



REVISTA

da

**SOCIEDADE
de CARDIOLOGIA do
RIO GRANDE DO SUL**

Artigo

Exercício, Inflamação e Disfunção Endotelial na Doença Cardiovascular

Ricardo Stein, Henrique Güths, Salvador S. Ramos
Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da UFRGS, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares UFRGS - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

e Curso de Fisioterapia do Centro Universitário La Salle, Hospital Mãe de Deus
Endereço para correspondência:
Rua João Caetano, 20/302
CEP: 90470-260 – Porto Alegre

Introdução

O endotélio vascular é considerado um tecido ativo e dinâmico. Esse verdadeiro órgão controla funções importantes no organismo, tais como a regulação do tônus vascular, fluidificação, manutenção da circulação sanguínea, assim como a resposta inflamatória. Dessa forma, o endotélio representa uma interface entre os elementos da circulação e os vários sistemas do organismo (1).

O óxido nítrico é o principal fator de relaxamento derivado do endotélio, encarregado de manter o tônus vascular e a reatividade endotelial. A resposta vasomotora do endotélio em situação de normalidade ocorre, enquanto no lúmen vascular, em função do fluxo sanguíneo e do estresse de cisalhamento que incide sobre a parede do vaso (1,2).

A vasorreatividade endotélio-dependente pode ser avaliada pela infusão de acetilcolina (3), bradicinina, noradrenalina ou serotonina (4), enquanto a vasomotricidade endotélio-independente é avaliada pela infusão de nitroglicerina (5) ou de nitroprussiato de sódio (6). A disfunção endotelial caracteriza-se por ser um dos primeiros estágios da aterosclerose. O endotélio lesado expressa, em sua superfície, moléculas de adesão que atraem monócitos. Desde essa fase inicial de recrutamento de leucócitos até uma eventual ruptura de uma placa aterosclerótica já estabelecida, mediadores inflamatórios parecem ter um papel importante (7).

Quando na presença de fatores de risco cardiovascular (como hipertensão (8), dislipidemia (9), diabetes (10), hiperhomocisteinemia (11) e tabagismo (12)), a função endotelial é diretamente afetada. A agressão vascular provocada por esses estímulos fisiopatológicos reduz a biodisponibilidade do óxido nítrico endotelial, prejudicando a resposta vasodilatadora dependente, caracterizando a disfunção endotelial per se (13).

A concepção atual do endotélio vascular difere em muitos aspectos daquela de tempos atrás. Frente a isso, a resposta endotelial a diferentes tipos de estresses tem sido motivo de muito estudo, tanto em indivíduos aparentemente saudáveis quanto em portadores de

doença cardiovascular estabelecida. Especialmente em sujeitos com fatores de risco cardiovascular e/ou naqueles portadores de doença arterial coronária, a vasomotricidade do endotélio vascular periférico e coronário encontra-se alterada. Este comportamento anormal é representado pela vasoconstrição paradoxal que ocorre quando o endotélio é exposto a fatores originalmente vasodilatadores. Com o objetivo de encontrar a melhor terapêutica para esta entidade em particular, a investigação clínica, por meio do exercício físico tem sido utilizada como um método de intervenção promissor e que parece ser custo-efetivo.

Nessa mesma linha de raciocínio, especula-se que um dos prováveis mecanismos de diminuição no risco cardiovascular relacionado com a prática do exercício se relaciona com o impacto deste sobre os diferentes marcadores inflamatórios. Vários estudos têm evidenciado uma associação entre a atividade física regular e a redução nos níveis dos diferentes marcadores inflamatórios. Os mediadores inflamatórios mais estudados como prováveis fatores prognósticos de risco são a proteína C reativa (PCR), ICAMs, IL6, TNF alfa e a P-selectina. Desses, o que tem recebido maior atenção dos pesquisadores quando se trata do binômio inflamação-exercício é a PCR, a qual quando elevada está associada a um risco aumentado para infarto agudo do miocárdico, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular (14). São inúmeras as evidências sugerindo que o exercício físico regular não somente melhora a capacidade funcional, expressa pelo aumento do VO₂max., como também reduz a morbidade e, possivelmente, a mortalidade, justificando assim a sua utilização terapêutica (15,16). No entanto, para que o exercício se consolide como intervenção no manejo de indivíduos com alterações inflamatórias que possam levar à disfunção endotelial, o entendimento dos possíveis mecanismos envolvidos se faz por demais necessário.

Evidências do impacto do exercício sobre os marcadores inflamatórios. Em 3638 homens e mulheres aparentemente saudáveis com 40 anos ou mais, todos participantes do Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), foi calculada a razão de chances para um nível

elevado de PCR. Comparados com os indivíduos que se exercitavam 0 a 3 vezes por mês, os exercitados 4 a 21 vezes por mês apresentaram um valor de 0,77, enquanto aqueles que exercitavam-se 22 ou mais vezes por mês evidenciaram uma razão de 0,63 (17). Ainda do NHANES III, com 13.748 participantes, com 20 anos ou mais, após ajustes para a idade, sexo, etnia, educação, status profissional, fumo, hipertensão, índice de massa corporal, circunferência da cintura, HDL colesterol e uso de aspirina, a razão de chances para PCR elevada foi de 0,98 para aqueles que estavam engajados em atividade física considerada leve no mês prévio, 0,85 para os com atividades moderadas e 0,53 para os com atividades vigorosas (18).

No 52nd Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, pesquisadores da Harvard Medical School apresentaram dados de 2833 homens e mulheres, 41% com doença arterial coronária (DAC) e 59% sem, todos participantes do Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation Study (PRINCE) (19), divididos em 4 grupos: a) exercício menos de 1 vez por semana; b) 1 vez na semana; c) 2 a 3 vezes; d) 4 vezes ou mais na semana. Os níveis de proteína C reativa foram, respectivamente, 0,26, 0,20, 0,18 e 0,17 mg/L, sendo tais achados observados em todos os subgrupos, independentemente de fatores como tabagismo, dislipidemia, idade, entre outros. Esses dados também têm sido observados em diferentes faixas etárias. Em 205 jovens, com idade entre 6 e 24 anos (54% do sexo feminino), a capacidade funcional avaliada por teste de exercício em esteira foi inversamente relacionada aos níveis de PCR, sendo tal achado mais evidente nas mulheres (20).

Também em indivíduos idosos tal fato tem sido observado. Cinco mil oitocentos e oitenta e oito (5888) homens e mulheres, com idade igual ou superior a 65 anos, foram avaliados por meio de questionários sobre sua atividade física e distribuídos em quartis. Comparados com os indivíduos do quartil mais baixo, os sujeitos dos demais quartis (segundo, terceiro e quarto) apresentaram concentração sérica menor de PCR e fibrinogênio (19%, 6% e 4%, respectivamente), o mesmo ocorrendo com a contagem de leucócitos (21).

O impacto de um programa de exercício físico na melhora sobre os marcadores inflamatórios também tem sido estudado, tanto em indivíduos saudáveis quanto em cardiopatas. Quatorze indivíduos aparentemente saudáveis, que se preparavam para uma maratona, foram observados antes e após programa de treinamento que durou nove meses. A média de distância percorrida no início do programa foi de 31 + 9 km/semana, média essa que aumentou para 53 + 15 km/semana ($p < 0,01$) no final do período de treinamento. A média da PCR medida inicialmente foi de 1,19 mg/L, caindo para 0,82 mg/L ($p < 0,05$) após os nove meses de exercício regular e intenso (22).

Também em indivíduos cardiopatas o exercício tem evidenciado melhora sobre marcadores inflamatórios. Um estudo clássico (23) avaliou 20 homens com ICC estável, com idade de 54 + 2 anos, fração de ejeção de 25 + 2%, que foram randomizados para um grupo exercitado ($n=10$) ou para grupo controle ($n=10$). No início do experimento e após seis meses foram obtidas amostras de sangue e realizada biópsia no músculo vastus lateralis. O grupo exercitado apresentou um aumento de 29% no consumo máximo de oxigênio em relação ao grupo controle. Os níveis séricos de TNF alfa, IL-6 e IL-1-beta permaneceram inalterados nos dois grupos, mas se reduziram significativamente nas amostras obtidas na biópsia muscular nos indivíduos treinados quando comparados com os não treinados. Os autores sugeriram que a diminuição da expressão local desses marcadores inflamatórios poderia atenuar o marcado processo catabólico que pode cursar com a progressão da ICC. A importância do processo inflamatório na doença aterosclerótica está bem estabelecida. Um estudo recente avaliou o impacto do componente exercício físico em coronariopatas participantes ou não de programas de reabilitação cardiovascular. Duzentos e setenta e sete pacientes portadores de cardiopatia isquêmica, 235 exercitados e 42 controles não exercitados, foram seguidos durante um tempo médio de três meses. O grupo exercitado apresentou melhora significativa nos índices de gordura corporal, capacidade de exercício, além de vários outros fatores que têm impacto no risco cardiovascular. Os autores também mostraram que, em coronariopatas, os níveis de PCR foram reduzidos em 41% no grupo exercitado, enquanto no grupo não exercitado permaneceram inalterados. Cabe salientar que tal redução ocorreu independente do uso de estatina ou se os sujeitos haviam reduzido ou não o peso corporal (24).

Evidências do impacto do exercício na disfunção endotelial Os estudos experimentais com modelos animais demonstram que o exercício aeróbico melhora a função endotelial em cobaias com DAC,

assim como naquelas com ICC de diferentes etiologias. Acredita-se que a atividade física regular aumenta a produção de óxido nítrico (25), a expressão da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) (26), promove angiogênese induzida pelo fator de crescimento endotelial vascular, além de promover a diminuição da inativação do óxido nítrico (27,28), tendo como efeito final o aumento da biodisponibilidade desse mesmo óxido nítrico. Já em seres humanos, Hambrecht e colaboradores (29) realizaram um ensaio clínico onde 20 pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor do que 40% (classe funcional da NYHA II e III) foram randomizados para um grupo treinamento ($n = 10$) ou para um grupo controle ($n = 10$). Foi avaliado o efeito de seis meses de exercício aeróbico na resposta da função endotelial da artéria femoral, examinada por ultra-som intravascular e angiografia quantitativa, tendo sido estudada a associação da resposta do endotélio com a melhora na capacidade funcional. Após seis meses, os autores encontraram um aumento do fluxo sanguíneo periférico em resposta a ação da acetilcolina (60µg/min: 187% e 90µg/min: 203%) somente no grupo que realizou o programa de treinamento. Esta melhora ocorreu em paralelo com o aumento da capacidade funcional (\uparrow de 26% no VO2 de pico), demonstrando a existência de uma associação entre capacidade aeróbica melhorada com aumento no fluxo sanguíneo periférico ($r = 0,64$; $p < 0,0005$).

Em outro experimento, Linke e colaboradores (30) avaliaram se o treinamento físico específico dos membros inferiores (em cicloergômetro) poderia melhorar a disfunção endotelial local de pacientes com insuficiência cardíaca, verificando se os efeitos sistêmicos poderiam refletir os efeitos locais do treinamento. Para isso, os pacientes foram randomizados, sendo um grupo submetido a um programa de treinamento aeróbico e outro recebendo cuidado padrão para pacientes com ICC e disfunção ventricular. Ambos os grupos começaram a ser avaliados ainda no período de hospitalização e o estudo teve seguimento por quatro semanas após a alta. Os pacientes randomizados para o grupo exercício realizavam seis sessões por dia, com duração de 10 minutos cada, em uma intensidade de 70% do consumo de oxigênio de pico mensurado por meio de cicloergoespirometria. A avaliação da resposta endotelial a acetilcolina também foi feita com a utilização do ultra-som intravascular, mas nesse estudo a mesma foi realizada na artéria braquial.

Os resultados encontrados se somaram àqueles já descritos, obtidos pelo grupo de Hambrecht (29). A melhora na vasodilatação endotélio-dependente observada em resposta à infusão de 30 µg/min de acetilcolina foi de aproximadamente 145% na variação do diâmetro interno do vaso. Aqui também ocorreu uma associação entre a melhora na função endotelial com o incremento na capacidade funcional (\uparrow de 21% no VO2 de pico), representada por um coeficiente de correlação forte entre ambas ($r = 0,63$; $p < 0,05$). Além disso, os dados desse estudo corroboram a informação de que os efeitos do treinamento aeróbico não são restritos ao local onde esse se realiza (membros inferiores), mas indicam a existência de um efeito sistêmico na função endotelial mesmo quando realizado localmente.

No ano 2000, um estudo prospectivo envolveu a associação do exercício aeróbico com a suplementação de L-arginina em um grupo de pacientes com insuficiência cardíaca de maior gravidade (fração de ejeção média de 19±9%). Este estudo arrolou 40 pacientes que foram randomizados para quatro diferentes grupos: treinamento, L-arginina, grupo combinado e grupo controle. O treinamento foi realizado mediante handgrip (exercício localizado) durante quatro semanas, ao passo que a suplementação de L-arginina ocorreu pela adição de 8 g/dia na dieta durante o mesmo período de tempo (31). Os autores observaram que ambas as intervenções, treinamento e L-arginina, melhoraram a vasodilatação endotélio-dependente. E mais, o grupo que combinou o treinamento com a suplementação de L-arginina apresentou um efeito cumulativo na vasodilatação endotélio-dependente quando comparado com cada uma das intervenções isoladamente.

A função endotelial não somente tem um papel fundamental na regulação do tônus vascular, como exerce importante função anti-aterosclerótica, impedindo a agregabilidade plaquetária, assim como a deposição de células inflamatórias na superfície vascular. Nos pacientes com DAC, a disfunção endotelial caracteriza o início do processo aterosclerótico. Diferentes estudos têm evidenciado que o exercício físico melhora a função endotelial periférica desses pacientes e esta melhora está relacionada com o efeito ateroprotetor que o exercício regular exerce (32,33,34).

Também no ano 2000, Hambrecht e colaboradores (35) publicaram, pela primeira vez na literatura, um estudo de eficácia relacionando a disfunção endotelial com o exercício em pacientes com DAC. Esse grupo de pesquisadores investigou o efeito de quatro semanas de

exercício aeróbico na atenuação da vasoconstrição paradoxal em resposta à infusão de acetilcolina e à melhora sobre a função endotelial de artérias coronárias ateroscleróticas. A metodologia utilizada para avaliação da resposta vasomotora foi novamente o ultrassom intravascular e a angiografia quantitativa.

Esse ensaio clínico controlado arrolou 19 homens com idade inferior a 70 anos, todos com DAC estabelecida. Os pacientes somente eram incluídos no estudo se houvesse a indicação de revascularização por angioplastia coronária transluminal percutânea devido à estenose crítica de artéria coronária, ou na presença de estenose não-crítica de outra artéria coronária com menor importância clínica, onde poderia ser realizada a avaliação da disfunção endotelial. Nove pacientes foram randomizados para treinamento e o programa foi realizado durante a hospitalização, sempre em bicicleta ergométrica, 6x/dia durante 10 minutos cada sessão (total de 60 minutos por dia), com intensidade de 80% da frequência cardíaca de pico alcançada no cicloergoespirometria. De todos os vasos analisados, 74% foram da artéria coronária descendente anterior esquerda, 21% da circunflexa e apenas 5% da coronária direita não-dominante. Apenas no grupo treinamento a resposta vasoconstritora da artéria coronária, após a infusão de 0,72 µg/minuto e 7,2 µg/minuto de acetilcolina, foi marcadamente atenuada (em 48% e 54%, respectivamente), fato este que não foi observado no grupo controle. Da mesma forma, após quatro semanas de treinamento, houve melhora no fluxo sanguíneo coronário, tendo sido observada uma resposta dose-dependente (aumento médio de 110%). Estes dados fornecem subsídios importantes para que se deduza que o exercício pode promover uma melhora perfusional em pacientes com aterosclerose coronária. Aliás, cabe salientar que os resultados citados foram alcançados após um período relativamente curto de treinamento e que, além da melhora significativa na vasomotricidade coronária, houve aumento significativo na capacidade funcional de 12%.

No entanto, mesmo que as quatro semanas de treinamento intensivo tenham atenuado significativamente a resposta vasoconstritora das artérias coronárias, a função normal não foi restabelecida, sugerindo que, para se pensar em reversão completa da disfunção endotelial destas artérias, possa ser necessário um período mais prolongado de treinamento.

Recentemente, o seguimento de seis meses do estudo anterior foi apresentado por Gielen e colaboradores (36). Nesse experimento, os autores compararam os efeitos das quatro semanas de treinamento intra-hospitalar (29) com os seis meses de um programa de exercício domiciliar. Após a alta hospitalar, os pacientes do grupo treinamento foram instruídos a se engajar em um programa de exercício por seis meses. O mesmo consistia de uma sessão de treinamento ao dia, 7 vezes/semana e com duração de 20 minutos cada sessão. Os pacientes também foram instruídos a se exercitar em 80% da frequência cardíaca alcançada no pico do esforço na cicloergoespirometria. Além disso, todos foram estimulados a participar de uma sessão por semana em grupo, dentro do ambiente do hospital.

Os resultados encontrados no grupo que treinou em seu domicílio por seis meses seguiu a mesma tendência daquele encontrado no treinamento realizado no hospital. No entanto, a magnitude do resultado obtido foi menor quando comparado ao alcançado durante as quatro semanas de treinamento hospitalar. A resposta vasoconstritora da artéria coronária após a infusão de 0,72 µg/minuto e 7,2 µg/minuto de acetilcolina foi marcadamente atenuada em 39% e 38%, se comparada com a melhora de 48% e 54%, respectivamente, encontrada durante o treinamento hospitalar. Além disso, após seis meses de treinamento domiciliar, a melhora do fluxo sanguíneo coronário representou um aumento médio de 33%, aumento este inferior aos 110% alcançados durante as quatro semanas de treinamento intra-hospitalar. O incremento na capacidade funcional segue o mesmo padrão, porém, restringe-se a 8% (a capacidade funcional aumentou em 12% após treinamento no período hospitalar). É digno de nota que, embora tenha havido discreta melhora do fluxo sanguíneo coronário após seis meses de treinamento no domicílio, a resposta vasoconstritora à infusão de acetilcolina foi de menor magnitude do que a observada após o treinamento realizado ao longo das quatro semanas no hospital (35,36).

Frente a esses resultados, é importante salientar que: (1) o treinamento hospitalar foi totalmente supervisionado, enquanto o domiciliar não; (2) a duração semanal do treinamento hospitalar foi maior do que a do treinamento domiciliar (60 minutos/dia versus 20 minutos/dia - o montante total de tempo exercitado durante o treinamento hospitalar difere do tempo exercitado durante o treinamento no domicílio - 360 minutos/semana versus 125 ± 20,6 minutos/semana, respectivamente); (3) o treinamento domiciliar é efetivo em manter os resultados adquiridos durante a fase hospitalar;

(4) a efetividade do exercício com relação à função endotelial, entretanto, pode depender da duração do exercício por dia; (5) os resultados do treinamento sobre a função endotelial que foram observados podem ser atenuados quando a duração diária de exercício venha a ser reduzida em relação a uma quantidade prévia que se mostre eficaz; (6) por fim, mesmo na ausência de fatores de risco que poderiam ter influência sobre a função endotelial, uma melhora na vasodilatação endotélio-dependente, após seis meses de exercício, foi observada. Esse fato sugere que o efeito direto do aumento intermitente do estresse de cisalhamento venha a ser um dos possíveis mecanismos que explicam o benefício do exercício sobre a função endotelial em pacientes com DAC.

Conclusão

O corpo de evidências disponível permite incorporar o exercício físico como uma das medidas não farmacológicas eficazes na melhora da disfunção endotelial e inflamação, processos esses bem estabelecidos como participantes na gênese e na perpetuação do processo aterosclerótico e suas complicações. Novos estudos deverão ampliar o conhecimento sobre o tipo, a intensidade e a duração da atividade física, possibilitando detalhar uma prescrição da dose mais adequada de exercício para cada situação em particular. A grande expectativa, portanto, reside em ensaios clínicos que avaliem o real impacto desses achados na morbi-mortalidade cardiovascular.

Referências Bibliográficas:

1. Gonzales MA and Selwyn AP. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. *Am J Med* 2003;115(8A):99S-106S.
2. Moyna NM and Thompson PD. The effect of physical activity on endothelial function in man. *Acta Physiol Scand* 2004;180:113-123.
3. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-1051.
4. Laughlin MH. Endothelium-mediated control of coronary vascular tone after chronic exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:1135-1144.
5. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:454-460.
6. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:191-196.
7. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
8. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE and Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;323:22-27.
9. Chowiecnyk PJ, Watt AGF, Cockcroft JR and Ritter JM. Impaired endothelium-dependent vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia. *Lancet* 1992;340:1430-1432.
10. Antoniadis C, Tousoulis D, Tountas C et al. Vascular endothelium and inflammatory process, in patients with combined type 2 diabetes mellitus and coronary atherosclerosis: the effects of vitamin C. *Diabet Med* 2004;21:552-558.
11. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT and Creager MA. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in humans. *Circulation* 1997;95:1119-1121.
12. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatations in healthy young adults. *N Engl J Med* 1986;334:150-154.
13. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:631-638.
14. Blake GJ, and Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001;89:763-71.
15. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999;99:1173-1182.
16. Myers J, Prakash M, Froelicher V et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793-801.
17. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between activity and inflammation among apparently middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med* 2002;62(11):1286-92.
18. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among USA adults. *Epidemiology* 2002;13(5):561-8.
19. Albert MA. C-reactive protein levels lowered with physical exercise. 52nd Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (abstract).
20. Isasi CR, Deckelbaum RJ, Tracy RP et al. Physical fitness and C-reactive protein level in children and young adults: the Columbia University Bio Markers Study. *Pediatrics* 2003; 111(2):332-8.

21. Geffken DF, Cushman M, Burke GL et al. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol* 2001;153(3):242-50.
22. Mattusch F, Dufaux B, Heine O et al. Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *Int J Sports Med* 2000; 21(1):21-4.
23. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(5):869-72.
24. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1056-61.
25. Takamura M, Parent R, Lavallée M. Enhanced contribution of NO to exercise-induced coronary responses after α -adrenergic receptor blockade. *Am J Physiol* 2002;282:H508-H515.
26. Griffin KL, Woodman CR, Price EM et al. Endothelium-mediated relaxation of porcine collateral-dependent arterioles is improved by exercise training. *Circulation* 2001;104:1393-1398.
27. Fogarty JA, Muller-Delp JM, Delp MD et al. Exercise training enhanced vasodilation responses to vascular endothelial growth factor in porcine coronary arterioles exposed to chronic coronary occlusion. *Circulation* 2004;109:664-670.
28. Traverse JH, Wang YL, Du R et al. Coronary nitric oxide production in response to exercise and endothelium-dependent agonists. *Circulation* 2000;101:2526-2531.
29. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998;98:2709-2715.
30. Linke A, Schoene N, Gielen S et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: Systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:392-7.
31. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S et al. 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.
32. Schachinger V, Britten MR, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-1906.
33. Dimmeler S, and Zeiher AM. Exercise and cardiovascular health: Get active to "AKTivate" your endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003;107:3118-3120.
34. Walsh JH, Bilsborough W, Maiorana A et al. Exercise training improves conduit vessel function in patients with coronary artery disease. *J Appl Physiol* 2003;95:20-25.
35. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:454-460.
36. Gielen S, Erbs S, Linke A et al. Home-based versus hospital-based exercise programs in patients with coronary artery disease: effects on coronary vasomotion. *Am Heart J* 2003;145:e3.° 02 Mai/Jun/Jul/Ago 2004