
REVISÃO

O exercício físico como terapia não farmacológica na disfunção endotelial do diabetes mellitus tipo 2

Physical exercise as non-pharmacological therapy of the endothelial dysfunction in diabetes mellitus 2

Cristiane Gonçalves da Mota*, Wagner Silva Dantas**

**Prof. Educação Física do IMREA HCFMUSP, Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, **Docente Programa de Pós Graduação Educação Física da Universidade Gama Filho*

Resumo

O objetivo desta pesquisa de literatura foi discutir a prática do exercício físico como terapia não farmacológica no tratamento da disfunção endotelial no diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados científicas LILACS, Scielo e Pubmed utilizando como palavras-chaves: disfunção endotelial, diabetes mellitus, óxido nítrico, endotélio vascular, shear-stress e exercício físico nos idiomas: português e inglês. Os artigos revisados foram publicados no período de 1994 à 2008. Com isso, observou-se que o endotélio vascular preservado auxilia na prevenção da formação de trombos por meio de mecanismos antitrombóticos e pró-trombóticos, mantendo assim a homeostase. O radical livre conhecido como óxido nítrico (NO), liberado por meio do estresse de cisalhamento (*shear-stress*), causa vasodilatação dependente do endotélio, o que auxilia no fluxo sanguíneo. A disfunção endotelial ocorre anteriormente à formação da arteriosclerose que pode estar ligada a diversos outros fatores de risco para a doença cardiovascular (DAC) como hipertensão arterial, hiperlipidemia e DM2, assim como também a resistência à insulina. Indivíduos com disfunção endotelial submetidos ao treinamento físico apresentam melhora em sua capacidade funcional e na vasodilatação dependente do endotélio devido ao aumento do fluxo sanguíneo e a alteração dos níveis das proteínas denominadas marcadores inflamatórios como a PCR. A prática de exercícios físicos auxilia no tratamento clínico e melhora do prognóstico da doença.

Palavras-chave: disfunção endotelial, exercício, óxido nítrico.

Abstract

This literature review aimed to discuss physical exercises as non-pharmacological therapy of endothelial dysfunction in diabetes mellitus 2 (DM2). A preserved vascular endothelium contributes to prevent thrombus formation due to anti-thrombotic and pro-thrombotic mechanisms, maintaining homeostasis. Free radical as nitric oxide (NO) released by shear-stress causes endothelium-dependent vasodilation, which helps blood flow. Endothelial dysfunction occurs first at the formation of atherosclerosis and can be connected to multiple risk factors for cardiovascular disease (CAD) such as hypertension, hyperlipidemia and diabetes mellitus, as well as insulin resistance. Individuals with endothelial dysfunction undergoing physical training show improvement in functional capacity, endothelium-dependent vasodilation due to increased blood flow and changes in the levels of inflammatory markers proteins like CRP. In conclusion, physical exercises helps clinical treatment and improves the prognosis of the disease.

Key-words: endothelial dysfunction, exercise, nitric oxide.

Recebido em 16 de abril de 2012; aceito em 25 de setembro de 2012.

Endereço para correspondência: Cristiane Gonçalves da Mota, Rua Príncipe da Beira, 260, 03211-150 São Paulo SP, E-mail: professoracrismota@yahoo.com.br

Introdução

O endotélio vascular é um tecido endócrino dinâmico que tem como função regular a contratilidade, atividades mitogênicas e secretórias na parede dos vasos e manter o equilíbrio funcional no lúmen vascular.

Estudos verificaram que o relaxamento vascular induzido por acetilcolina foi dependente da presença do endotélio e afirmou-se que este efeito ocorreu mediado por um fator conhecido, posteriormente, como fator relaxante derivado do endotélio (EDRF). Mais tarde, notou-se que esse fator era um radical livre, o óxido nítrico (NO), mediador de diversos fenômenos fisiológicos [2,3].

A disfunção endotelial ocorre primariamente à formação da aterosclerose e pode estar ligada a diversos outros fatores de risco para a doença cardiovascular (DAC) como hipertensão arterial, hiperlipidemia e diabetes mellitus 2 (DM2). Esse quadro, quando crônico, faz com que o endotélio perda sua função protetora, desenvolvendo assim a disfunção endotelial.

A prática de exercícios físicos melhora a capacidade funcional, promove vasodilatação dos vasos sanguíneos, aumento do fluxo sanguíneo, dentre outros benefícios. A prescrição de treinamento físico para pessoas com disfunção endotelial no DM2 pode ser um meio de intervenção não farmacológico no tratamento clínico desses indivíduos, o que demonstraria que um método terapêutico não invasivo, como é o caso do exercício, pode propiciar melhora na capacidade funcional desses indivíduos [4,5].

As artérias são constituídas por paredes formadas por três camadas de tecidos que envolvem um espaço oco denominado luz arterial. A túnica interna compõe-se por epitélio escamoso simples chamado endotélio vascular.

Como camada monocelular que reveste toda a superfície luminal de todos os vasos sanguíneos, o endotélio vascular forma uma interface localizada entre a circulação e a parede vascular. O organismo de um ser humano possui aproximadamente uma área maior que 1500 m² de endotélio, um tecido ativo e dinâmico que controla funções essenciais ao organismo. Nesse sentido, a integridade do endotélio é importante para a regulação do fluxo sanguíneo, proteção contra vasoespasmos e formação de trombos.

Entre as diversas funções do endotélio temos:

- Barreira seletivamente permeável contra a entrada para o interior da parede dos vasos de determinadas espécies moleculares e componentes celulares, o que forma um ambiente bem controlado;
- Formação de substâncias vasodilatadoras e antiplaquetárias, fator de relaxamento dependente do endotélio (EDRF), fator de hiperpolarização dependente do endotélio (EDHF), prostaglandina (PG), E2, prostaciclina e adenosina;
- Formação de substâncias vasoconstritoras e ativadoras da agregação plaquetária: fatores de contração derivados do endotélio – endotelinas, endoperóxidos, leucotrienos;

- Receptor-moderador de elementos vasoativos e envolvidos na agregação plaquetária e coagulação como: acetilcolina, serotonina, trombina, nucleotídeos da adenosina, bradicinina, vasopressina e ácido araquidônico;
- Síntese de fatores trombogênicos: colágeno, fibronectina, tromboplastina tissular, trombospondina, fator de Von Willebrand (vW), fator ativador de plaquetas (PAF), fixação dos fatores Ixa e Xa, atividade protrombinase, formação de inibidores da fibrinólise: inibidor do t-PA;
- Secretar fatores mitogênicos e inibidores do crescimento;
- Metabolismo e *clearance* das lipoproteínas.

O endotélio preservado provê uma interface não trombo-gênica entre os vasos e os componentes sanguíneos, ou seja, as células endoteliais possuem em sua superfície mecanismos anti-trombóticos e pró-trombóticos que, em situação normal, mantêm-se em equilíbrio, o que preserva a não formação de trombos, conservando o bom fluído do sangue e modulando a vasomotricidade, a regulação do calibre dos vasos às modificações hemodinâmicas e humorais locais e também à estrutura vascular [1].

As células endoteliais basicamente têm as mesmas características das demais células do corpo humano. Diversas proteínas contráteis cruzam o citoplasma como: actina, miosina, tropomiosina e outros, que permitem a atividade motora. O endotélio pode produzir uma grande variedade de moléculas diferentes, agonistas e antagonistas e, assim, mantêm a homeostase. Também produz moléculas vasodilatadoras e vasoconstritoras, coagulantes e anticoagulantes, inflamatórias e anti-inflamatórias, oxidantes e anti-oxidantes e, quando perde essa capacidade de manter o equilíbrio, haverá como consequência a invasão de lipídeos e leucócitos no endotélio.

Dessa forma, a resposta inflamatória é estimulada e há a formação de placas de gorduras. Se esse processo persistir, as placas de gorduras aumentam o que acarretará formação de trombos (trombogênese) e a oclusão vascular por formação aterosclerótica [5,6].

Óxido nítrico

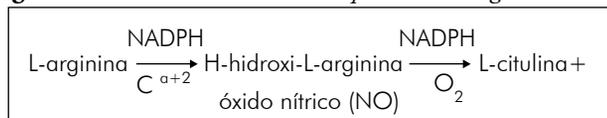
Na década de 80, Furchgott e Zawadzki verificaram que o relaxamento vascular induzido por acetilcolina foi dependente da presença do endotélio e comprovaram que este efeito ocorreu mediado por um fator humoral lábil conhecido posteriormente como relaxamento dependente do endotélio (EDRF). Em 1987, comprovou-se que esse relaxamento dependente do endotélio era um radical livre conhecido como óxido nítrico (NO) [2,6].

O NO é uma molécula gasosa simples encontrada no ar atmosférico em pequenas quantidades, muito tóxico devido à presença de radical livre. Ao ser diluído, essa molécula apresenta uma meia vida de menos de 10 segundos devido à oxidação rápida de nitrito e nitrato. O NO liga-se à hemoglobina e a

outras proteínas que possuem o núcleo heme, levando ao fim sua atividade biológica [5,7].

A transformação da L-arginina, um aminoácido essencial produzido no organismo, forma o NO. A L-arginina é transformada em NG-hidroxi-L-arginina com a presença de nicotinamida-adeninad nucleotídeo-fostato-hidrogênio (NADPH) e Ca²⁺ sendo necessário mais NADPH e O₂ para a síntese de L-citrulina e NO.

Figura 1 - Síntese do óxido nítrico a partir da L-arginina.



“Nas células do endotélio vascular, na presença de oxigênio molecular, o terminal guanidino nitrogenado na L-arginina produz o radical livre gasoso NO e L-citrulina em um processo catalisado pela enzima óxido-nítrico-sintase“ [2].

As funções do NO são complexas e antagônicas. Uma característica marcante dessa molécula é sua capacidade de ser benéfica ou altamente tóxica de acordo com sua concentração ou depuração tecidual. No endotélio vascular há continuamente liberação de NO, responsável pela manutenção do fluxo sanguíneo tecidual e controle do extravasamento tecidual. O NO, mensageiro sintetizado no endotélio, tem função vasodilatadora fisiológica. Com os estudos de EDRF por Furchgott, a ação vasoprotetora do NO é bem conhecida por essa molécula antagonizar as contrações da musculatura lisa vascular e inibir a ativação plaquetária.

O NO é mediador de diversos fenômenos como relaxamento dependente do endotélio, citotoxicidade mediada por macrófagos, inibição da ativação plaquetária e depressão sináptica em longo prazo. A ação do NO foi verificada em endotélio, cerebelo, nervos não adrenérgicos e não colinérgicos (NANC), macrófagos, neutrófilos, rins, células epiteliais pulmonares, mucosa gastrointestinal e miocárdio. A vasodilatação dependente do endotélio está diminuída na HAS, DM tipo II e doença arterial coronariana. No sistema circulatório, o NO participa com a cascata fibrinolítica e trombótica associados a danos endoteliais. A deficiência de NO associa-se a trombose plaquetária e pode promover restenose, aterogênese e injúria tecidual [2].

Shear-stress

A aceleração da velocidade do sangue na corrente sanguínea conduz a vasodilatação proporcional à quantidade de NO liberado pelo endotélio. Nas membranas das células endoteliais há íons especializados que funcionam como canais que conduzem o estímulo em resposta ao *shear-stress*. Há uma hiperpolarização da célula endotelial e consequentemente, entrada de Ca²⁺, ativando a enzima NOS-III e então temos, a formação de NO [7,8].

A regulação da eNOS (óxido nítrico sintase endotelial) pode ocorrer em curto espaço de tempo ou de forma imediata. Aparentemente, a liberação de cálcio parece ser o principal estímulo exigido para que o eNOS seja ativado imediatamente. Dessa maneira, as reações que elevam os níveis de cálcio intracelular elevarão igualmente a produção de NO assim como de acetilcolina, bradiquinina, adenosina difosfato (ADP) e serotonina. O NO pode também atuar como um regulador negativo da sua própria síntese. Os fatores envolvidos na regulação em longo prazo da eNOS são: *shear-stress*, citocinas e estrógenos.

Endotélio vascular e doenças cardiovasculares

Moléculas oxidantes como o ânion superóxido (O₂⁻), peróxido de hidrogênio (H₂O₂), hidroxila radical (HO), ácido clorídrico (HCl) são sintetizados como consequência do metabolismo aeróbio natural. Estas moléculas são altamente reativas com outras moléculas biológicas conhecidas como espécies reativas de oxigênio (ERO). Em circunstâncias fisiológicas normais, a produção de ERO é equilibrada por meio de um eficiente sistema de moléculas antioxidantes. Esse sistema promove a neutralização, impedindo danos oxidativos [5,9].

Nos tecidos, enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase e glutamina peroxidase, têm importante função na conversão de ERO em água. Vários fatores antioxidantes a vitamina E, beta-caroteno e vitamina C solúvel em água protegem o plasma da peroxidação dos lipídeos, eliminando o ânion superóxido. Esse sistema de regulação que favorece a oxidação conhecido como estresse oxidativo pode causar efeitos prejudiciais na função celular e no tecido alvo, tendo em vista que os fatores de risco cardiovascular potencializam estresse oxidativo.

As moléculas de LDL-colesterol oxidada (LDL-ox) são encontradas em todas as lesões ateroscleróticas e geram anticorpos capazes de neutralizá-los. O ataque do LDL-ox na camada íntima arterial promove a liberação dos fosfolipídeos que ativam as células endoteliais, gerando a adesão dessas moléculas no endotélio e, assim, atraindo moléculas primárias do sistema imunológico: os monócitos. O LDL-ox encontra-se nas camadas subendoteliais e auxiliam a ativar os monócitos, que se transformam em macrófagos e, então, são fagocitados em seus receptores. Assim, o aumento da atividade pró-inflamatória e aumento dos fatores de crescimento celular provocam uma deficiência endotelial orgânica e agregação de plaquetas.

Há uma relação entre inflamação e trombose. A inflamação é induzida por moléculas pré-coagulantes nas células endoteliais tais como o fator de Willebrand e os fatores de ativação do inibidor plasmanogênico, PAI-1 e PAI-2. As células inflamatórias produzem moléculas que contribuem para a formação de trombos como a trombina, que contribuem para a ativação mitogênica intensa potencializando para a agregação plaquetária. A hipótese inicial da aterosclerose é a disfunção

endotelial, pelo reconhecimento de que o endotélio tem função essencial na manutenção das características de fluidez do sangue, tônus vascular e sua permeabilidade, sendo o óxido nítrico o principal protetor contra a moléstia arterosclerótica por inibir as diversas vias envolvidas na aterogênese.

O HDL-colesterol e as apolipoproteínas A-1 têm efeitos protetores e antiaterogênicos, atribuídos a agregação de moléculas da transição de metais e à presença da enzima paraoxinase, carregada predominantemente pelas apolipoproteínas A-1 e J, contendo partículas de HDL que tem um excelente poder antioxidante.

Disfunção endotelial e diabetes mellitus tipo 2

A disfunção endotelial (DE) ocorre precocemente à patogênese da aterosclerose, desempenhando papel chave na formação de doenças vasculares e suas complicações. Devido à localização do endotélio vascular, as células endoteliais respondem prontamente à presença de fatores que provoquem danos à superfície endotelial. Dessa maneira, a contínua agressão dos fatores de risco cardiovascular ao endotélio propicia a perda de maneira progressiva da função protetora fisiológica, passando a ser fonte de elementos que participam da progressão de doença arterosclerótica. Há então uma modificação em suas funções regulatórias que resultam na disfunção endotelial [8,10].

A disfunção endotelial identificada como um marcador precoce da moléstia cardiovascular apresenta-se como prognóstico de coronariopatias, mesmo antes de alterações arteroscleróticas diagnosticadas por métodos invasivos [8,9].

A doença arterosclerótica avançada é a principal causa de morte em pacientes com DM2. O evento crítico inicial na formação da arterosclerose pode ser causado por lesão endotelial com consequente agregação plaquetária no local lesionado. A elevação dos valores plasmáticos do fator de von Willebrand evidenciam a ocorrência da disfunção endotelial no DM2.

Outros fatores de risco cardiovascular como hipertensão arterial e anormalidades do metabolismo lipídico existentes em pacientes diabéticos tipo 2 não explicam totalmente o aumento no índice de mortalidade cardiovascular [8,10,11].

Algumas pesquisas observaram redução da resposta endotélio-dependente, bem como da resposta vascular independente do endotélio sendo demonstrado comprometimento da atividade do eNOS com resposta normal ao NO exógeno. Um fator que pode ter influenciado nas conclusões dessas pesquisas é a presença ou não da microalbuminúria, tendo em vista que o seu desenvolvimento no paciente diabético pode ocorrer devido a um progressivo grau de comprometimento endotelial. Os mecanismos evolutivos do DM2 para a disfunção endotelial não estão totalmente esclarecidos, embora a hiperglicemia seja um fator importante na evolução da patologia.

Pesquisas experimentais em células endoteliais aórticas humanas demonstraram que a formação e liberação do eNOS

não diminui após a exposição a altas concentrações de glicose. Porém, a produção de ânions superóxido (O_2^-) com o NO é muito rápida e em consequência, produziria o peroxinitrito que pode ser um desencadeador da disfunção endotelial. Sendo assim, a produção de NO basal estava significativamente aumentada nas células com alto nível de glicose [8,12].

A relação entre DM1 e doença cardiovascular é bem conhecida e tem sido atribuída à associação entre hiperglicemia crônica, disfunção endotelial (DE) e inflamação crônica. A hiperglicemia crônica é um importante preditor de complicações micro e macrovasculares [8]. A síndrome de resistência à insulina tem papel central para o desenvolvimento da disfunção endotelial, causando estresse oxidativo e doença macrovascular, acometimento que está presente com frequência no diagnóstico do DM2 e associado a coronariopatia, doença vascular periférica e cerebrovascular, culminando em maior morbidade e mortalidade [9,13].

Estudos experimentais em animais diabéticos demonstraram alteração na vasodilatação endotélio-dependente em diferentes leitos vasculares de animais diabéticos. Em relação à hiperglicemia, pesquisas expondo artérias a elevadas concentrações de glicose causaram alterações semelhantes às encontradas experimentalmente em animais diabéticos. Dessa forma, a hiperglicemia pode representar fator de risco independente para a disfunção endotelial [13,14].

Pesquisas realizadas em indivíduos magros, obesos e diabéticos do tipo 2 demonstraram que o aumento do fluxo nos membros correlaciona-se diretamente com a captação da glicose e que esse efeito era bloqueado com a inibição do óxido nítrico e que obesos sem DM2 tinham disfunção endotelial semelhante aos obesos com DM2, o que demonstra que não só a hiperglicemia, mas também a obesidade contribui para a disfunção endotelial [10,15].

O exercício como terapia não-farmacológica na disfunção endotelial

Dentre as várias terapêuticas empregadas no processo de disfunção endotelial, o enfoque principal é dado à prevenção primária, que inclui mudanças no estilo de vida (dieta e exercício físico). Tal mudança, em conjunto ou separado, a aplicação de medidas farmacológicas como uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina e estatinas, além de medidas clínicas como a revascularização percutânea, demonstra melhora na redução do processo inflamatório [14,16].

A relação entre exercício físico e risco de eventos coronarianos demonstram uma relação íntima entre exercício físico regular e risco reduzido de mortalidade e morbidez para doença arterial coronariana (DAC). Esses estudos apresentaram evidências de que atividade física regular de moderada intensidade diminui os sintomas de DAC, melhora a capacidade funcional [12].

Algumas pesquisas verificaram o efeito do exercício físico em marcadores inflamatórios como a proteína C reativa

(PCR), IL-6 e o TNF- α e o fibrinogênio. Estas proteínas apresentam grande relação para o desenvolvimento de DAC, sendo a IL-6 e o TNF- α liberados pelo sistema imunológico. Recentemente demonstrou-se que os níveis destas proteínas também são afetados significativamente por células do tecido adiposo e músculo esquelético em indivíduos saudáveis e patológicos, estimulando os hepatócitos a produzir a PCR e o fibrinogênio [17].

Estudo envolvendo 652 homens e mulheres brancos e negros, saudáveis, foram submetidos a 20 semanas de exercícios aeróbios em intensidade moderada. Verificou-se que houve alterações positivas nas concentrações de PCR, além de uma redução de 24% da concentração de PCR ($p < 0,001$), independentemente de sexo e cor, acompanhado de um declínio em alguns fatores de risco para DAC, como resistência à insulina e peso corporal [12,18].

Outra pesquisa avaliou 3075 homens e mulheres saudáveis, com idade média de 70 a 79 anos, negros e brancos praticantes de atividade física, na qual se verificou que as concentrações de IL-6, TNF- α e PCR diminuíam em resposta ao aumento dos níveis de exercício físico [12].

Durante o exercício físico dinâmico, observa-se aumento do débito cardíaco, acompanhado pelo aumento do atrito entre o sangue circulante e a parede dos vasos (*shear-stress*), podendo desencadear uma ativação simultânea da produção de óxido nítrico e de espécies reativas de oxigênio. Sugere-se que esse efeito agudo do exercício físico na formação de óxido nítrico pode, cronicamente, resultar em benéficas adaptações vasculares, podendo levar à melhora da função endotelial [4,19].

Em um estudo com 35 indivíduos, 18 DM1, 17 DM2 e 11 controles, usando a tomografia por emissão de pósitrons como avaliação, verificou-se que, nos pacientes com DM, a função endotelial estava prejudicada, o que não aconteceu no grupo controle. A principal nova descoberta dos últimos anos é de que o exercício físico melhora a função endotelial, prejudicada na SM e DM. Outro estudo com 15 pacientes diabéticos, divididos em dois grupos, o grupo que participou de 8 semanas de treinamento de exercício aeróbio, apresentou melhora da função endotelial [13].

Foi realizada uma análise de 27 pacientes DM1 e DM2 com exame de sangue laboratorial, que praticaram exercício físico aeróbio 3 vezes por semana durante 3 meses, com intensidade de 65% a 75% da FC máxima obtida por teste de esforço. Esses pacientes apresentaram que, em adição a melhora de outras anormalidades metabólicas, o exercício físico normalizou as altas concentrações de trombotomodulina (TM) no plasma [13].

É conhecido que a melhora da função endotelial é um dos inúmeros fatores benéficos que o treinamento físico aeróbio promove no sistema cardiovascular sendo esse efeito positivo observado em indivíduos saudáveis, embora seja mais evidente em indivíduos portadores de doenças ou fatores de risco cardiovascular. Tal melhora da função endotelial com

o treinamento físico parece ser decorrente da maior expressão e atividade da eNOS, bem como da enzima superóxido dismutase, o que garante sua síntese aumentada e inativação diminuída [4,20].

O exercício físico é um meio eficaz em indivíduos com DM2 e disfunção endotelial. As pesquisas demonstram cada vez mais evidências de que o exercício físico pode alterar o controle da resistência vascular. A vasodilatação dependente do endotélio, não está prejudicada somente com a doença cardiovascular, mas também com fatores de risco vasculares convencionais, como na síndrome metabólica. O exercício físico ou aumentos crônicos no fluxo de sangue induzem a melhora na função vascular dependente do endotélio [14].

Conclusão

A disfunção endotelial ocorre, de forma precoce, na formação da arterosclerose e, dessa forma, desempenha papel fundamental na formação de doenças vasculares e suas complicações. Dentre as diversas terapêuticas desempenhadas no processo de disfunção endotelial, a mudança no estilo de vida tem sido o principal enfoque, e isso inclui a prática de exercícios físicos.

Diversos estudos têm demonstrado que atividade física regular de moderada intensidade diminui os sintomas de doença arterial coronariana, melhora a capacidade funcional e a qualidade de vida dos indivíduos com disfunção endotelial e isso ocorre por uma melhora na função vascular dependente do endotélio.

As pesquisas aqui apresentadas relataram que as melhoras apresentadas ocorreram em pacientes submetidos a exercícios físicos aeróbios, devido à correlação positiva entre esse tipo de treinamento e a vasodilatação dependente do endotélio. O treinamento resistido na disfunção endotelial tem sido pouco explorado com resultados contraditórios.

Em relação aos pacientes portadores de DM2 com disfunção endotelial, verificou-se que o treinamento aeróbio traz grande melhora nas anormalidades metabólicas ligadas à disfunção endotelial. Sendo assim, é possível afirmar que o treinamento físico é uma estratégia terapêutica importante no tratamento da disfunção endotelial nos pacientes com DM2.

Referências

1. Batlouni M., Ramires JAF. Importância do endotélio na doença arterial coronária e na aterogênese. *Arq Bras Cardiol* 1994;62(4):255-70.
2. Cerqueira NF, Yoshida WB. Óxido nítrico - revisão. *Acta Cir Bras* 2002;17(6):417-23.
3. Vriese AS, Verbeuren TJ, Voorde JV, Lameire NH. Endothelial dysfunction in diabetes. *British J Pharmacol* 2000;130(5):963-74.
4. Bechara LRG, Tanaka LY, Bartholomeu T, Ramires PR. Exercício e disfunção endotelial. *Rev Soc Cardiol* 2007;17(3A):21-4.

5. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5(4).
6. Filho RF, Zilberstein B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. *Metabolismo, síntese e funções. Rev Assoc Med Bras* 2000;46(3):265-71.
7. Arshed A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1998;105(1A):32S-39S.
8. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *J Am Med Assoc* 1999;281:2035-42.
9. Hink U, Li H, Molinay H, Oelze M, Matheis E, Hartmann M et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Am Heart Assoc* 2001;(88):14-22.
10. Wajchenberg BL. Disfunção endotelial no diabetes tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46(5):514-9.
11. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial function. *Am Heart Assoc* 2002;106:2781-86.
12. Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *J Am Med Assoc* 2004;291(16):1978-86.
13. Guzik TJ, Mussa S, Gastalá D, Sadowski J, Ratnatunga C, Pillar R, et al. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus. *Am Heart Assoc* 2002;(105):1656-62.
14. Gresele P, Guglietmini G, Angelis M, Ciferri S et al. Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress induced platelet activation in patients with type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):1013-20.
15. Bertoluci MC, Cé GV, Silva AMV, Puñales MKC. Disfunção endotelial e diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52(2):416-26.
16. Seligman BGS, Clausell N. Disfunção endotelial no diabetes mellitus. *Rev Bras Hipert* 1999;6(3):288-95.
17. Girardi JM, Girardi FA, Peters VM. Endotélio vascular e efeito das estatinas. *Hu Rev* 2006;32(1):21-5.
18. Krinski K, Soares IA, Elsangedy HM, Colombo H, Buzzanchera CF et al. Evidências para prescrição do exercício físico na terapêutica da disfunção endotelial. *Arq Cienc Saúde UNIPAR* 2007;11(2):153-7.
19. Silva CA, Grando JC. Papel do exercício físico na disfunção endotelial de pacientes com síndrome metabólica e diabetes mellitus. *Rev Bras Promoç Saúde* 2007;20(3):181-8.
20. Hambrecht R, Fiehn E, Weigi C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Am Heart Assoc* 1998;98:2709-15.