

HENRIQUE SANDRINI CASCAES

**IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO DE ALTA
INTENSIDADE SOBRE A FUNÇÃO ENDOTELIAL EM
PACIENTES APÓS INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2006**

HENRIQUE SANDRINI CASCAES

**IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO DE ALTA
INTENSIDADE SOBRE A FUNÇÃO ENDOTELIAL EM
PACIENTES APÓS INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima
Professor Orientador: Prof. Dr. Mário Sérgio Soares de Azeredo Coutinho
Professor Co-orientador: Prof. Dr. Magnus Benetti**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2006**

**Dedico este trabalho àqueles que foram meus grandes
modelos de médicos e seres-humanos
durante minha formação.**

Aos meus queridos tios:

Dr. Marco Antônio Bertoncini Cascaes

Dr. Ronei Antônio Sandrini

Dr. Xisto De Toni (*in memoriam*)

AGRADECIMENTOS

A Deus por me guiar em todos os momentos de minha jornada, por me dar a possibilidade de nascer cercado de pessoas especiais e de encontrar tantas outras durante minha existência.

Aos meus Pais Ivan Antônio Bertoncini Cascaes e Eliane Sandrini Cascaes que me guiaram da melhor forma que algum filho pode ser criado, me dando apoio e subsídio em todos as minhas investidas.

A minha querida vó Neyde Bittencourt Sandrini, que me acolheu e me deu suporte durante esses últimos anos.

A minha querida namorada e companheira Gabriela Dal Bó Heinzen, pelo apoio, amor e paciência nesses seis anos de amadurecimento e por fazer cada um de meus dias mais feliz.

A toda minha família que sempre me mostrou a força da união e do apoio mútuo. Em especial meu querido tio Ronei Antonio Sandrini por ser o alicerce e entusiasta de toda a família.

Aos meus verdadeiros amigos que suportaram diversas vezes minha ausência e meu mal-humor durante a minha vida acadêmica e elaboração deste trabalho, mas sempre me incentivaram em buscar meus sonhos.

A minha querida professora e amiga Regina Brasil, que acompanhou toda minha formação, sempre me ensinando muito além de literatura e redação e com seus dons lingüísticos se propôs a fazer a correção deste trabalho.

Ao prof. Luis Antonio Boing, pela enorme disposição em ajudar os alunos e por me auxiliar com o árduo trabalho com a estatística.

E, em especial, ao meu co-orientador Magnus Benetti e ao meu orientador Mario Coutinho, que me acolheram como verdadeiros amigos e estiveram sempre disponíveis para me mostrar o caminho mais correto para a confecção deste trabalho.

RESUMO

Introdução: Ensaios clínicos demonstram que pacientes com doença arterial coronariana submetidos a programas de reabilitação cardíaca apresentam melhora na função endotelial, porém não existe consenso sobre a intensidade que apresenta os maiores benefícios sobre a função endotelial.

Objetivo: Analisar o impacto do exercício aeróbico de alta intensidade sobre a resposta vasodilatadora braquial dependente e independente do endotélio em pacientes com doença arterial coronariana.

Métodos: Pacientes pós-infarto agudo do miocárdio, do sexo masculino, participaram de um programa de treinamento de alta intensidade (80-85% da frequência cardíaca máxima), em cicloergômetro durante 4 semanas. O treinamento foi realizado por 45 minutos, 5 vezes por semana. Antes e após 4 semanas de treinamento, os pacientes realizaram teste de esforço pelo protocolo Ellestad e estudo da função endotelial braquial através da vasodilatação fluxo-mediada, medida por ultrassonografia Doppler.

Resultados: Foram estudados 16 pacientes do sexo masculino, com média de idade de 58 ± 6 anos. O treinamento resultou num aumento da capacidade funcional avaliada pelo tempo máximo tolerado no teste de esforço 7,4 vs. 9,0 minutos ($p=0,001$). A resposta do fluxo sanguíneo dependente do endotélio (manguito – basal) $\times 100/\text{basal}$ foi significativamente maior após o programa de exercício 28,4% vs. 108,6% ($p=0,0001$), assim como a resposta do fluxo sanguíneo independente do endotélio (nitrito – basal) $\times 100 / \text{basal}$ que também foi estatisticamente significativo 52,7 vs. 97,6 ($p=0,0154$).

Conclusão: O treinamento aeróbico de alta intensidade parece resultar em aumento da capacidade funcional e da resposta vasodilatadora dependente e independente do endotélio em pacientes com doença arterial coronariana.

Palavras-chave: reabilitação cardíaca, função endotelial, infarto do miocárdio.

ABSTRACT

Background: Clinical trials have shown that patients with coronary artery disease submitted to exercise training programs improve their endothelial function, however there isn't a consensus about which intensity of exercise is best to improve endothelial function.

Objective: To analyze the impact of high intensity aerobic exercise in the dependent and independent endothelial function in patients with coronary artery disease.

Method: Male patients who have had previous history of acute myocardium infarction in the last 12 months and referred to Cardiac rehabilitation program were recruited and performed exercise in bicycle-ergometers with 80-85% of maximum heart rate for 4 weeks. Training was performed for 45 minutes, 5 times a week. Before and after the training program patients performed a treadmill exercise test with the Ellestad protocol and the assessment of endothelium-brachial function was made by flow mediated method and measured by Doppler ultrasound.

Results: Sixteen male patients completed the protocol, the mean age was 58 ± 6 years. The exercise program increased the functional capacity evaluated by the total time in the treadmill exercise test 7,4 vs. 9,0 minutes ($p=0,001$). The response of blood flow, endothelium dependent (manguito – basal) x 100/basal increased significantly 28,4% vs 108,6% ($p=0,0001$). The response endothelium independent of blood flow (nitrate – basal) x100 / basal was significantly increased too 52,7 vs 97,6 ($p=0,0154$).

Conclusion: The high intensity exercise program seems to result in increased functional capacity and in the dependent and independent endothelial response in patients with coronary artery disease.

Key words: Cardiac rehabilitation, endothelial function, myocardial infarction.

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO	i
FOLHA DE ROSTO	ii
DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
SUMÁRIO	vii
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 Função e disfunção Endotelial	3
2.2 Métodos para Avaliação da Função Endotelial	5
2.2.1 Métodos farmacológicos	5
2.2.2 Métodos fluxo-mediados	5
2.2.3 Quantificação da função endotelial	6
2.3 Exercício e o Endotélio	6
2.3.1 Efeito agudo do exercício físico sobre o endotélio	7
2.3.2 Efeito do Treinamento sobre a função endotelial	7
2.3.2.1 Estudos com animais	8
2.3.2.2 Indivíduos saudáveis	8
2.3.2.3 Indivíduos doentes	9
2.3.2.4 Doença arterial coronariana	10
2.3.3 Possíveis mecanismos da melhora da função endotelial com o treinamento	11
2.3.4 Intensidade do exercício e função endotelial	12
3 OBJETIVO	15
4 METODOLOGIA	16
4.1 Desenho	16
4.2 Local	16
4.3 Amostra	16
4.4 Procedimentos	16

4.4.1	Teste de esforço.....	17
4.4.2	Estudo da função endotelial braquial.....	17
4.5	Análise Estatística.....	19
4.6	Aspectos Éticos.....	19
5	RESULTADOS	20
5.1	Programa de treinamento.....	21
5.2	Teste de esforço.....	21
5.3	Tempo total do teste de esforço.....	22
5.4	Estudo da função endotelial braquial.....	22
6	DISCUSSÃO	24
7	CONCLUSÃO	26
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
	NORMAS ADOTADAS	33
	ANEXOS	34

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares foram responsáveis por cerca 1,1 milhão de internações hospitalares no Brasil em 2005, e o gasto em internações hospitalares por infarto agudo do miocárdio (IAM) neste mesmo ano foi de aproximadamente 95 milhões de reais¹, sendo este o desfecho de doença arterial coronariana (DAC) de maior repercussão em termos de saúde pública.² No Brasil, procedimentos intervencionistas são utilizados com frequência, enquanto a reabilitação cardíaca, questão essencial no tratamento desta doença, não tem o mesmo interesse.³⁻⁵

Nos últimos anos, vários estudos epidemiológicos vêm sugerindo existir uma correlação inversa entre o nível de aptidão física e ocorrência de manifestações da doença arterial coronariana.^{6,7} Neste contexto, destaca-se o impacto do estilo de vida, incluindo a prática de exercícios físicos, no tratamento da doença arterial coronariana (DAC), até como possível causador de regressão da doença.⁸⁻¹¹ Se contrapondo a esta afirmação, vários outros estudos com portadores de doença coronariana estável evidenciaram que procedimentos intervencionistas de revascularização do miocárdio não têm o mesmo impacto do tratamento exclusivamente clínico.¹²⁻¹⁶

A aterosclerose coronariana é uma doença multifatorial grave, mas a sua patogênese ainda não foi completamente elucidada. 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 fortemente.¹⁷

O termo disfunção endotelial é utilizado para denotar a vasodilatação dependente do endotélio prejudicada, mas está associada a uma maior tendência à agregação plaquetária, proliferação das células musculares lisas, adesão leucocitária e conseqüentemente ao desenvolvimento e progressão da aterosclerose.¹⁸

Ensaio clínicos têm demonstrado que fatores de risco para a doença arterial podem provocar um grande número de mudanças prejudiciais à biologia vascular^{19,20}, 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. Essas mudanças podem resultar em uma capacidade vasodilatadora prejudicada.²⁰⁻²³ Além disso, a disfunção endotelial tem sido proposta como manifestação inicial durante a progressão da aterosclerose²⁴, sendo detectada antes das alterações estruturais vasculares.²⁵

Estudos relacionando exercício físico e saúde têm contribuído para a compreensão da influência de hábitos sedentários com a incidência de doenças cardiovasculares.^{9,26,27} Por esse motivo, intervenções não-farmacológicas, como o exercício físico, são recomendadas na prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares e, em especial na DAC.²⁸ 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 das doenças cardiovasculares e cerebrovasculares.²⁹ Outras evidências sugerem ainda que, intervenções que reduzem a morbidade e mortalidade estão também associadas com a melhora da função endotelial.³⁰

A disfunção endotelial não está vinculada somente à 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 a musculatura lisa vascular, o endotélio é alvo primário e o mediador das doenças cardiovasculares.³¹

Já os efeitos benéficos do exercício físico regular sobre a função endotelial vêm sendo demonstrados em experimentos com animais e homens jovens saudáveis.^{29,32-35} Vários trabalhos já relataram que o exercício físico aeróbio de alta intensidade é benéfico em pacientes com DAC³⁶, 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 coronariopatas, 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.
34,37

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 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 são denominadas 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 vascular.³⁸

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 coagulação.³⁹

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 importância³¹. 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 vasculares.⁴⁰ Já a isoforma induzível, por outro lado, produz uma grande quantidade de ON, importante no processo de citotoxicidade contra microrganismos invasores e células tumorais.⁴⁰

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 endotelial.⁴¹ Outras evidências sugerem que a disfunção endotelial é o evento inicial no desenvolvimento da aterosclerose. Reddy demonstrou que a disfunção endotelial

precede a aparência física da aterosclerose na angiografia.²⁵ Complementando esta hipótese, evidências recentes relatam que mesmo as estrias gordurosas, primeira manifestação da aterosclerose que pode ser identificada até na infância, são lesões inflamatórias constituídas de macrófagos, monócitos derivados e linfócitos-T.⁴² Neste contexto, função endotelial anormal em crianças e adolescentes é considerada fator de risco para doenças cardiovasculares.⁴³

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.³⁰ Ludmer et al., primeiro observaram uma vasoconstrição paradoxal de segmentos ateroscleróticos de artérias coronárias em resposta à infusão de Acetilcolina (Ach).⁴⁴

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.⁴⁵

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.⁴⁶ Atualmente, a aterosclerose é o protótipo da doença caracterizada em todas as suas fases por uma disfunção endotelial, ocorrendo uma oferta insuficiente de ON e predispondo ao estresse oxidativo, à inflamação, à erosão e à vasoconstrição.⁴⁶ A disfunção endotelial é também reconhecida como fator importante em síndrome coronariana aguda.⁴⁷ 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 tradicionais.⁴⁸

No que diz respeito ao tratamento da disfunção endotelial, atualmente podemos contar com várias intervenções.¹⁸ Vários estudos têm demonstrado melhora da função endotelial com intervenções que reduzem níveis de lípides plasmáticos.^{19,49,50} Um recente estudo

demonstrou melhora da função endotelial em pacientes com diabetes tipo 2, com três dias de tratamento a base de estatinas⁵¹ Em dois outros estudos, esta melhora na função endotelial foi observada quando os pacientes reduziram as lipoproteínas plasmáticas de baixa densidade (LDL)⁵² e realizaram terapia anti-oxidante com vitamina C.^{52,53} 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 endotelial.⁵⁴⁻⁵⁷

2.2 Métodos para avaliação da função endotelial

Os métodos mais frequentemente 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.

2.2.1 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.⁵⁸

2.2.2 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.⁵⁹

2.2.3 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 pósitrons. 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.⁵⁸

A medida quantitativa do fluxo sanguíneo miocárdico e atividade metabólica pode ser feita por tomografia com emissão de pósitrons, entretanto o alto custo e sua indisponibilidade limitam seu uso a poucos laboratórios.¹⁸

Na circulação periférica, a função endotelial pode ser avaliada de modo não-invasivo através de ultrassom ou pletismografia, e a medida do fluxo pode ser feita através de Doppler.⁵⁸ 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 pacientes.⁵⁸

2.3 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. Poderíamos destacar dois estudos que confirmaram uma importante redução na mortalidade por doenças cardiovasculares em pacientes que se mantiveram fisicamente ativos em relação aos pacientes sedentários.^{60,61}

Wannamathee et al., em um estudo prospectivo de 5 anos de seguimento, documentaram uma redução 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 vigorosos.⁶⁰ 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, respectivamente.⁶¹

Numerosos estudos mostram ainda que, o exercício físico regular melhora o perfil lipídico, a tolerância à glicose, reduz a obesidade, controla hipertensão e fatores trombogênicos. Porém, os benefícios do exercício na mortalidade de pacientes com DAC não são somente dependentes do efeito sobre os fatores de risco.^{27,62} O treinamento físico melhora a perfusão miocárdica, mas tem efeito limitado sobre o tamanho e a extensão das lesões ateroscleróticas.^{63,9} 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.^{11,29,30,32,33,35,37,38,43,64-83}

2.3.1 Efeito agudo do exercício físico sobre o endotélio

Fisiologicamente o fluxo pulsátil na circulação sistêmica induz produção de ON, fato 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 exercício⁸⁴. Entretanto, quando existe disfunção endotelial, pode ocorrer vasoconstrição como resposta ao exercício físico, diminuindo o fluxo sanguíneo, paradoxalmente ao aumento da demanda miocárdica.⁸⁵

Rozanski et al, em recente estudo, compararam a resposta do fluxo sanguíneo periférico em 57 pacientes com DAC e 50 indivíduos aparentemente saudáveis como controle, os dois grupos foram submetidos a uma sessão de exercício físico em esteira ergométrica. Os resultados revelaram não haver nenhuma manifestação de vasodilatação induzida pelo exercício no grupo controle, enquanto que 53% dos sujeitos com DAC demonstraram vasoconstrição progressiva.⁸⁶

2.3.2 Efeito do treinamento sobre a função endotelial

Na literatura existem diversos trabalhos sobre o impacto do treinamento de exercícios físicos sobre a função endotelial, que envolvem diferentes programas de treinamentos em diferentes populações, desde indivíduos saudáveis, indivíduos com fatores de risco para DAC, e indivíduos com DAC manifesta.

2.3.2.1 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 são prevenidos ou revertidos com a prática regular de exercício.⁷⁴ 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.⁸³

2.3.2.2 Indivíduos saudáveis

Em um estudo onde o objetivo foi avaliar o efeito do exercício físico na resposta vasodilatadora endotélio dependente, 25 homens jovens e saudáveis praticaram exercícios durante 10 semanas, foi encontrado aumento no diâmetro da artéria braquial, durante a hiperemia reativa independentemente de fatores de risco como tabagismo, níveis de fibrinogênio, história familiar, entre outros.⁶⁴

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 das mudanças na massa corporal, adiposidade, pressão sanguínea, ou consumo máximo de O₂⁸⁰. 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 não encontrou declínio relativo à idade no fluxo sanguíneo do antebraço em resposta a Ach nos homens corredores de *endurance*.³² 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*.³² 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 sedentários.⁸⁷ levantando a possibilidade de que o treinamento de alta intensidade pode resultar também em uma melhor resposta vasodilatadora independente do endotélio.

2.3.2.3 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.³⁰

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 físico 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 acetilcolina.²⁹

Em um ensaio clínico com pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva, conduzido por Hambrecht et al., esta resposta endotelial também foi observada. No primeiro, em seguimento de 20 pacientes por 6 meses, randomizados em grupo controle e grupo de exercício. 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 periférico.⁶⁹

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 = $24 \pm 2\%$) 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 agonista-mediado relacionou-se com mudanças na capacidade funcional de trabalho.⁷⁶

2.3.2.4 Doença arterial coronariana

Hosokawa S. et al dividiram 41 pacientes com infarto agudo do miocárdio que passaram por angioplastia coronária transluminal percutânea, em um de exercício físico regular superior a 3 vezes por 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.⁷⁵

Com base nestes resultados, outros estudos procuraram investigar o impacto do exercício físico prescrito com base na carga relativa sobre a função endotelial. 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 ($7.9\% \pm 2.2$ no início vs $11.1\% \pm 3.1$ depois de 12 semanas) em pacientes com DAC.⁶⁶ 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.⁸¹

Hambrecht R. et al., em um outro importante estudo com 17 pacientes treinados e 18 controles com indicação para cirurgia de revascularização do miocárdio, encontrou 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 aeróbico. 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.⁷²

Estudos como estes sugerem efeitos benéficos do exercício físico em 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.^{29,62,87,69,71,77,79,80,32, 35,76}

2.3.3 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.³⁰

Estudos experimentais demonstraram que a biodisponibilidade endotelial de ON é regulado por três mecanismos diferentes: 1) regulação da transcrição da síntese de ON endotelial; 2) ativação pos-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.⁶⁵

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 acetilcolina³⁰. 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 a 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 o RNA mensageiro da ON sintetase. Após 10 dias do início do seguimento do treinamento de exercício os níveis de RNA mensageiro da ON sintetase podem aumentar significativamente e esses aumentos parecem ser sustentados na medida que o treinamento de exercício é mantido.⁷³

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 oxidativo.³⁵ 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 ser, em parte pela readaptação 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-treinamento.⁸⁸

2.3.4 Intensidade do exercício e função endotelial

Vários trabalhos demonstraram que o exercício físico é benéfico para pacientes com DAC. Hambrecht et al demonstrou que níveis elevados de exercício físico por um ano aumentaram o consumo de oxigênio, enquanto o grupo controle diminuiu, e que para alcançar este benefício são necessários 1400Kcal de atividade física por semana, neste mesmo trabalho foi demonstrado que pacientes que gastaram até 2200 Kcal/sem podem ter regressão das lesões ateroscleróticas.¹⁰ Outro estudo de Marchionni et. Cols demonstrou 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% $VO_{2máx}$) 5 vezes por semana por 1 hora em pacientes com DAC melhorou a oxigenação miocárdica e aumentou a função do ventrículo esquerdo, além disso, houve melhora na intolerância à glicose, na sensibilidade à insulina e no perfil lipídico.³⁶

Em outro trabalho, Hambrecht demonstrou 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 isquêmica

do miocárdio. Neste estudo, 10 pacientes foram submetidos ao programa de exercício físico e 9 formaram o grupo controle. O programa de exercício consistia de 4 semanas, sendo 6 dias na semana de sessões supervisionadas de 10 minutos à uma intensidade de 80% da FC 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 ($p < 0,01$), comparado a nenhuma mudança no grupo controle. O mesmo autor demonstrou melhora na função endotelial com exercícios físicos aeróbios em artérias coronárias de pacientes com DAC e disfunção endotelial documentada⁷⁰. Já outro estudo evidenciou que o exercício, mesmo que moderado, a 60% do $VO_{2máx}$ pode aumentar em 30% a perfusão miocárdica medida pelo tálcio, em pacientes com DAC. A angiografia coronária mostrou também substancial aumento da circulação colateral, explicando, pelo menos em parte, a melhora na perfusão miocárdica.⁸⁹ 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 miocárdica.⁹⁰

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, encontrou como resultado que, nos grupos que praticaram exercícios de intensidade leve (25% $VO_{2máx}$) e intensidade alta (75% $VO_{2máx}$) não foi observada melhora significativa na vasodilatação endotélio dependente, em resposta à infusão de acetilcolina. 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 endotelial.³³

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.

3 OBJETIVO

Observar o impacto de um programa de exercícios físicos de alta intensidade sobre a resposta vasodilatadora dependente e independente do endotélio em pacientes após infarto agudo do miocárdio.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho

Este é um estudo de intervenção, longitudinal, do tipo quase-experimental de comparação interna (antes-depois).

4.2 Local

O trabalho foi desenvolvido no Instituto de Cardiologia (INCA) do Hospital Regional de São José – Homero de Miranda Gomes.

4.3 Amostra

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:

a) pacientes que, por motivos relacionados ao seu quadro clínico, não puderam suspender medicamentos com efeito conhecido sobre a função endotelial (inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores de canais de cálcio e nitratos); b) história de angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica nos últimos 6 meses; c) portadores de insuficiência cardíaca, diabetes melitos, doença pulmonar obstrutiva crônica, níveis pressóricos elevados (pressão arterial sistólica maior que 160mmHg e pressão arterial diastólica maior que 95mmHg); d) história de tabagismo nos últimos 6 meses; e) 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.

4.4 Procedimentos

Antes e após 4 semanas de intervenção, os pacientes realizaram teste de esforço e avaliação da função endotelial. Os sujeitos deste estudo foram arrolados no Programa de Reabilitação Cardíaca (PRC) do Instituto de Cardiologia do Hospital Regional de São José – SC durante 4 semanas, período suficiente para obter mudanças na função endotelial^{70,73,91}.

Após teste de esforço limitado por fadiga, os participantes foram orientados com base na sua individual prescrição de exercícios. Os pacientes exercitaram-se a uma frequência cardíaca correspondente a 80 a 85% da frequência cardíaca máxima atingida no teste de esforço. Os pacientes exercitaram-se 5 vezes por semana, 45 minutos por sessão, seguidos 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 freqüencímetros. Durante o período de estudo, os pacientes mantiveram as mesmas doses dos medicamentos.

4.4.1 Teste de esforço

O teste de esforço foi realizado por um único profissional, em esteria ergométrica com sistema computadorizado ErgoPC 13 da Micromed®. 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/ hora e inclinação de 10% com duração de 3 min, com posterior incremento de carga na ordem de 2 equivalentes metabólicos(3,5ml/Kg/min VO₂) por estágio, até finalizar com velocidade de 6,0 milhas/ hora e 15% de inclinação, perfazendo ao final 1.654 metros de distância total percorrida, 15 min de tempo total acumulado e 17 equivalentes metabólicos no esforço máximo.⁹²

4.4.2 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 – WA, EUA), com transdutor da banda larga L12-5 MHz Linear array. A artéria braquial direita 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 30 segundos antes da insuflação do manguito (basal) 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

(propatilnitrato/sustrate[®] produzido por Bristol-Myers Squibb) 10mg sublingualmente e a artéria e seu fluxo foram avaliados novamente após 3 minutos, verificando-se assim a dilatação endotélio independente.

A gravação foi feita usando um sinal doppler num ângulo de 60° da parede do vaso e no seu centro. As análises de diâmetros gravadas em super-VHS foram feitas pelo avaliador que realizou o exame. 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. Alterações no diâmetro foram consideradas por mudanças percentuais relativas a primeira avaliação (basal) através da seguinte equação: $[(\text{diâmetro pós-esvaziamento do manguito} - \text{diâmetro do repouso})/\text{diâmetro do repouso}] \times 100\%$. O fluxo sanguíneo foi estimado multiplicando a velocidade do fluxo por π e o quadrado do raio da artéria. Alterações de fluxo (reação a hiperemia) foram assim calculadas: $[(\text{fluxo pós esvaziamento do manguito} - \text{fluxo repouso})/\text{fluxo repouso}] \times 100\%$.

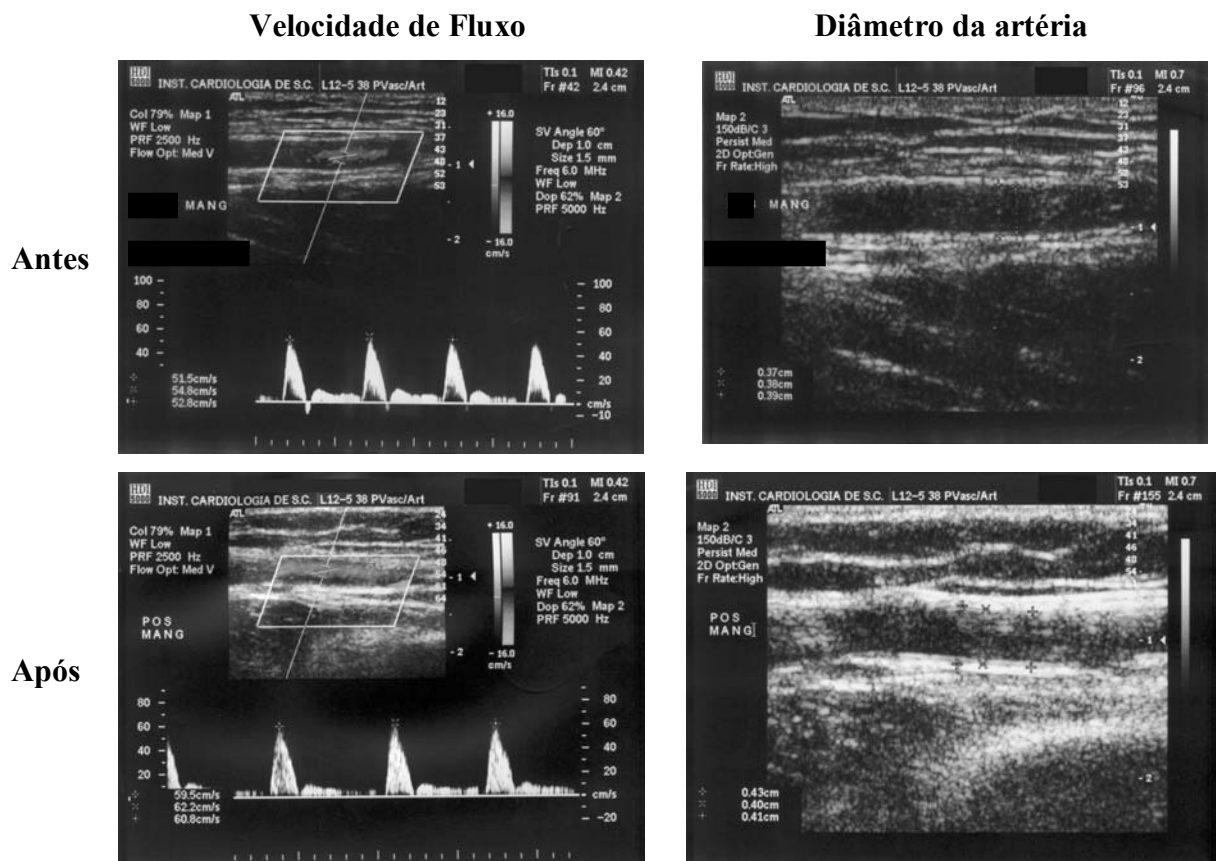


Figura 1 – Exemplo representativo do estudo da função endotelial braquial usando ultra-som de alta resolução. As medidas referem-se a resposta vasodilatadora dependente do endotélio (RVDE), em medidas da velocidade do fluxo sanguíneo e do diâmetro da artéria antes e após hiperemia reativa induzida por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

4.5 Análise estatística

A análise estatística foi feita através do teste não-paramétrico de Kolmogorov-Smirnov para testar a aderência à normalidade das variáveis e o teste t-student pareado para testar a diferença antes e após o programa de exercícios. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de $p < 0,05$. O Programa utilizado para a análise dos dados foi o Stata 9.0[®] e para a construção dos gráficos foi o Microsoft Excel 2000[®] e SPSS v.10[®].

4.6 Aspectos éticos

Este projeto se enquadra na categoria II da regulamentação de pesquisa no homem no Brasil ⁹⁴. 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 pelo protocolo 05/2003.

5 RESULTADOS

Foram triados um total de 68 pacientes para este estudo, dos quais 16 completaram o protocolo. Cinquenta e dois indivíduos deixaram o estudo; 31 após completada a avaliação inicial foram encaminhados ao Programa de Reabilitação, mas abandonaram sem iniciar o programa de exercícios; 19 pacientes não concluíram o protocolo por problemas de ordem econômica, falta de tempo ou por problemas familiares, e 2 pacientes abandonaram a pesquisa por não tolerarem o programa de exercícios 5 vezes na semana. A Tabela 1 mostra as características gerais dos 16 pacientes. Em geral, os pacientes apresentavam sobrepeso, dislipidemia e apresentavam pressão arterial de repouso controlada. Além disso, boa parte dos pacientes fazia uso dos medicamentos recomendados para o manejo moderno da DAC.

Tabela 1-Caracterização dos 16 sujeitos quanto a dados antropométricos, diagnóstico, uso de medicação, lípides sanguíneos e pressão arterial de repouso.

Variável	Média \pm DP*
Idade (anos)	58 \pm 6
IMC (kg/m ²) ⁺	25,9 \pm 3,3
Colesterol Total (mg/dl)	187 \pm 20
Colesterol HDL (mg/dl)	34 \pm 6
Colesterol LDL (mg/dl)	125 \pm 17
Triglicerídeos (mg/dl)	141 \pm 26
PA sistólica (mmHg) [§]	123 \pm 15
PA diastólica (mmHg) [£]	83 \pm 9
Tratamento (n)	
Angioplastia prévia	4
Cirurgia de revascularização	2
Tempo após IAM (meses) [#]	7
Medicação (n)	
Beta-bloqueadores	11
Inibidores da ECA	10
Antagonista de cálcio	3
Estatinas	15
Antiplaquetários	16
Nitratos	8
Diuréticos	2

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

+ IMC – Índice de massa corporal

§ PA sistólica – pressão arterial sistólica

£ PA diastólica – pressão arterial diastólica

IAM - infarto agudo do miocárdio

5.1 Programa de treinamento

Todos os 16 pacientes participaram das 20 sessões programadas de treinamento durante 4 semanas. Não houve intercorrências clínicas durante as sessões. A frequência cardíaca durante as sessões foi em média $82,7 \pm 1,9$ % da FC máxima atingida no teste de esforço basal.

5.2 Teste de esforço

A Tabela 2 apresenta os resultados dos testes de esforço, antes e após o programa de treinamento. No início e após o programa, o grupo apresentou uma resposta hemodinâmica semelhante ao exercício, mas houve aumento significativo da capacidade funcional.(Figura 2).

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

Variável	Média \pm DP*					
	Antes			Após		
FC _{rep} ⁺	68	\pm	9	66	\pm	11
PAS _{rep} [§]	123	\pm	15	118	\pm	8
PAD _{rep} [#]	83	\pm	9	78	\pm	8
FC _{max} [£]	143	\pm	13	142	\pm	13
PAS _{pico} [¢]	172	\pm	18	172	\pm	13
PAD _{pico} [¬]	85	\pm	12	79	\pm	10
Tempo do teste(min)	7,4	\pm	1,5	9,0	\pm	1,9
Diâm_Δ ₁ ⁺⁺	8,0	\pm	9,0	35,3	\pm	18,0
Fluxo_Δ ₁	28,4	\pm	33,3	108,5	\pm	55,9
Diâm_Δ ₂ ^{**}	20,5	\pm	15,1	35,3	\pm	15,8
Fluxo_Δ ₂	52,7	\pm	51,7	97,6	\pm	49,2

*Dados são apresentados como média \pm desvio padrão

+ 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

++ Δ₁ – (manguito - basal) x 100 / basal

** Δ₂ – (sustrate – basal) x 100 / basal

5.3 Tempo total do teste de esforço

O tempo total no teste ergométrico foi significativamente maior após o programa de exercícios ($p=0,001$) (Tabela 2 e Figura 2).

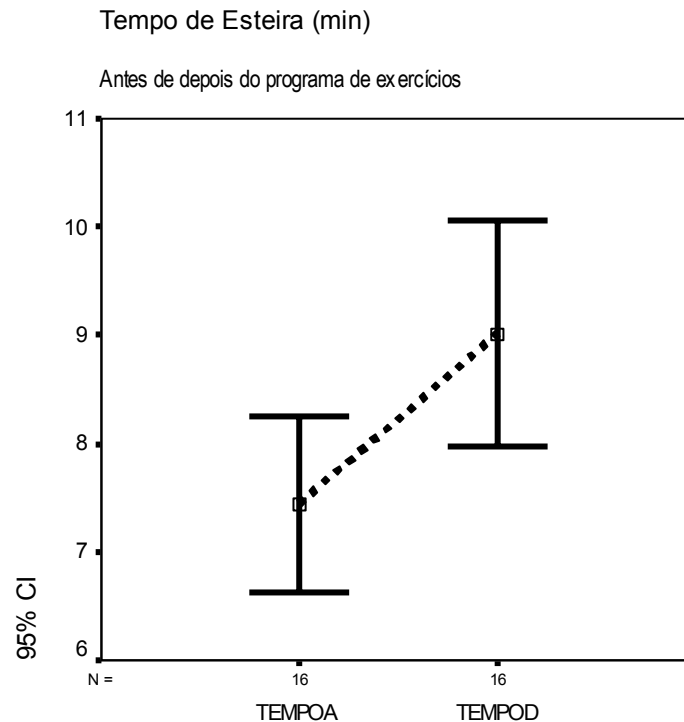


Figura 2 – Médias do tempo total no teste de esforço, antes e após os programa de exercícios.

5.4 Estudo da função endotelial braquial

A Tabela 2 e as Figuras 3 e 4 apresentam os resultados da análise da função endotelial antes e após o programa de exercícios. O diâmetro arterial e o fluxo sanguíneo na condição basal não apresentaram alteração significativa após o programa de treinamento.

Após o programa de treinamento de exercícios, houve aumento estatisticamente significativo do fluxo sanguíneo braquial após hiperemia reativa de 28,4% para 108,6% ($p=0,0001$), correspondente à resposta dependente do endotélio. (Tabela 2 e Figura 3)

Da mesma forma, após o programa de treinamento, houve aumento estatisticamente significativo do fluxo sanguíneo braquial após a administração de nitrato de 52,7% para 97,6% ($p=0,0154$), correspondente à resposta independente do endotélio. (Tabela 2 e Figura 4).

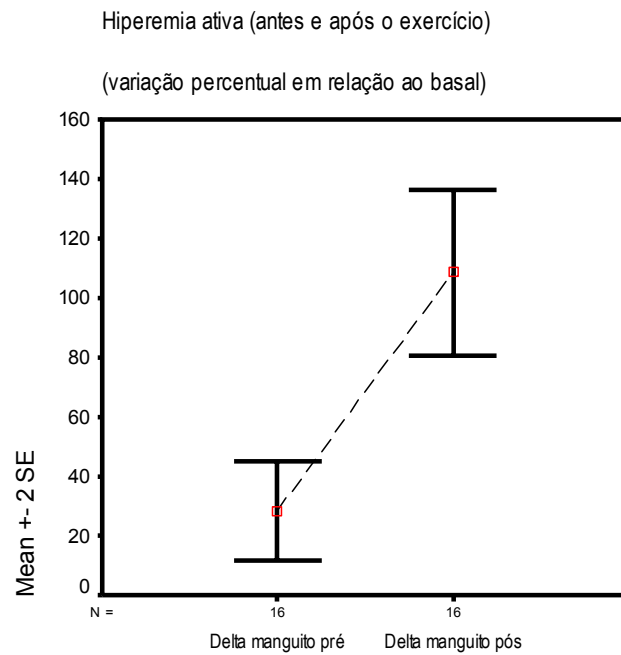


Figura 3 – Variação média do fluxo arterial após a manobra de hiperemia reativa em relação ao basal ($\text{fluxo hiperemia} - \text{fluxo basal} \times 100 / \text{fluxo basal}$), pré e pós o programa de exercício (resposta dependente do endotélio).

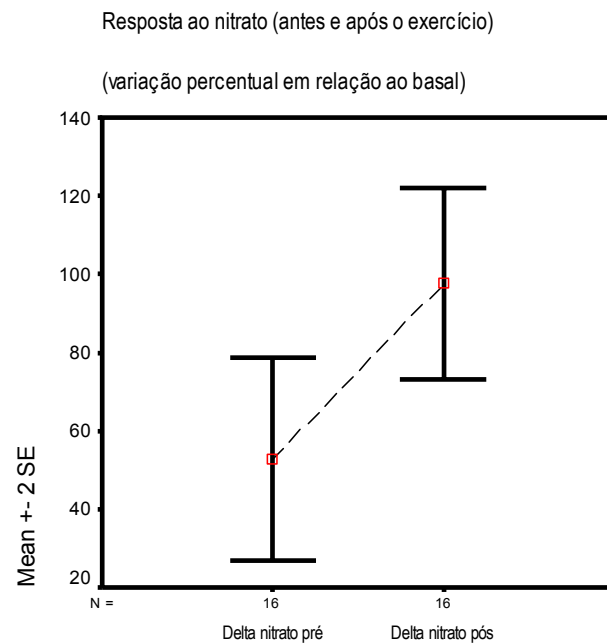


Figura 4: Variação média do fluxo arterial após a administração de nitrato em relação ao basal ($\text{fluxo nitrato} - \text{fluxo basal} \times 100 / \text{fluxo basal}$), pré e pós o programa de exercício (resposta independente do endotélio).

6 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^{29,69,70,76}. Pacientes com cardiopatia isquêmica parecem beneficiar-se mais de treinamento de alta intensidade³⁶, desta forma, levantamos a hipótese de que este tipo de exercício poderia ter impacto na resposta vasodilatadora endotelial.

Os resultados deste estudo sugerem que quatro semanas de treinamento com exercícios físicos aeróbios com intensidade de 80 a 85% da frequência cardíaca máxima melhoraram significativamente a resposta vasodilatadora dependente e independente do endotélio em pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio. Além disso, houve melhora significativa na aptidão cardiorrespiratória, medida pelo tempo total do teste ergométrico.

Vários estudos reportaram anteriormente melhora significativa da RVDE após programas de exercício físico em pacientes hígidos^{29,30,64} e portadores de DAC^{70,72,75,81}, entretanto, não está bem estabelecida qual é a intensidade de exercício ideal. Matsumoto et al. reportaram que a produção de ON aumenta à medida que a intensidade do exercício aumenta⁷⁸. 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^{33,95}. 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^{33,67}. 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 stress oxidativo, não havendo diferença significativa neste parâmetro após o programa de exercícios leve e moderado³³. Diversos outros trabalhos quantificaram a RVDE após diferentes programas de exercícios físicos em diferentes populações de pacientes^{64,66,80,81}, mas a falta de uma técnica-padrão para a medida da RVDE não permite a comparação adequada entre o impacto dos diferentes programas de exercício desses 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% $VO_{2máx}$)³³. 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 diários⁷⁰. Em contraste com esses trabalhos, DiCarlo encontrou 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 sedentários ($p=0,002$)⁸⁷.

Outros estudos são necessários para se estabelecer qual a intensidade e duração do 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 stresse 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.⁸⁸ Nesse contexto a intensidade e a duração do exercício físico parecem ter importância nas mudanças estruturais vasculares.

O tempo total do teste ergométrico foi significativamente maior após o programa de treinamento, o que demonstrou que a resposta quanto a aptidão cardiorrespiratória aumenta à medida que a intensidade dos exercícios físicos aumenta, representando mais uma evidência de que o exercício físico aeróbio de alta intensidade pode promover benefícios em pacientes pós-IAM.

Em resumo, este trabalho sugere que o programa de exercícios de 4 semanas com intensidade de 80 – 85% da $FC_{máx}$ promoveu uma melhora significativa na RVDE, RVIE e aptidão cardiorrespiratória, estimada neste estudo pelo tempo total de esforço.

Este trabalho teve como limitações a falta de um grupo-controle e o pequeno tamanho da amostra que, de outra forma, poderia dar mais consistência aos resultados encontrados.

7 CONCLUSÃO

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 parece estar diretamente relacionado à melhora da função endotelial. Partindo deste pressuposto, este estudo teve como objetivo verificar o efeito de um programa de exercícios 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 produz melhora da resposta vasodilatadora endotélio-dependente e independente, e ainda, na aptidão cardiorrespiratória, variável esta considerada valor preditivo de saúde.

REFERÊNCIAS

1. DATASUS. Ministério da Saúde, Indicadores de Saúde. In: <http://www.datasus.gov.br>; 2006.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Paffenbarger RS, Jr. Contributions of epidemiology to exercise science and cardiovascular health. *Med Sci Sports Exerc*. 1988;20:426-38.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:631-8.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis. A current assessment. *Circulation*. 1991;84:1420-5.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407:233-41.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.

31. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43:109-42.
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, Virdis 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. Hagberg JM. Physiologic adaptations to prolonged high-intensity exercise training in patients with coronary artery disease. *Med Sci Sports Exerc.* 1991;23:661-7.
37. Delp MD, McAllister RM, Laughlin MH. Exercise training alters endothelium-dependent vasoreactivity of rat abdominal aorta. *J Appl Physiol.* 1993;75:1354-63.
38. Laughlin MH, Oltman CL, Bowles DK. Exercise training-induced adaptations in the coronary circulation. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30:352-60.
39. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: dysfunction and beyond. *J Nucl Cardiol.* 2001;8:197-206.
40. Michel T, Feron O. Nitric oxide synthases: which, where, how, and why? *J Clin Invest.* 1997;100:2146-52.
41. 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.
42. Stary 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.
43. 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.
44. 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.
45. Seligman B, Clausell N. Disfunção endotelial no diabetes melito. *Rev Brasileira de Hipertensão.* 1999;3:288-295.
46. De Meyer GR, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997;39:325-42.
47. Davies MJ. Going from immutable to mutable atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol.* 2001;88:2F-9F.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
 58. Caramori PR, Zago AJ. Endothelial dysfunction and coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2000;75:163-82.
 59. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50:397-404.
 60. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation*. 2000;102:1358-63.
 61. 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.
 62. Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation*. 1999;99:963-72.
 63. 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.
 64. 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.

65. Dimmeler S, Zeiher AM. Exercise and cardiovascular health: get active to "AKTivate" your endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2003;107:3118-20.
66. 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.
67. Gielen S, Hambrecht R. Effects of exercise training on vascular function and myocardial perfusion. *Cardiol Clin*. 2001;19:357-68.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 2000;102:1270-5.

81. Walsh JH, Billsborough 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.
82. 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.
83. 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.
84. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *Faseb J*. 1989;3:2007-18.
85. Sherman DL. Exercise and endothelial function. *Coron Artery Dis*. 2000;11:117-22.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
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.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina de 17 de novembro de 2005 .

ANEXOS

Anexo 1 – Modelo de consentimento livre e esclarecido.

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 que tem como objetivo geral verificar os efeitos de um programa de exercícios de alta intensidade sobre a resposta vasodilatadora dependente e independente do endotélio. Serão escolhidos pacientes encaminhados ao programa de reabilitação cardíaca do INCA/SC que receberão prescrição de exercícios considerada de alta intensidade. Esta prescrição diferenciada não alterará a rotina preestabelecida pela equipe médica e de 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 pacientes serão avaliados pré participação e pós 4 semanas de programa de reabilitação Cardíaca, por meio de teste de esforço em esteria 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 ao protocolo, se baseiam 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 os 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 2: Tabela com os dados referentes ao estudo da função endotelial braquial antes e após o programa de exercícios dos 16 pacientes incluídos no estudo.

Indivíduo	Diam. basal antes (cm)	Diam. nitrito antes (cm)	Diam. manguito antes (cm)	Fluxo basal antes (cm ³ /s)	Fluxo manguito antes (cm ³ /s)	Fluxo nitrito antes (cm ³ /s)	ΔFluxo manguito antes (%)	Diam. basal após (cm)	Diam. nitrito após (cm)	Diam. manguito após (cm)	Fluxo basal após (cm ³ /s)	Fluxo manguito após (cm ³ /s)	Fluxo nitrito após (cm ³ /s)	ΔFluxo manguito após (%)	ΔFluxo nitrito após (%)
1	0,42	0,49	0,43	9,6	7,5	9,0	-21,9	0,43	0,58	0,43	10,1	19,2	16,7	91,1	66,0
2	0,45	0,51	0,47	7,5	10,5	12,5	39,7	0,45	0,54	0,48	8,1	14,4	12,3	79,2	52,4
3	0,28	0,45	0,38	3,8	6,9	9,6	82,7	0,42	0,69	0,64	8,6	22,0	17,3	154,3	100,6
4	0,40	0,45	0,41	7,4	8,0	10,4	9,0	0,41	0,51	0,53	7,6	13,4	14,8	76,9	94,3
5	0,44	0,51	0,47	8,8	11,5	10,9	30,2	0,41	0,49	0,48	7,9	13,0	10,5	65,4	33,6
6	0,43	0,49	0,51	9,9	14,1	10,9	42,5	0,46	0,62	0,60	11,0	22,2	17,1	101,6	55,3
7	0,43	0,54	0,47	10,4	11,2	14,6	8,1	0,43	0,58	0,59	9,6	18,8	19,0	96,0	98,2
8	0,41	0,49	0,44	5,6	9,0	9,0	60,7	0,41	0,58	0,56	5,7	16,2	12,4	181,5	115,7
9	0,32	0,33	0,31	3,2	4,0	4,6	23,7	0,31	0,48	0,46	3,1	10,7	10,0	237	216,9
10	0,44	0,51	0,46	7,4	8,3	10,0	12,2	0,45	0,66	0,69	7,9	19,1	22,8	140,5	179,4
11	0,48	0,53	0,50	11,2	13,4	14,6	20,3	0,49	0,59	0,60	11,7	20,8	19,6	71,7	67,3
12	0,36	0,46	0,41	6,8	6,9	8,2	1,5	0,36	0,53	0,48	6,4	15,2	11,0	137,8	71,9
13	0,41	0,43	0,42	6,4	5,4	7,0	-15,7	0,45	0,63	0,63	8,0	15,5	16,7	93,3	108,5
14	0,33	0,44	0,35	6,2	9,0	11,2	44,6	0,35	0,31	0,40	6,87	5,90	10,0	-14,0	46,4
15	0,37	0,53	0,41	4,2	8,5	12,1	102,9	0,35	0,53	0,59	3,8	19,9	20,2	120,5	125,1
16	0,41	0,44	0,42	9,0	10,3	12,8	14,5	0,39	0,55	0,53	7,6	15,6	17,5	104,5	129,8

* ΔFluxo manguito – (Fluxo manguito – fluxo basal) x 100 / basal

§ ΔFluxo nitrito – (Fluxo nitrito – fluxo basal) x 100 / basal

Anexo 3: Tabela com os dados referentes ao teste ergométrico antes e após o programa de exercícios dos 16 pacientes incluídos no estudo.

Indivíduo	Idade (anos)	FC*		PAS§		PAD#		FC		PAS		PAD		FC		PAS		PAD		Tempo		
		antes (bpm)	repouso antes (bpm)	antes (mmHg)	repouso antes (mmHg)	antes (mmHg)	repouso antes (mmHg)	máxima antes (bpm)	repouso após (bpm)	máxima antes (bpm)	repouso após (bpm)	máxima antes (bpm)	repouso após (bpm)	máxima antes (bpm)	repouso após (bpm)	máxima antes (bpm)	repouso após (bpm)	máxima antes (bpm)	repouso após (bpm)	máxima antes (bpm)	antes (min)	após (min)
1	61	65	110	180	70	137	63	110	70	138	180	70	138	180	70	138	180	70	138	180	6,7	8,4
2	59	69	120	160	80	131	70	120	80	129	160	80	129	160	80	129	160	80	129	160	10,0	10,1
3	65	58	110	150	70	128	55	110	70	129	150	65	129	160	60	129	160	60	129	160	6,6	8,7
4	55	51	120	160	80	146	47	110	80	148	160	60	148	160	70	148	160	70	148	160	8,7	11,5
5	65	62	120	190	90	146	63	120	100	140	190	80	140	180	80	140	180	80	140	180	7,9	9,0
6	63	81	130	180	90	157	83	130	80	157	180	85	157	180	80	157	180	80	157	180	7,2	7,8
7	54	73	140	200	90	165	70	120	110	167	200	80	167	190	85	167	190	85	167	190	8,3	12,2
8	54	66	100	150	70	146	60	100	90	145	150	70	145	150	70	145	150	70	145	150	4,7	8,7
9	52	88	120	155	90	124	90	120	80	124	155	90	124	160	95	124	160	95	124	160	5,0	5,1
10	50	76	100	150	70	170	80	110	70	170	150	80	170	160	80	170	160	80	170	160	10,0	9,5
11	48	69	140	170	90	137	60	120	80	138	170	80	138	165	70	138	165	70	138	165	7,8	9,8
12	66	70	145	200	90	140	60	120	95	141	200	80	141	190	80	141	190	80	141	190	8,1	12,0
13	57	69	110	160	80	134	68	120	80	130	160	80	130	160	80	130	160	80	130	160	6,8	7,0
14	60	66	150	200	90	130	60	120	100	130	200	80	130	180	80	130	180	80	130	180	6,0	8,0
15	51	63	130	180	90	145	60	130	90	142	180	80	142	170	80	142	170	80	142	170	8,6	10,0
16	62	69	120	170	80	148	73	130	80	146	170	90	146	190	100	146	190	100	146	190	6,7	6,5

* FC – frequência cardíaca
 § PAS – pressão arterial sistólica
 # PAD – pressão arterial diastólica