercise program in bicycle-ergometers. For high-intensity program, patients performed exercises in a corresponding heart rate from 80 to 85% of maximal achieved HR during treadmill exercise test, while moderate-frequency program was performed in heart rate corresponding from 65 to 70 % of maximal HR.⁹⁰ In both programs, patients performed exercises 5 times a week, in 45-minute-sessions followed by a 15-minute muscular stretching exercises. Researchers supervised all exercise sessions and heart rate was taken during training by a HR measurement device. During the period of study, patients were under the same dosage of drugs.

Treadmill exercise test

Only one professional supervised the treadmill exercise test, while patients were in treadmill with a computerized system ErgoPC 13 of Micromed. The chosen protocol was

Ellestad, classified by multiple and graded loads, which indicated diagnostic tests and functional assessment. This protocol is composed by 6 stages, beginning with 1,7 MPH velocity and 10% inclination during 3 min, with a posterior increasing of load in an order of 2 METS per stage finishing in 6,0 MPH velocity and 15% inclination, at the end summing to 1.654 meters of total performed distance, 15 min of total accumulated time and 17 METS in maximal stress ⁵⁴.

Study of Endothelium-Brachial Function

The assessment of endothelium-brachial function was performed according to the method described by Celermajer et al ⁵⁵. Patients stopped taking medications of known effect over endothelial function, as described in exclusion criteria, 48 hours prior to procedures. Patients were advised not to intake alcohol beverages nor practice exercises 24 hours in prior to assessment. The same researcher performed data collection in the morning, using high-resolution ultrasound (Advanced Technology Laboratories – Philipis Medical Systems, model HDI 5000cv, Bothell – WA, EUA), with a wide band transducer L12-5 MHz Linear array. Brachial artery was used for analysis of endothelial function 7 cm above the elbow after 10 minutes at rest in supine position. A pneumatic cuff placed on the forearm and inflated to 250 mmHg for 5 minutes producing a distal limb ischemia induced reactive hyperemia. The artery was evaluated before cuff inflation (basal) and 30 seconds before, and 60 seconds after cuff deflation, so to measure endothelium-dependent dilation. After a 15-minute rest a single 400µg sublingual dose of nitrate (proprilnitrate/sustrate^R produced by Bristol-Myers Squibb) was given, and the artery was measured again after 3 minutes so to evaluate endothelium-independent dilation.

The exam was recorded by Doppler signal at a 60° angle medially from the vessel wall. The reports from arterial diameter were recorded in super-VHS tape, and were afterward analyzed by two independent observers. The artery diameter was measured from the anterior to the posterior interface, and between media and adventicia. The mean diameter was calculated from 3 cardiac cycles, which overlapped with R-wave on the electrocardiogram. The alterations found in the diameter were considered by percent relative changes seen during the first scanning (basal) through the following equation:

$[(\text{post cuff deflating diameter} - \text{diameter at rest}) / \text{diameter at rest}] \times 100\%$. Basal blood flow was estimated by Doppler speed report by π and chi-square of the artery radius. Flow alterations (reaction and Hyperemia) were calculated by the following formula: $[(\text{post cuff deflating diameter} - \text{diameter at rest}) / \text{diameter at rest}] \times 100\%$. Figures 1 and 2 show examples of endothelial function representative assessment of a patient from the study group.

Statistical analyses

Based upon a recent study (Goto), it was estimated that a sample size of 15 individuals for each group, would have 80% effect to detect a 10% difference in endothelial function responses for one $\alpha = 0.05$. Therefore our study had two randomized groups (one of 16 and other 17) of analysis. Descriptive data were presented in a mean \pm SD. After the randomization, demographic, physical and clinical features from both groups were compared by Student *t* test and by Fisher exacts test. The effects of both interventions over continuum variables were compared by ANOVA. The featured data were analyzed by chi-square test.

Ethics Consideration

This study is considered category II of the regulation on human research in Brazil ⁵⁶. According to article 13 from the referred resolution mentioned above, a written consent was required, signed, and approved by the Research Ethics Commission of Universidade do Estado de Santa Catarina.

RESULTS

From total of 102 patients sorted for this study, 33 completed the protocol, 16 in the high-intensity exercise group (AI) and 17 in the moderate-intensity group (MI). After complete initial assessment 69 patients withdrew from the study (22 from AI and 47 from MI) 41 were referred to rehabilitation service, but withdrew without beginning exercises

program, 23 patients did not concluded the protocol due to lack of time, and family or financial problems. Final sample amount to 33 male patients, randomly trained on high-intensity (n = 16) and moderate-intensity (n = 17) exercise program. Both groups presented similar features after the randomization, as shown in Table 1. In general, patients were overweight and dyslipidemic, presenting with controlled arterial pressure. Besides, most of patients were under recommended drugs for CAD treatment.

Training Program

Each participant subject of this study has attended 20 training sessions during 4 weeks. Both groups have accomplished 100% of the training program without interurrences. During training sessions, the high-intensity exercise group kept a heart rate of $82,7 \pm 1,9$ % from the maximal, whereas the moderate-intensity exercise group kept a rate of $68,3 \pm 1,1$ % from the maximal.

Treadmill exercise test

At the beginning of the program both groups presented similar hemodynamic response to exercises. After intervention, hemodynamic responses were also similar to exercise. Table 2 shows treadmill exercise test results performed by both groups before and after training program. There was a significant increase of functional capacity in the high-intensity group, while the moderate-intensity group did not increase its functional capacity (Figure 3).

Study of endothelium-brachial function

Findings show arterial diameter and blood flow in basal conditions was similar in both groups, and did not present alterations after the training program as shown in Table 2 and in Figure 4, which present endothelium function analysis results for both groups. Results demonstrated that after a high-intensity training program there was a marked increase of brachial blood flow following reactive hyperaemia, whereas in the moderate-

intensity group response to endothelium-dependent vasodilation did not alter. In the same way, after high-intensity training program there was a marked increase of brachial blood flow following nitrate intake, while the group that carried out moderate-intensity exercises did not alter response to endothelium-independent vasodilation. (Table 2 and Figure 4).

As shown in Figure 5 the correlation ratio on the increasing functional capacity (treadmill exercise test delta of time) and on the increasing brachial flow-dependent and endothelium-non-dependent demonstrated time variation before and after endothelium-dependent blood flow with a significant and modest correlation $p < 0,05$ and, for an independent variation of endothelium in comparison to time variation there is no significant variation. It is also observed that in both cases there is an apparent distribution following a trend to positive linearity for the hypothesis: better is the vasodilation promoted by the aerobic training program, bigger is the tolerance to exercise.

DISCUSSION

Many studies have shown that short period aerobic physical training programs improve endothelial function in normal individuals, as much as in hypertensive patients, with heart failure or CAD^{28,43,48,49}. Programs of moderate-intensity are more effective in healthy individuals, improving their endothelial function rather than in low or high-intensity programs. Once patients with ischemic heart disease seem to benefit more from high-intensity training programs³¹, we rose the hypothesis that this type of exercise may have better impact in endothelial vasodilation response.

This study results demonstrated that four weeks of training with aerobic physical exercises improve significantly dependent and independent endothelial vasodilation responses in patients from both exercises intensities. However, the group of 80 to 85% intensity of maximal heart rate resulted in a EDVR significant augmentation than the exercise program of 65 to 70% hate from HR_{Max} . Regarding to endothelium-independent vasodilation response, there was a significant difference between both groups. The high-intensity aerobic exercise group attained better results after training, when compared with responses found in moderate-intensity aerobic exercise group. Besides, the group with intensity from 80 to 85% from HR_{Max} attained a significant augmentation in cardio-

respiratory fitness when measured by treadmill exercise test total time, whereas this augmentation was not statistically significant in the group with 65 to 70% intensity from HR_{Max} .

These findings showed that intensity is an important component in the prescription of cardiac rehabilitation exercise program for patients who had acute myocardium infarct.

In addition, findings also respond to the hypothesis that high-intensity aerobic training promote better endothelium-dependent and independent vasodilation response in patients after MI, and are likely to indicate a direct correlated augmentation with cardio-respiratory fitness enhancement. Many studies have previously reported a significant augmentation of EDVR in healthy patients submitted to physical exercises programs^{28,29,57} as well as to patients with CAD^{37,39,40,49}. Although, the ideal exercise intensity was not established so far. Matsumoto et al. reported that NO production increases in proportion to the increase of the exercise intensity⁵⁸. Davies et al. accounted an increase in oxygen uptake that occurs in skeletal muscle in high-intensity exercise, resulting in bigger production of free radicals, therefore being hazardous to NO bioavailability^{33,59}. In this context, an ideal intensity of physical exercises would account for a balanced production of NO, induced by shear stress, and a smaller production of reactive species of oxygen^{33,60}. Goto et al. alleged that 12 weeks of physical exercises with moderate-intensity (50% VO_{2max}) resulted in a significant EDVR augmentation, whereas mild-intensity (25% VO_{2max}) and high-intensity exercises (75% VO_{2max}) did not produced significant augmentation. However, the same work demonstrated that high-intensity exercises increased serum markers of oxidative stress significantly, showing no noteworthy differences after mild and moderate exercise programs.

Many other authors have quantified EDVR after diverse physical exercises in different populations of patients^{38,39,47,57}, but the lack of a standard pattern of EDVR measurement did not allocate an adequate comparison among the studies⁹⁶.

Many works in literature analyzed endothelium-independent vasodilation response, but their findings suggested that physical exercises do not produce important alterations in EDVR. Goto et al. did not find significant alterations in EDVR in none of the three exercise intensity groups (25%, 50%, 75% VO_{2max}). Other authors found similar results, reporting the lack of significant alterations in EDVR after different physical exercises programs with

80% of HR_{max} , for 10 minutes daily, 6 days a week⁴⁹. On the other hand, DiCarlo found that training augmented coronary sensibility to pharmacological agents in canines⁶¹ and Haskell et al. demonstrated coronary response to nitroglycerine in ultra distance runners 2.2 times bigger when compared to sedentary life healthy men ($p=0,002$)⁴².

Further studies are recommended so to establish which is the intensity and quantity of physical exercises that promote EIVR augmentation, and which is the responsible mechanism for the augment. In a wide literature revision carried out by Green et. al. a hypothesis was placed that a vascular remodeling may occur with a prolonged training, and that this process theatrically may constitute a mechanism, which in a long run reduce shear stress by NO action in a more sustainable way. Such changes are likely to occur, partly in vascular smooth muscle allowing the returning of NO bioavailability to pre established values⁶². In such a framework, the physical exercise intensity seems to have important role in vascular structural changes.

Treadmill exercise test total time was significantly bigger in 4 weeks training in the high-intensity aerobic exercise group, but did not improved considerably in the moderate-intensity physical exercise group, which demonstrated that response regarding cardio-respiratory fitness improves in proportion to the increase of physical exercise intensity. Such response evidenced that aerobic physical exercises of high-intensity may promote better benefits than moderate-intensity physical exercises in patients post MI.

To sum up, physical exercises benefits produced in post MI patients seem to be intensity-depended. High-intensity aerobic physical exercises promoted a significant improvement EDVR, EIVR and in cardio-respiratory fitness estimated by this study by treadmill exercise test total time, whereas moderate-intensity physical exercises resulted in a significant augmentation only of EDVR.

CONCLUSIONS

It is known that important aspects in the treatment of CAD patients is the decrease of risk factors as sedentary life and others. Obviously in this sense, a cardiac rehabilitation program is not only justified but also imposed. One of the important impacts of exercises is closely related with the improvement of endothelial function. Having it in mind, this study

aimed to verify the effects of exercises based upon two different intensities (high and moderate) over endothelial dependent and independent vasodilation response to these both exercise intensities in patients who previously had MI.

According to data analyzed throughout this study, we are able to suggest that aerobic exercise of high-intensity showed to be more efficient than moderate-intensity exercises in endothelium dependent and independent vasodilation response, also being more effective regarding to cardio-respiratory fitness augmentation., therefore, we may consider this variable of a predictive value to health.

Table 1

Investigation groups and anthropometrical data for diagnose, medication intake, blood lipid and arterial pressure at rest.

	High intensity (n = 16)	Moderate Intensity (n = 17)	t
Age (years)	57,6 ± 5,8	58,4 ± 5,7	0,679
BMI (kg/m ²)	25,9 ± 3,3	28,5 ± 3,7	0,042
Treatment (n)			
Previous Angioplasty	4	5	
Revascularization Surgery	2	4	
Time after MI (months)	7	9	
Medication (n)			
Beta-blockers	11	12	
ACE inhibitors	10	13	
Calcium antagonist	3	4	
statines	15	12	
Antiplateque	16	16	
Nitrates	8	6	
Diuretics	2	0	
Total cholesterol (mg/dl)	187 ± 20	186 ± 23	0,914
HDL cholesterol(mg/dl)	34 ± 6	31 ± 5	0,233
LDL cholesterol(mg/dl)	125 ± 17	125 ± 18	0,984
Triglycerides (mg/dl)	141 ± 26	149 ± 23	0,381
S BP (mmHg)	123 ± 15	130 ± 14	0,152
D BP (mmHg)	83 ± 9	85 ± 9	0,611

Data are presented as mean ± standard deviation or, when indicated as number of patients (n). **Acronyms:** BMI – body mass index; MI – acute myocardium infarct; HDL- high-density lipoprotein; LDL – low-density lipoprotein; SBP– systolic blood pressure DBP – diastolic blood pressure.

Table 2

Cardiovascular response to treadmill exercise test and endothelial function measurement (flow and diameter) before and after training program.

	High-intensity n = 16		Moderate-intensity n = 17		ANOVA		
	Before	After	(value) Before	After	Group	Time	Interaction
HR _{rest}	68 ± 9	66 ± 11	64 ± 10	62 ± 9,5	0,192 4	0,017 6	0,461 7
SBP _{rest}	123 ± 15	118 ± 8	130 ± 14	127 ± 10	0,040 3	0,038 3	0,623 9
DBP _{rest}	83 ± 9	78 ± 8	85 ± 9	81 ± 7	0,402 3	0,001 2	0,639 1
HR _{max}	143 ± 13	142 ± 13	142 ± 12	142 ± 11	0,957 4	0,907 5	0,166 9
SBP _{peak}	172 ± 18	172 ± 13	188 ± 19	186 ± 16	0,013 2	0,417 9	0,417 9
DBP _{peak}	85 ± 12	79 ± 10	87 ± 10	81 ± 7	0,383 7	0,006 7	0,989 3
DP _{max}	2461 ± 3675 2	2450 ± 3210 0	2668 ± 320 2	2643 ± 305 7	0,083 8	0,447 2	0,775 9
Diam _{MxB}	0,03 ± 0,028	0,14 ± 0,068	0,01 ± 0,05	0,03 ± 0,04	0,000 1	0,000 0	0,000 0
Flow _{MxB}	1,70 ± 1,825	8,57 ± 3,775	1,07 ± 3,19	2,21 ± 3,66	0,001 3	0,000 0	0,000 0
Diam _{SxB}	0,08 ± 0,045	0,14 ± 0,061	0,05 ± 0,05	0,07 ± 0,05	0,004 2	0,000 1	0,014 4
Flow _{SxB}	3,14 ± 2,174	7,71 ± 3,671	2,76 ± 3,10	3,26 ± 2,81	0,013 1	0,000 0	0,000 3
Time	7,45 ± 1,524	9,01 ± 1,947	7,55 ± 1,79	7,63 ± 1,68	0,266 9	0,000 6	0,001 7

Data are presented as mean ± standard deviation. **Acronyms:** HR_{rest} – heart rate at rest; SBP_{rest} – systolic blood pressure at rest; DBP_{rest} – diastolic blood pressure at rest; HR_{Max} – maximal heart rate; SBP_{peak} – peak systolic blood pressure; DBP_{peak} – peak diastolic blood pressure; DP_{max} – maximal double product (HR_{max} x SBP_{peak}); CxB – cuff/ basal and SxB – basal substrate.

Figure 1 – Representative example of the endothelial-brachial function study using high-resolution ultrasound. Measurements refer to endothelium-dependent vasodilation response (EDVR), of blood flow speed measurements (BFS) and vessel diameter (VD) in induced hyperemia by suflation of pneumatic cuff.

Figura 2 – Representative example of the endothelial-brachial function study using high-resolution ultrasound.. Measurements refer to endothelium-independent vasodilation response (EIVR), of blood flow speed measurements (BFS) and vessel diameter (VD) and single nitrate sublingual dose (400µg).

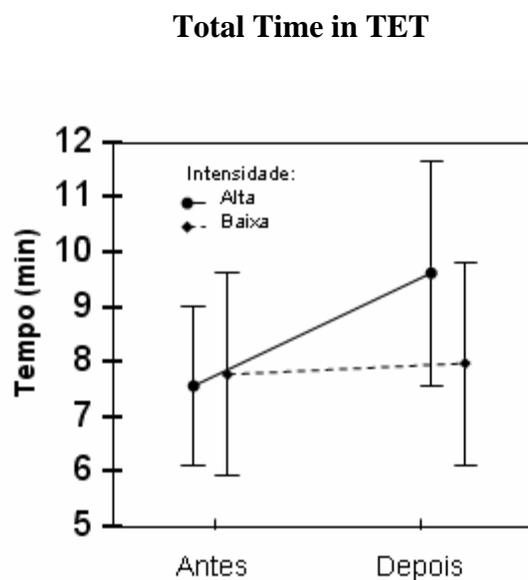


Figure 3 – Mean and standard deviation of total time during treadmill exercise test, before and after high and low intensity exercise program. ANOVA: group effect 0,2669; training effect 0,0006; interaction 0,0017

Blood flow

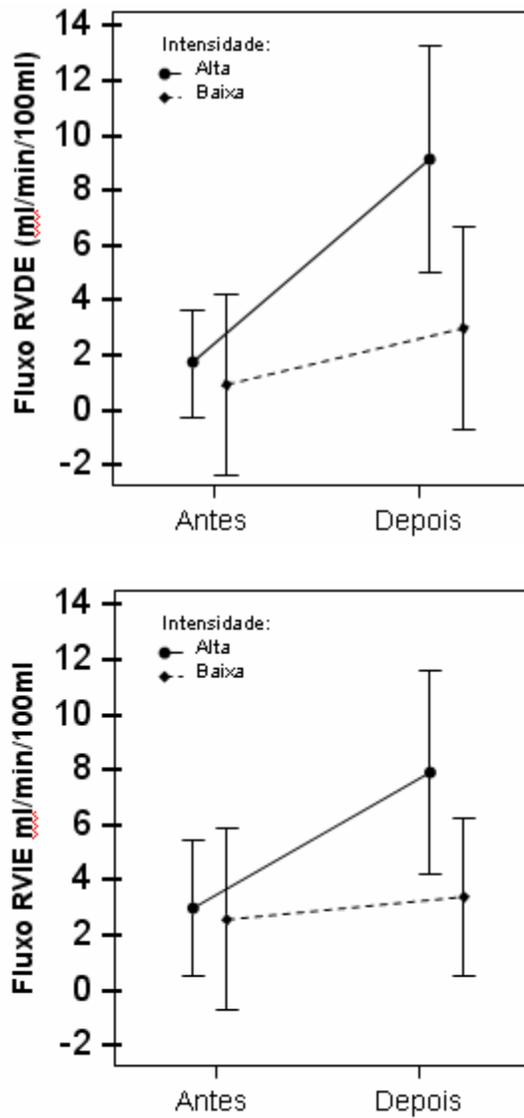


Figure 4 – Mean and standard deviation for blood flow, endothelium-dependent vasodilation response EDVR (cuff – basal) and endothelium-independent vasodilation EIVR (nitrate – basal), before and after exercises. ANOVA: group effect 0,2669; training effect 0,0006; interaction 0,0017

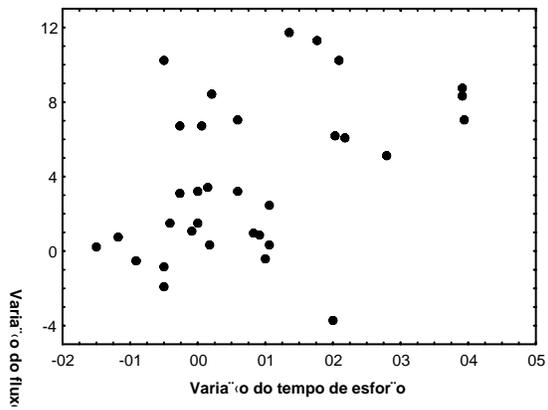
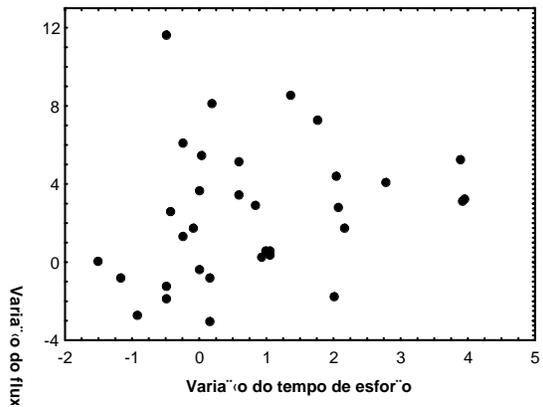


Figure 5 – Linear scattering of 33 patients. Delta T x Delta endothelium independent flow: $r = 0,4497$ ($p = 0,0086$) Delta T x Delta endothelium-dependent flow: $r = 0,2345$ ($p = 0,1890$).

REFERENCES

1. Lotufo PA. Epidemiologia das doenças cardíacas no Brasil: histórico, situação atual e proposta de modelo teórico. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*. 1996;6:541-547.
2. Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1993;831:1-122.
3. Yusuf S, Flather M, Pogue J, Hunt D, Varigos J, Piegas L, Avezum A, Anderson J, Keltai M, Budaj A, Fox K, Ceremuzynski L. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet*. 1998;352:507-14.
4. Piegas LS, Flather M, Pogue J, Hunt D, Varigos J, Avezum A, Anderson J, Keltai M, Budaj A, Fox K, Ceremuzynski L, Yusuf S. The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) registry in patients with unstable angina. *Am J Cardiol*. 1999;84:7M-12M.
5. Paffenbarger RS, Jr. Contributions of epidemiology to exercise science and cardiovascular health. *Med Sci Sports Exerc*. 1988;20:426-38.
6. Blair SN, Kohl HW, 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS, Jr., Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *Jama*. 1995;273:1093-8.
7. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, McLanahan SM, Kirkeeide RL, Brand RJ, Gould KL. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet*. 1990;336:129-33.
8. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Brown SE, Gould KL, Merritt TA, Sparler S, Armstrong WT, Ports TA, Kirkeeide RL, Hogeboom C, Brand RJ. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *Jama*. 1998;280:2001-7.
9. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, Grunze M, Kalberer B, Hauer K, Schlierf G, Kubler W, Schuler G. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:468-77.
10. Niebauer J, Hambrecht R, Schlierf G, Marburger C, Kalberer B, Kubler W, Schuler G. Five years of physical exercise and low fat diet: effects on progression of coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 1995;15:47-64.
11. Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: outcomes for patients with double-vessel versus single-vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs Cooperative randomized trial. Veterans Affairs ACME InvestigatorS. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1505-11.
12. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet*. 1997;350:461-8.
13. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with

- angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:70-6.
14. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2000;321:73-7.
 15. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. *Lancet*. 2000;356:9-16.
 16. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation*. 1994;89:1333-445.
 17. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:631-8.
 18. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med*. 1995;332:488-93.
 19. Boulanger CM, Tanner FC, Bea ML, Hahn AW, Werner A, Luscher TF. Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium. *Circ Res*. 1992;70:1191-7.
 20. Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis. A current assessment. *Circulation*. 1991;84:1420-5.
 21. Lerman A, Webster MW, Chesebro JH, Edwards WD, Wei CM, Fuster V, Burnett JC, Jr. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs. *Circulation*. 1993;88:2923-8.
 22. Tsao PS, Niebauer J, Buitrago R, Lin PS, Wang BY, Cooke JP, Chen YD, Reaven GM. Interaction of diabetes and hypertension on determinants of endothelial adhesiveness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:947-53.
 23. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407:233-41.
 24. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:833-43.
 25. Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med*. 1986;314:605-13.
 26. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, 3rd, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS, Jr., Gibbons LW. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *Jama*. 1996;276:205-10.
 27. Harris SS, Caspersen CJ, DeFries GH, Estes EH, Jr. Physical activity counseling for healthy adults as a primary preventive intervention in the clinical setting. Report for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 1989;261:3588-98.
 28. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*. 1999;100:1194-202.

29. Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacol Ther.* 2004;102:87-96.
30. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43:109-42.
31. Hagberg JM. Physiologic adaptations to prolonged high-intensity exercise training in patients with coronary artery disease. *Med Sci Sports Exerc.* 1991;23:661-7.
32. DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinunno FA, Monahan KD, Tanaka H, Seals DR. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation.* 2000;102:1351-7.
33. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumi M, Nara I. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation.* 2003;108:530-5.
34. Green DJ, Cable NT, Fox C, Rankin JM, Taylor RR. Modification of forearm resistance vessels by exercise training in young men. *J Appl Physiol.* 1994;77:1829-33.
35. Taddei S, Galetta F, Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Franzoni F, Giusti C, Salvetti A. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation.* 2000;101:2896-901.
36. Delp MD, McAllister RM, Laughlin MH. Exercise training alters endothelium-dependent vasoreactivity of rat abdominal aorta. *J Appl Physiol.* 1993;75:1354-63.
37. Hosokawa S, Hiasa Y, Takahashi T, Itoh S. Effect of regular exercise on coronary endothelial function in patients with recent myocardial infarction. *Circ J.* 2003;67:221-4.
38. Edwards DG, Schofield RS, Lennon SL, Pierce GL, Nichols WW, Braith RW. Effect of exercise training on endothelial function in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2004;93:617-20.
39. Walsh JH, Bilsborough W, Maiorana A, Best M, O'Driscoll GJ, Taylor RR, Green DJ. Exercise training improves conduit vessel function in patients with coronary artery disease. *J Appl Physiol.* 2003;95:20-5.
40. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Krankel N, Shu Y, Baither Y, Gielen S, Thiele H, Gummert JF, Mohr FW, Schuler G. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2003;107:3152-8.
41. Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation.* 1999;99:963-72.
42. Haskell WL, Sims C, Myll J, Bortz WM, St Goar FG, Alderman EL. Coronary artery size and dilating capacity in ultradistance runners. *Circulation.* 1993;87:1076-82.
43. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1998;98:2709-15.
44. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, Schuler G. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of

- exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:706-13.
45. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, Dembo L, Stanton K, Goodman C, Taylor R, Green D. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:860-6.
 46. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:127-32.
 47. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 2000;102:1270-5.
 48. Linke A, Schoene N, Gielen S, Hofer J, Erbs S, Schuler G, Hambrecht R. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:392-7.
 49. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342:454-60.
 50. Belardinelli R, Georgiou D, Ginzton L, Cianci G, Purcaro A. Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 1998;97:553-61.
 51. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Niebauer J, Hauer K, Neumann J, Hoberg E, Drinkmann A, Bacher F, Grunze M, et al. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation*. 1992;86:1-11.
 52. Hayward R, Ruangthai R, Karnilaw P, Chicco A, Strange R, McCarty H, Westerlind KC. Attenuation of homocysteine-induced endothelial dysfunction by exercise training. *Pathophysiology*. 2003;9:207-214.
 53. Gwartz PA, Stone HL. Coronary vascular response to adrenergic stimulation in exercise-conditioned dogs. *J Appl Physiol*. 1984;57:315-20.
 54. Ellestad MH, Allen W, Wan MC, Kemp GL. Maximal treadmill stress testing for cardiovascular evaluation. *Circulation*. 1969;39:517-22.
 55. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340:1111-5.
 56. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 01/88. Normas de pesquisa em saúde. In: Diário Oficial da União de 14 de junho:10713-10719.
 57. Clarkson P, Montgomery HE, Mullen MJ, Donald AE, Powe AJ, Bull T, Jubb M, World M, Deanfield JE. Exercise training enhances endothelial function in young men. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1379-85.
 58. Matsumoto A, Hirata Y, Momomura S, Fujita H, Yao A, Sata M, Serizawa T. Increased nitric oxide production during exercise. *Lancet*. 1994;343:849-50.
 59. Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun*. 1982;107:1198-205.
 60. Gielen S, Hambrecht R. Effects of exercise training on vascular function and myocardial perfusion. *Cardiol Clin*. 2001;19:357-68.

61. DiCarlo SE, Blair RW, Bishop VS, Stone HL. Daily exercise enhances coronary resistance vessel sensitivity to pharmacological activation. *J Appl Physiol.* 1989;66:421-8.
62. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol.* 2004;561:1-25.