

# Exercício físico, receptores $\beta$ -adrenérgicos e resposta vascular

## *Physical exercise, $\beta$ -adrenergic receptors, and vascular response*

Alexandre Sérgio Silva, Angelina Zanesco\*

### Resumo

O exercício aeróbio promove efeitos benéficos na prevenção e tratamento de doenças como hipertensão arterial, aterosclerose, insuficiência venosa e doença arterial periférica. Os receptores  $\beta$ -adrenérgicos estão presentes em várias células. No sistema cardiovascular, promovem inotropismo e cronotropismo positivo cardíaco e relaxamento vascular. Embora os efeitos do exercício tenham sido investigados em receptores cardíacos, estudos focados nos vasos são escassos e controversos. Esta revisão abordará os efeitos do exercício físico sobre os receptores  $\beta$ -adrenérgicos vasculares em modelos animais e humanos e os mecanismos celulares envolvidos na resposta relaxante. Em geral, os estudos mostram resultados conflitantes, onde observam diminuição, aumento ou nenhum efeito do exercício físico sobre a resposta relaxante. Assim, os efeitos do exercício na sensibilidade  $\beta$ -adrenérgica vascular merecem maior atenção, e os resultados mostram que a área de fisiopatologia vascular é um campo aberto para a descoberta de novos compostos e avanços na prática clínica.

**Palavras-chave:** Receptores  $\beta$ -adrenérgicos, pressão arterial, músculo liso vascular, exercício físico.

### Abstract

Aerobic exercise promotes beneficial effects on the prevention and treatment of diseases such as arterial hypertension, atherosclerosis, venous insufficiency, and peripheral arterial disease.  $\beta$ -adrenergic receptors are present in a variety of cells. In the cardiovascular system,  $\beta$ -adrenergic receptors promote positive inotropic and chronotropic response and vasorelaxation. Although the effect of exercise training has been largely studied in the cardiac tissue, studies focused on the vascular tissue are rare and controversial. This review examines the data from studies using animal and human models to determine the effect of physical exercise on the relaxing response mediated by  $\beta$ -adrenergic receptors as well as the cellular mechanisms involved in this response. Studies have shown reduction, increase, or no effect of physical exercise on the relaxing response mediated by  $\beta$ -adrenergic receptors. Thus, the effects of exercise on the vascular  $\beta$ -adrenergic sensitivity should be more deeply investigated. Furthermore, the physiopathology of the vascular system is an open field for the discovery of new compounds and advances in the clinical practice.

**Keywords:**  $\beta$ -adrenergic receptors, blood pressure, vascular smooth muscle, physical exercise.

### Introdução

As últimas décadas foram marcadas pelo aumento da prevalência de fatores de risco cardiovasculares, como o sedentarismo, a obesidade e alterações do perfil lipídico, elevando, assim, a incidência das doenças crônico-degenerativas, como hipertensão arterial, diabetes melito tipo 2 e aterosclerose<sup>1</sup>. Algumas doenças vasculares comprometem sobremaneira o fluxo sanguíneo e a oxigenação de diferentes tecidos, acarretando dificuldade de cicatrização, infecção e dor, podendo resultar em amputação, principalmente de membros inferiores, e constituindo uma importante causa de mortalidade<sup>2</sup>. A insuficiência venosa e a doença arterial obstrutiva periférica apresen-

tam alta prevalência na população, principalmente entre os mais idosos, atingindo cerca de 10 a 40%, e a etiopatogênese de ambas está estreitamente associada à disfunção endotelial<sup>2,3</sup>.

Evidências mostram que o treinamento físico aeróbio promove efeitos benéficos tanto na prevenção como no tratamento de doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas, como a hipertensão arterial, o diabetes melito, as dislipidemias e a aterosclerose<sup>4</sup>. Um dos mecanismos pelos quais o exercício físico promove esses efeitos está associado ao aumento do fluxo sanguíneo sobre a parede dos vasos, resultando em aumento na produção de óxido nítrico (NO) e/ou de sua biodisponibilidade para o músculo liso vascular<sup>5,6</sup>.

\*Departamento de Educação Física, Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Rio Claro, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Artigo submetido em 26.01.09, aceito em 10.03.10.

J Vasc Bras. 2010;9(2):47-56.

O exercício físico promove impacto direto sobre a função vascular, com efeitos benéficos significativos na qualidade de vida dos pacientes<sup>4</sup>. Estudos relatam que pacientes com doença arterial obstrutiva periférica passam a sentir menos dores e aumentam a distância de caminhada sem claudicação em resposta ao exercício físico, reduzindo significativamente a mortalidade desses pacientes<sup>7-9</sup>. Embora existam medicações que também melhorem a capacidade de caminhar sem claudicação, os resultados são ainda modestos se comparados com o exercício físico realizado de forma supervisionada e associado ao abandono do tabagismo<sup>10</sup>. Em sujeitos que foram submetidos a procedimento cirúrgico de veias varicosas, a prática de exercícios físicos mostra-se capaz de restaurar a função endotelial microvascular a valores comparáveis aos de congêneres saudáveis, até mesmo nos primeiros minutos após sua realização<sup>11</sup>.

Além de atuar sobre as células endoteliais, o exercício físico promove redução da atividade simpática e aumenta a atividade parassimpática, acarretando melhoria no tônus vascular<sup>12</sup>. O exercício físico ainda contribui para alterações morfológicas dos vasos, modulando o crescimento da musculatura lisa vascular, a formação das células endoteliais e a redução da apoptose e promovendo a angiogênese<sup>6</sup>. Tem sido relatada melhora da atividade oxidativa intramuscular em pacientes com doença arterial obstrutiva periférica, via diminuição da concentração da acilcarnitina de cadeia curta, um intermediário do metabolismo oxidativo<sup>13</sup>, o que contribui para o aumento da distância percorrida sem claudicação nos pacientes com doença arterial obstrutiva periférica que realizam treinamento físico.

Os receptores adrenérgicos também estão implicados na atividade vascular. A estimulação dos receptores  $\alpha$  e  $\beta$  em resposta à exposição aos seus agonistas promove constrição ou relaxamento de artérias e veias. A produção de NO pelas células endoteliais é, em parte, mediada pela ativação dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos<sup>14</sup>. No entanto, pouco se sabe sobre o papel dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos em vasos e a influência do exercício físico sobre esses receptores em indivíduos saudáveis ou acometidos por diferentes estados patológicos, como aterosclerose, hipertensão arterial e diabetes melito.

Portanto, essa revisão abordará a participação dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos no relaxamento vascular, o efeito do exercício físico sobre essa resposta e os mecanismos moleculares envolvidos. O estudo dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos oferece um campo interessante na área de fisiologia vascular, que poderá abrir novas perspectivas na prevenção e/ou terapêutica das patologias vasculares de diferentes etiologias.

## Músculo liso vascular e endotélio

Os vasos arteriais, usualmente, possuem três camadas: a camada íntima, que está em contato com os elementos do sangue e é essencialmente constituída por células endoteliais; a camada média, composta de células musculares lisas; e a camada adventícia, composta de tecido conjuntivo fibroso, que reveste a parte externa do vaso. A célula muscular lisa é comumente encontrada na forma de fuso com maior diâmetro na região do núcleo. O retículo sarcoplasmático, menos desenvolvido quando comparado aos retículos de outros tipos de células musculares, está em íntima associação com a membrana plasmática, o que explica seu envolvimento nos mecanismos de sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$  e na contração muscular. A ativação dessa cascata bioquímica de contração da musculatura lisa vascular dá-se pela ligação de agentes contráteis, como noradrenalina, fenilefrina e endotelina com receptores de membrana específicos presentes na célula muscular. Esses receptores, por sua vez, ativam uma proteína chamada proteína G, que estimula a enzima fosfolipase C, presente na membrana celular, que catalisa a formação de segundos mensageiros, a partir de fosfolípidos de membrana gerando o inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) e o diacilglicerol (DAG). O IP3 liga-se aos seus receptores localizados no retículo sarcoplasmático, liberando para o citosol o íon  $\text{Ca}^{2+}$  contido nessa organela. A molécula de DAG ativa uma proteína denominada proteína kinase C (PKC), que, por sua vez, fosforila proteínas ligadas ao canal para cálcio do tipo L, favorecendo o influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular para o meio intracelular. Esses dois mensageiros produzem a elevação de  $\text{Ca}^{2+}$ , acarretando a interação actina-miosina e produzindo a contração da musculatura lisa vascular<sup>15</sup>.

O relaxamento da musculatura lisa vascular é desencadeado por diferentes agentes produzidos pelas células endoteliais, entre eles a prostaciclina, o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) e o NO. O NO é considerado o mais potente vasodilatador produzido pelo endotélio, e o controle de sua produção está diretamente relacionado a diversas patologias, como hipertensão arterial, aterosclerose e doença arterial coronária<sup>16</sup>. Diversos mediadores e neurotransmissores podem promover a liberação do NO pelas células endoteliais, como a acetilcolina, a bradicinina e a noradrenalina, através de ativação dos seus receptores específicos.

Mais recentemente, o peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) e o sulfeto de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{S}$ ) têm merecido destaque na área de pesquisa vascular como importantes mediadores na resposta relaxante de diferentes vasos<sup>17,18</sup>. Assim, a descoberta dessas moléculas na função vascular abre relevante campo no potencial terapêutico das doenças tromboembólicas.

## Receptores $\beta$ -adrenérgicos

Os receptores adrenérgicos foram inicialmente divididos em duas grandes categorias,  $\alpha$  e  $\beta$ . Posteriormente, eles foram subdivididos em subtipos  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$  pelo uso de antagonistas seletivos e sequenciamento dos aminoácidos que participam de suas estruturas protéicas. Os receptores  $\alpha$ -adrenérgicos são ainda subdivididos em  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$ ,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  e  $\alpha_{2C}$ <sup>19-21</sup>.

Os receptores  $\beta$ -adrenérgicos estão presentes em diferentes células, atuando em uma variedade de funções, entre elas modulação da liberação de hormônios, controle metabólico e regulação cardiovascular. A estimulação dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, em ilhotas de Langerhans, promove aumento na glicemia em humanos, de modo que agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos são utilizados no tratamento da hipoglicemia<sup>22,23</sup>. Nos adipócitos, tem sido demonstrado que os receptores  $\beta_3$  atuam na liberação de leptina<sup>24</sup>. Além disso, o balanço entre lipogênese e lipólise está associado à estimulação de receptores  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgicos, respectivamente<sup>25</sup>.

Particularmente, no sistema cardiovascular, os receptores  $\beta$ -adrenérgicos promovem cronotropismo e inotropismo positivo cardíaco (aumento da frequência cardíaca e da força de contração, respectivamente) e vasodilatação. Essas ações são desencadeadas pela ligação das catecolaminas (adrenalina e noradrenalina, liberadas das fibras autonômicas) aos diferentes subtipos de receptores  $\beta$ -adrenérgicos presentes nas células musculares cardíacas e nos vasos sanguíneos. Atualmente, são reconhecidos pelo menos três subtipos de receptores  $\beta$ -adrenérgicos, denominados  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$ . Os receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$  foram os primeiros a serem classificados, a partir da utilização de agonistas e antagonistas seletivos<sup>26</sup>. Os receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos foram primeiramente descritos em adipócitos<sup>27</sup> e, posteriormente, foi demonstrado sua presença em tecido cardíaco, mediando cronotropismo<sup>28</sup>, e também em vasos, promovendo vasodilatação<sup>14</sup>. A classificação dos receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos foi possível através da síntese de agonistas seletivos, como o BRL 37344 e o CL 316243<sup>29,30</sup>. A existência de um quarto receptor  $\beta$ -adrenérgico, denominado  $\beta_4$ , que mediará a captação muscular de glicose e cronotropismo e inotropismo cardíaco em humanos e ratos, foi proposto por vários autores<sup>31-33</sup>. Entretanto, outros estudos relatam que os receptores  $\beta_1$  podem se apresentar com um estado conformacional alterado, no qual perdem afinidade aos seus ligantes específicos e passam a ter afinidade para outros agonistas, que ativam receptores  $\beta_3$  e também receptores  $\beta_4$ , como o agonista CGP-12177<sup>34-38</sup>. Assim, a existência do receptor adrenérgico  $\beta_4$  ainda permanece em aberto.

A afinidade e a eficácia das drogas  $\beta$ -adrenérgicas também podem variar em função do estado conformacional dos receptores e seus sistemas de acoplamento com as proteínas e segundos mensageiros presentes dentro das células que compõem os tecidos<sup>39,40</sup>. A densidade dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos também varia muito entre as diferentes células e tecidos e de acordo com a espécie estudada<sup>41-44</sup>.

## Receptores $\beta$ -adrenérgicos vasculares

Os primeiros trabalhos estudando leitos vasculares mostraram a existência de dois subtipos de receptores  $\beta$ -adrenérgicos,  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , em diferentes artérias e veias. Observou-se que a resposta vasodilatadora era mediada predominantemente pelos receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos em comparação aos receptores do subtipo  $\beta_1$ , sendo a ordem de potência da adrenalina > noradrenalina > fenilefrina<sup>45-47</sup>, embora essa classificação de potência não se aplique a todos os leitos vasculares<sup>5</sup>. Alguns estudos mostram que os receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos também promovem vasodilatação<sup>48,49</sup>, enquanto que outros trabalhos mostram que os receptores do subtipo  $\beta_3$  participam da resposta vasodilatadora em artérias de diversas espécies, como as coronárias de humanos<sup>14,50</sup>, a aorta de ratos<sup>51</sup> e as artérias pulmonares de cães<sup>52-54</sup>. Em aorta de ratos, foi demonstrado que algumas respostas relaxantes parecem ser mediadas por uma população de receptores atípicos (supostamente os  $\beta_4$ ), através da utilização de agonistas/antagonistas convencionais que estimulam os subtipos de receptores  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$ <sup>55-57</sup>. Por outro lado, outros trabalhos não confirmaram a participação dos receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos nem desse receptor atípico ( $\beta_4$ ) nessa preparação<sup>58,59</sup>. Em artérias mesentéricas de rato, o receptor  $\beta_4$ -adrenérgico também parece estar presente<sup>60</sup>, mas esses dados não foram confirmados em estudo posterior nessas mesmas artérias<sup>48</sup>.

Estudos envolvendo artérias femorais e braquiais são mais escassos, em comparação com as artérias mais centrais e calibradas, como aorta e mesentérica. Em um desses poucos estudos, foi observada a presença de receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$ -adrenérgicos através do emprego de agonistas/antagonistas seletivos em artéria femoral de porcos<sup>61</sup>. Por outro lado, em artérias femorais de coelhos, foi demonstrado que somente os subtipos de receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos medeiam a resposta vasodilatadora<sup>62</sup>.

## Mecanismo de ação dos receptores $\beta$ -adrenérgicos

As vias de sinalização intracelular em resposta à ativação dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos em vasos são múltiplas e modificam-se de acordo com o subtipo de receptor

$\beta$ -adrenérgico que está mediando as respostas relaxantes e também com o leito vascular estudado<sup>61</sup>. Embora a ativação do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) seja a via clássica para a resposta vasodilatadora à estimulação  $\beta$ -adrenérgica, mecanismos dependentes e independentes da formação desse segundo mensageiro contribuem para a resposta relaxante induzida pela ativação desses receptores<sup>63,64</sup>. Para maiores detalhes, veja a Figura 1.

### Via de sinalização AMPc-proteína kinase A

Os adrenoceptores pertencem a uma super família de receptores de membrana estritamente relacionados e acoplados às proteínas G. Todas essas proteínas compartilham uma estrutura peptídica comum, na qual a porção amino-terminal (N), no lado extracelular da membrana, é conectada à cadeia carboxilica terminal (C), no lado intracelular da membrana, por sete domínios transmembrana. O tamanho relativo das cadeias terminais N e C e da terceira alça intracelular varia consideravelmente de receptor para receptor<sup>65,66</sup>. A terceira alça intracelular dos adrenoceptores  $\beta$  é o próprio sítio de acoplamento desses receptores com a proteína G. As proteínas G são heterotrímeros, consistindo de uma subunidade hidrofílica  $\alpha$  e duas subunidades hidrofóbicas,  $\beta$  e  $\gamma$ . Na ausência de agonista, quando a proteína

G está na forma inativa, uma molécula de guanosina difosfato (GDP) encontra-se ligada à subunidade  $\alpha$ , formando um complexo associado às subunidades  $\beta$  e  $\gamma$ . Na presença do agonista, o receptor ativado interage com a proteína G e induz a troca de GDP por guanosina trifosfato (GTP) na subunidade  $\alpha$ . Após ligar-se ao GTP, a subunidade  $\alpha$  dissocia-se das subunidades  $\beta\gamma$  e torna-se ativada. A subunidade  $\alpha$  permanece livre até que ocorra a hidrólise de GTP e a formação novamente de GDP, levando à sua reassociação com as subunidades  $\beta\gamma$ . A subunidade  $\alpha$  da proteína Gs, quando ativada, leva à estimulação da adenilil ciclase, a qual leva à formação do segundo mensageiro AMP cíclico, a partir da quebra de ATP. O AMPc ativa a proteína kinase A que irá promover redução da concentração de  $Ca^{2+}$  intracelular na musculatura lisa vascular, com consequente vasodilatação<sup>66,67</sup>. Para maiores detalhes, veja a Figura 1.

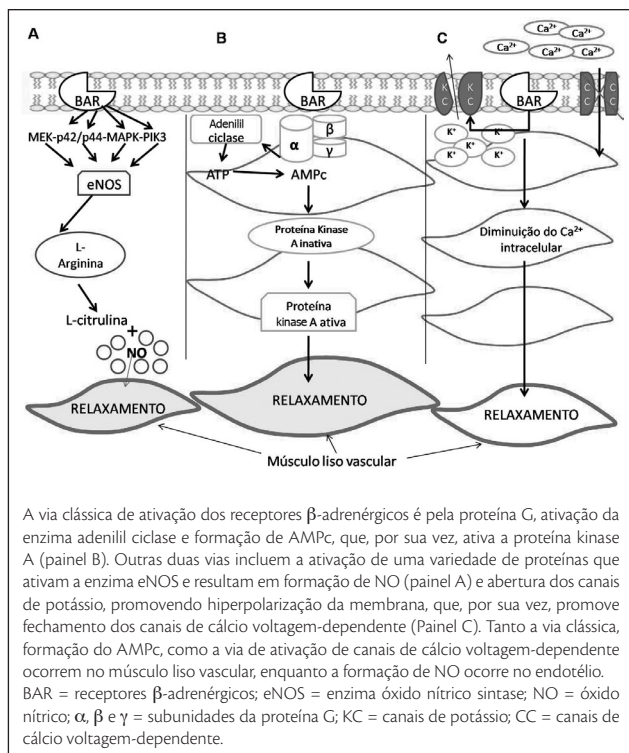
### Via de sinalização por ativação de canais de potássio dependente de cálcio

A manutenção da atividade relaxante da aorta em resposta à isoprenalina, mesmo na presença do SD 22 536 (um inibidor da adenilil ciclase), suportam a existência de um mecanismo independente da via do AMPc em determinados vasos<sup>51</sup>. Além disso, a resposta relaxante é abolida na presença de iberiotoxina, bloqueador de canais de  $K^+$ , o que sugere a participação dos canais de  $K^+$  de alta condutância ativados por  $Ca^{2+}$  (MaxiK). Esses dados estão de acordo com trabalho prévio que demonstrou a importância dos canais de  $K^+$  na resposta relaxante de artéria basilar de porcos<sup>68</sup>. Adicionalmente, foi demonstrado que o relaxamento foi dependente dos canais MaxiK apenas para as respostas mediadas pelos receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$ -adrenérgicos, enquanto que, para os receptores  $\beta_3$ , os canais de  $K_v$  não parecem estar envolvidos<sup>51</sup>.

O mecanismo pelo qual a ativação dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos promove relaxamento é feito através da ativação e abertura de canais de  $K^+$ , permitindo o seu efluxo para o meio extracelular, que, por sua vez, provoca redução no potencial de membrana, gerando a hiperpolarização da célula. Isso resulta em fechamento dos canais de  $Ca^{2+}$  dependentes de voltagem. O fechamento dos canais de  $Ca^{2+}$  pela hiperpolarização da membrana provoca redução do complexo  $Ca^{2+}$ -calmodulina e da fosforilação da cadeia leve de miosina, acarretando resposta relaxante<sup>10</sup>. Para maiores detalhes, veja a Figura 1.

### Via de sinalização: óxido nítrico-GMPc

Outra via de sinalização da resposta relaxante pela ativação dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, independente do



**Figura 1** - Mecanismos pelos quais os receptores  $\beta$ -adrenérgicos promovem relaxamento vascular

AMPC, é pela via endotelial. A resposta vasodilatadora por estimulação dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos tem se mostrado parcialmente<sup>69,70</sup> ou totalmente<sup>14</sup> inibida por retirada do endotélio ou na presença de inibidores da síntese de NO, como o L-NAME. Além disso, a inibição da enzima guanilato ciclase solúvel em vasos sem endotélio elimina a resposta vasodilatadora, enquanto que a adição de nitropussiato de sódio restaura o relaxamento vascular. Assim, esses trabalhos mostram que o NO produzido pelas células endoteliais está envolvido no relaxamento induzido por estimulação de receptores  $\beta$ -adrenérgicos.

Os mecanismos pelos quais os receptores  $\beta$ -adrenérgicos promovem liberação de NO parecem envolver várias vias sinalizadoras, como a proteína quinase ativada por mitogênio (MEK), as p42/p44 proteínas quinase ativadas por mitogênio (MAPK) ou ERK1/2 e fosfatidilinositol 3 kinase (PI3K), tanto em humanos como em animais de laboratório<sup>71-73</sup>. A ativação dessas enzimas pelos receptores  $\beta$ -adrenérgicos leva à ativação da sintase do NO endotelial (eNOS) presente na célula endotelial, que, por sua vez, vai promover a oxidação do nitrogênio terminal do grupamento guanidino do aminoácido L-arginina, formando quantidades equimolares de NO e L-citrulina. Uma vez formado, o NO difunde-se rapidamente da célula endotelial para a célula muscular lisa, onde interage com o grupamento heme da guanilato ciclase solúvel, estimulando a sua atividade catalítica e levando à formação de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), que, por sua vez, diminui os níveis intracelulares de  $Ca^{2+}$ . Para maiores detalhes, veja a Figura 1. Os mecanismos pelos quais a via NO/GMPc induz vasodilatação incluem inibição da geração de IP3, aumento do sequestro de  $Ca^{2+}$  citosólico, desfosforilação da cadeia leve de miosina, inibição do influxo de  $Ca^{2+}$ , ativação de proteínas kinases, estimulação da  $Ca^{2+}$ -ATPase de membrana e abertura de canais de  $K^{+}$ <sup>74</sup>.

### Fosfodiesterases e doença vascular

A importância das moléculas de AMPc e GMPc como mediadores de várias funções celulares, entre elas regulação do tono vascular, proliferação das células musculares lisas e inibidor da adesão e agregação plaquetária, tem acarretado inúmeras pesquisas para o desenvolvimento e síntese de diversos compostos, no intuito de elevar ou controlar seus níveis intracelulares como terapia para diversas patologias, como disfunção erétil, doenças cardíacas e vasculares<sup>5</sup>.

Os níveis intracelulares de AMPc e GMPc são controlados por enzimas chamadas fosfodiesterases, que catalisam a hidrólise desses mediadores, levando à formação das moléculas de 5'AMPc e 5'GMPc, respectivamente.

Existem pelo menos 11 isoformas de fosfodiesterases, entre elas as fosfodiesterases tipo 3 e 5, que são altamente seletivas para a degradação do AMPc e GMPc, respectivamente<sup>75</sup>. O composto, cilostazol, um inibidor seletivo da fosfodiesterase 3, tem sido largamente empregado na clínica para tratamento da claudicação intermitente da doença arterial obstrutiva periférica, promovendo elevação dos níveis intracelulares de AMPc. A administração de cilostazol promove potente vasodilatação e inibição da agregação plaquetária, melhorando a dor e a aptidão física para caminhar<sup>2,10</sup>. Além disso, a ativação dos receptores  $\beta$ -adrenérgico leva à ativação de dois importantes segundos mensageiros, o AMPc e o GMPc, cujo alvo terapêutico é foco de importantes indústria farmacêuticas, mostrando a importância de investigar o papel desses receptores na doença vascular. Recentemente, foram sintetizados por pesquisadores alemães os compostos BAY 41-2272 e BAY 58-2667, ativadores diretos da guanilato ciclase solúvel, mostrando-se potentes vasodilatadores com grande potencial terapêutico para as doenças vasculares como a trombose e a doença arterial obstrutiva periférica<sup>76</sup>.

Assim, a terapêutica farmacológica para as doenças vasculares ainda necessita de maiores avanços, e sua associação com terapêutica não-farmacológica, como o exercício físico, merece atenção dentro da área da angiologia, uma vez que o exercício físico promove importantes alterações no sistema vascular, em especial no endotélio.

### Exercício físico e ativação endotelial

O exercício físico é caracterizado pela contração muscular esquelética, e durante a sua execução ocorrem importantes alterações cardiovasculares, como: aumento do fluxo sanguíneo para a musculatura em atividade, redução da resistência vascular periférica proporcional ao aumento do débito cardíaco e, conseqüentemente, elevação da pressão arterial sistólica. Para o ajuste de todas essas alterações cardiovasculares que o exercício físico provoca, existem mecanismos de regulação tanto neurais como humorais. Os fatores humorais que irão provocar redução da resistência vascular periférica e, conseqüentemente, da pressão arterial são primariamente dependentes do endotélio<sup>16</sup>.

O aumento do fluxo sanguíneo pulsátil e a pressão que o sangue exerce sobre a parede vascular produzem a chamada força de cisalhamento (*shear stress*) que atua sobre a camada íntima dos vasos onde residem as células endoteliais. A força de cisalhamento é um poderoso estímulo para a geração do agente vasodilatador NO no sistema vascular. Associado a esse fenômeno, o exercício físico é um importante estímulo para o aumento do fluxo sanguíneo e, conseqüentemen-



te, promove aumento na produção de NO que desencadeia efeitos benéficos, como relaxamento vascular e inibição da agregação plaquetária, prevenindo doenças como a hipertensão arterial e a aterosclerose<sup>6</sup>. O NO desempenha papel protetor no processo de aterosclerose por duas vias de sinalização. Primeiro, o NO impede a formação da molécula de LDL colesterol oxidada, através de sua ação antioxidante (dependente da concentração), diminuindo a formação de espécies reativas de oxigênio, fundamentais para o processo de oxidação das moléculas de LDL colesterol; segundo, pela sua ação inibitória na adesão e agregação plaquetária, impedindo a formação de trombos e consequente isquemia parcial ou total dos tecidos envolvidos<sup>6</sup>. Trabalhos avaliando animais hipercolesterolêmicos mostraram aumento da expressão da enzima antioxidante superóxido dismutase (SOD) e melhor sensibilidade relaxante a través da ativação da via NO/GMPc pelos receptores  $\beta$ -adrenérgicos vasculares em resposta crônica ao exercício<sup>77,78</sup>.

Os mecanismos pelos quais a força de cisalhamento promove aumento na produção de NO envolve a ativação de diferentes proteínas de membrana denominadas mecanossensores. Esses mecanorreceptores podem ser as proteínas Gs, os canais iônicos, a caveolina e as integrinas, que captam as alterações de tensão sobre a parede celular e convertem os estímulos mecânicos em estímulos químicos para a ativação da eNOS<sup>16</sup>. As vias envolvidas nesse processo estão relacionadas à ativação da PKC, da c-Src e da Akt/ PI3K, que fosforilam a eNOS ativando-a<sup>79</sup>. A produção de NO induzida pelo *shear stress* ocorre independente da presença de  $Ca^{2+}$ , pois a proteína Akt reduz a sensibilidade da eNOS a esse íon. A capacidade das células endoteliais de perceber e responder às mudanças no fluxo sanguíneo é um fator essencial na regulação do tono vascular e envolve a ativação de fatores de crescimento celular, promovendo o remodelamento da parede arterial e manutenção da integridade do endotélio<sup>6</sup>. Assim, um dos efeitos benéficos do exercício físico regular está estreitamente relacionado a sua capacidade de estimular a síntese de NO pelas células endoteliais e, conseqüentemente, no controle da pressão arterial. A maior produção de NO promove também efeitos antitrombóticos, prevenindo as doenças tromboembólicas e a aterosclerose, fenômeno que se deve à inibição da agregação plaquetária pelo NO<sup>5,6</sup>.

### Efeitos do exercício na sensibilidade $\beta$ -adrenérgica vascular

Os efeitos do exercício na vasomotricidade têm sido bastante estudados através da utilização tanto de substâncias vasoconstritoras, como noradrenalina e fenilefrina<sup>80,81</sup>,

como de agentes vasodilatadores, como acetilcolina e bradicinina<sup>82-84</sup>. A noradrenalina induz vasoconstrição através da ativação dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos presentes na musculatura lisa vascular, enquanto que a acetilcolina promove vasodilatação por ativação de receptores muscarínicos presentes nas células endoteliais. Por outro lado, informações sobre os efeitos do exercício sobre as respostas vasodilatadoras mediadas pelos receptores  $\beta$ -adrenérgicos são bem mais escassas, e esses poucos dados mostram-se conflitantes, onde observam diminuição, aumento, ou nenhum efeito do exercício físico sobre a resposta relaxante. A maioria dos trabalhos existentes relaciona as respostas relaxantes dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos com o processo de envelhecimento<sup>85-88</sup> ou com as doenças cardiovasculares<sup>89-93</sup>.

Os primeiros estudos que analisaram a participação dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos vasculares em resposta ao exercício datam do final dos anos 70, que investigaram a reatividade vascular em resposta ao uso crônico de  $\beta$ -bloqueador em ratos treinados e sedentários<sup>94</sup>. Observou-se que animais treinados sem o uso de  $\beta$ -bloqueador apresentaram maior temperatura da pele quando expostos a uma temperatura ambiente de 5 °C, além de maior resposta vasodilatadora para a isoprenalina, avaliada pelo aumento da temperatura corporal durante uma sessão de exercício. O autor sugeriu um aumento na sensibilidade dos receptores  $\beta_2$  ou diminuição da sensibilidade dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos como explicação para esses fenômenos. Posteriormente, outros estudos usaram o fluxo sanguíneo e a resistência vascular coronariana para acessar os efeitos do bloqueio dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Foi demonstrado que o antagonista seletivo de receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos, ICI-118551, promovia significativa redução na velocidade do fluxo sanguíneo coronário e aumento da resistência desses vasos em cães submetidos a uma sessão de exercício de corrida<sup>95</sup>. Esses dados mostraram a importante participação da resposta  $\beta$ -adrenérgica na resposta relaxante de artérias coronarianas durante o exercício. Estudo posterior confirmou esses resultados e mostrou ainda que a resistência e o diâmetro coronários pareciam sofrer influência também da atividade dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, uma vez que a aplicação de fentolamina (antagonista  $\alpha$ -adrenérgico não-seletivo) junto com propranolol (antagonista  $\beta$  não-seletivo) reduziu o efeito vasoconstritor do bloqueio dos receptores  $\beta$  durante o exercício<sup>96</sup>.

Mais recentemente, foram feitos estudos com animais idosos, cujos resultados mostraram que o exercício melhora a sensibilidade dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, quando a resposta vasodilatadora mediada por esses receptores apresentava-se previamente reduzida pelo processo de envelhecimento<sup>97</sup>. Assim, os resultados mostraram que 6

semanas de exercício físico por natação, cinco vezes por semana, promoveram melhora da resposta vasodilatadora ao agonista  $\beta$  não-seletivo, isoproterenol, nas artérias coronárias, em comparação ao grupo sedentário. Em outro estudo, conduzido com ratos idosos e jovens, foi demonstrado que treinamento de corrida em esteira por 10-12 semanas, 5 dias por semana, com sessões de 60 minutos, melhorava a resposta vasodilatadora para o isoproterenol nos vasos do músculo gastrocnêmio de ratos idosos, mas não em animais jovens<sup>98</sup>. Coletivamente, esses estudos mostram os efeitos benéficos do exercício físico na sensibilidade vascular no processo de envelhecimento. No entanto, a responsividade  $\beta$ -adrenérgica ao exercício não é homogênea, dependendo de vários fatores, como a região do leito vascular a ser estudada (regiões de calibres diferentes de uma mesma artéria podem responder diferentemente ao exercício físico)<sup>99</sup>. Outra variável importante é o tipo de artéria estudada; vasos de resistência (no antebraço) ou de condução (artéria braquial) apresentaram respostas diferentes em relação ao fluxo sanguíneo, tanto para agonista endotélio-dependente (acetilcolina) quanto para o nitroprussiato de sódio que atua independente do endotélio<sup>96</sup>. Da mesma maneira, podem existir diferenças nas respostas de acordo com o animal estudado.

Assim, estudos relacionados às respostas relaxantes mediadas pelos receptores  $\beta$ -adrenérgicos precisam ser melhores delineados, tanto no que se refere à classificação dos receptores que medeiam as respostas vasodilatadoras dos diferentes vasos quanto ao papel do exercício físico nessa resposta e os possíveis efeitos benéficos que possa desempenhar na prevenção e no tratamento das doenças vasculares.

## Conclusões

Os efeitos do exercício sobre a resposta vasodilatadora mediada pelos receptores  $\beta$ -adrenérgicos mostram-se conflitantes. Em geral, trabalhos prévios mostram melhora da reatividade vascular a agonistas  $\beta$ -adrenérgicos em resposta ao exercício em animais idosos, mas estudos envolvendo patologias vasculares são menos conclusivos e escassos. Para uma melhor compreensão dos efeitos do exercício físico na sensibilidade  $\beta$ -adrenérgica vascular, as vias de sinalização, como AMPc, GMPc e canais iônicos, devem ser consideradas e investigadas, uma vez que fatores como atividade oxidante e estado funcional do endotélio estão envolvidos na ativação desses receptores. Coletivamente, os dados existentes mostram que a área de fisiopatologia vascular é um campo aberto para a descoberta de novos compostos e avanços na prática clínica.

## Referências

- Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Cienc Saude Coletiva*. 2004;9:897-908.
- Schainfeld RM. Management of peripheral arterial disease and intermittent claudication. *J Am Board Fam Pract*. 2001;14:443-50.
- Makdisse M, Pereira Ada C, Brasil Dde P, et al. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91:370-82.
- Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW. An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedentary patients to reduce the risk of chronic health conditions. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:165-73.
- Zanesco A, Antunes E. Effects of exercise training on the cardiovascular system: pharmacological approaches. *Pharmacol Ther*. 2007;114:307-17.
- Zago AS, Zanesco A. Nitric oxide: cardiovascular disease and physical exercise. *Arq Bras Cardiol*. 2006;81:264-70.
- Milani RV, Lavie CJ. The role of exercise training in peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2007;12:351-8.
- da Cunha-Filho IT, Pereira DA, de Carvalho AM, Campedeli L, Soares M, de Sousa Freitas J. The reliability of walking tests in people with claudication. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86:574-82.
- Yoshida RA, Matida CK, Sorbreira ML, et al. Comparative study of evolution and survival of patients with intermittent claudication, with or without limitation for exercises, followed in a specific outpatient setting. *J Vasc Bras*. 2008;7:112-22.
- Dawson DL. Comparative effects of cilostazol and other therapies for intermittent claudication. *Am J Cardiol*. 2001;87:19D-27D.
- Klonizakis M, Tew G, Michaels J, Saxton J. Impaired microvascular endothelial function is restored by acute lower-limb exercise in post-surgical varicose vein patients. *Microvasc Res*. 2009;77:158-62.
- Krieger EM, Brum PC, Negrao CE. State-of-the-Art lecture: influence of exercise training on neurogenic control of blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1999;34:720-3.
- Hiatt WR, Regensteiner JG, Wolfel EE, Carry MR, Brass EP. Effect of exercise training on skeletal muscle histology and metabolism in peripheral arterial disease. *J Appl Physiol*. 1996;81:780-8.
- Dessy C, Moniotte S, Ghisdal P, Havaux X, Noirhomme P, Balligand JL. Endothelial beta3-adrenoceptors mediate vasorelaxation of human coronary microarteries through nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization. *Circulation*. 2004;110:948-54.
- Webb RC. Smooth muscle contraction and relaxation. *Adv Physiol Educ*. 2003;27(1-4):201-6.
- Zanesco A, Antunes E. Células endoteliais. In: Carvalho H, Collares-Buzato C, editores. *Células*. Barueri: Manole; 2005. p. 184-91.
- Edwards DH, Li Y, Griffith TM. Hydrogen peroxide potentiates the EDHF phenomenon by promoting endothelial Ca<sup>2+</sup> mobilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1774-81.
- Wagner CA. Hydrogen sulfide: a new gaseous signal molecule and blood pressure regulator. *J Nephrol*. 2009;22:173-6.

19. Langer SZ. Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem Pharmacol.* 1974;23:1793-800.
20. Starke K. Alpha-adrenoceptor subclassification. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1981;88:199-236.
21. Ford AP, Williams TJ, Blue DR, Clarke DE. Alpha 1-adrenoceptor classification: sharpening Occam's razor. *Trends Pharmacol Sci.* 1994;15:167-70.
22. De Galan BE, De Mol P, Wennekes L, Schouwenberg BJ, Smits P. Preserved sensitivity to beta2-adrenergic receptor agonists in patients with type 1 diabetes mellitus and hypoglycemia unawareness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2878-81.
23. Palmer JP, Halter J, Werner PL. Differential effect of isoproterenol on acute glucagon and insulin release in man. *Metabolism.* 1979;28:237-40.
24. Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia.* 2000;43:533-49.
25. Mauriege P, Imbeault P, Langin D, et al. Regional and gender variations in adipose tissue lipolysis in response to weight loss. *J Lipid Res.* 1999;40:1559-71.
26. Lands AM, Luduena FP, Buzzo HJ. Differentiation of receptors responsive to isoproterenol. *Life Sci.* 1967;6:2241-9.
27. Emorine LJ, Marullo S, Briend-Sutren MM, et al. Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor. *Science.* 1989;245:1118-21.
28. Cohen ML, Bloomquist W, Kriauciunas A, Shuker A, Calligaro D. Aryl propanolamines: comparison of activity at human beta3 receptors, rat beta3 receptors and rat atrial receptors mediating tachycardia. *Br J Pharmacol.* 1999;126:1018-24.
29. Roberts SJ, Russell FD, Molenaar P, Summers RJ. Characterization and localization of atypical beta-adrenoceptors in rat ileum. *Br J Pharmacol.* 1995;116:2549-56.
30. Molenaar P, Roberts SJ, Kim YS, Pak HS, Sainz RD, Summers RJ. Localization and characterization of two propranolol resistant (-) [125I]cyanopindolol binding sites in rat skeletal muscle. *Eur J Pharmacol.* 1991;209:257-62.
31. Sarsero D, Molenaar P, Kaumann AJ, Freestone NS. Putative beta 4-adrenoceptors in rat ventricle mediate increases in contractile force and cell Ca<sup>2+</sup>: comparison with atrial receptors and relationship to (-)-[3H]-CGP 12177 binding. *Br J Pharmacol.* 1999;128:1445-60.
32. Roberts SJ, Molenaar P, Summers RJ. Characterization of propranolol-resistant (-)-[125I]-cyanopindolol binding sites in rat soleus muscle. *Br J Pharmacol.* 1993;109:344-52.
33. Kaumann AJ, Molenaar P. Modulation of human cardiac function through 4 beta-adrenoceptor populations. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 1997;355:667-81.
34. Granneman JG. The putative beta4-adrenergic receptor is a novel state of the beta1-adrenergic receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280:E199-202.
35. Konkar AA, Zhai Y, Granneman JG. beta1-adrenergic receptors mediate beta3-adrenergic-independent effects of CGP 12177 in brown adipose tissue. *Mol Pharmacol.* 2000;57:252-8.
36. Lewis CJ, Gong H, Brown MJ, Harding SE. Overexpression of beta 1-adrenoceptors in adult rat ventricular myocytes enhances CGP 12177A cardiostimulation: implications for 'putative' beta 4-adrenoceptor pharmacology. *Br J Pharmacol.* 2004;141:813-24.
37. Baker JG. Evidence for a secondary state of the human beta3-adrenoceptor. *Mol Pharmacol.* 2005;68:1645-55.
38. Jost P, Fasshauer M, Kahn CR, et al. Atypical beta-adrenergic effects on insulin signaling and action in beta(3)-adrenoceptor-deficient brown adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283:E146-53.
39. Bowyer L, Brown MA, Jones M. Vascular reactivity in men and women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:88-96.
40. Kneale BJ, Chowienczyk PJ, Brett SE, Coltart DJ, Ritter JM. Gender differences in sensitivity to adrenergic agonists of forearm resistance vasculature. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1233-8.
41. Guimaraes S, Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev.* 2001;53:319-56.
42. O'Donnell SR, Wanstall JC. Responses to the beta 2-selective agonist procaterol of vascular and atrial preparations with different functional beta-adrenoceptor populations. *Br J Pharmacol.* 1985;84:227-35.
43. Stein CM, Deegan R, Wood AJ. Lack of correlation between arterial and venous beta-adrenergic receptor sensitivity. *Hypertension.* 1997;29:1273-7.
44. Yamazaki Y, Takeda H, Akahane M, Igawa Y, Nishizawa O, Ajisawa Y. Species differences in the distribution of beta-adrenoceptor subtypes in bladder smooth muscle. *Br J Pharmacol.* 1998;124:593-9.
45. Goldie RG, Papadimitriou JM, Paterson JW, Rigby PJ, Spina D. Autoradiographic localization of beta-adrenoceptors in pig lung using [125I]-iodocyanopindolol. *Br J Pharmacol.* 1986;88:621-8.
46. Pourageaud F, Leblais V, Bellance N, Marthan R, Muller B. Role of beta2-adrenoceptors (beta-AR), but not beta1-, beta3-AR and endothelial nitric oxide, in beta-AR-mediated relaxation of rat intrapulmonary artery. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2005;372:14-23.
47. Chiba S, Tsukada M. Vascular responses to beta-adrenoceptor subtype-selective agonists with and without endothelium in rat common carotid arteries. *J Auton Pharmacol.* 2001;21:7-13.
48. Briones AM, Daly CJ, Jimenez-Altayo F, Martinez-Revelles S, Gonzalez JM, McGrath JC, et al. Direct demonstration of beta1- and evidence against beta2- and beta3-adrenoceptors, in smooth muscle cells of rat small mesenteric arteries. *Br J Pharmacol.* 2005;146:679-91.
49. Chruscinski A, Brede ME, Meinel L, Lohse MJ, Kobilka BK, Hein L. Differential distribution of beta-adrenergic receptor subtypes in blood vessels of knockout mice lacking beta(1)- or beta(2)-adrenergic receptors. *Mol Pharmacol.* 2001;60:955-62.
50. Dessy C, Saliez J, Ghisdal P, et al. Endothelial beta3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. *Circulation.* 2005;112:1198-205.
51. Matsushita M, Tanaka Y, Koike K. Studies on the mechanisms underlying beta-adrenoceptor-mediated relaxation of rat abdominal aorta. *J Smooth Muscle Res.* 2006;42:217-25.
52. Tagaya E, Tamaoki J, Takemura H, Isono K, Nagai A. [Relaxation of canine pulmonary arteries caused by stimulation of atypical beta-adrenergic receptors]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 1998;36:433-7.



53. Tagaya E, Tamaoki J, Takemura H, Isono K, Nagai A. Atypical adrenoceptor-mediated relaxation of canine pulmonary artery through a cyclic adenosine monophosphate-dependent pathway. *Lung*. 1999;177:321-32.
54. Tamaoki J, Tagaya E, Isono K, Nagai A. Atypical adrenoceptor-mediated relaxation of canine pulmonary artery through a cAMP-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;248:722-7.
55. Brawley L, Shaw AM, MacDonald A. Beta 1-, beta 2- and atypical beta-adrenoceptor-mediated relaxation in rat isolated aorta. *Br J Pharmacol*. 2000;129:637-44.
56. Brawley L, Shaw AM, MacDonald A. Role of endothelium/nitric oxide in atypical beta-adrenoceptor-mediated relaxation in rat isolated aorta. *Eur J Pharmacol*. 2000;398:285-96.
57. Shafiei M, Mahmoudian M. Atypical beta-adrenoceptors of rat thoracic aorta. *Gen Pharmacol*. 1999;32:557-62.
58. Brahmadevara N, Shaw AM, MacDonald A. Evidence against beta 3-adrenoceptors or low affinity state of beta 1-adrenoceptors mediating relaxation in rat isolated aorta. *Br J Pharmacol*. 2003;138:99-106.
59. Brahmadevara N, Shaw AM, MacDonald A. Alpha1-adrenoceptor antagonist properties of CGP 12177A and other beta-adrenoceptor ligands: evidence against beta(3)- or atypical beta-adrenoceptors in rat aorta. *Br J Pharmacol*. 2004;142:781-7.
60. Kozłowska H, Szymaska U, Schlicker E, Malinowska B. Atypical beta-adrenoceptors, different from beta 3-adrenoceptors and probably from the low-affinity state of beta 1-adrenoceptors, relax the rat isolated mesenteric artery. *Br J Pharmacol*. 2003;140:3-12.
61. Xu B, Huang Y. Different mechanisms mediate beta adrenoceptor stimulated vasorelaxation of coronary and femoral arteries. *Acta Pharmacol Sin*. 2000;21:309-12.
62. Xu B, Li J, Gao L, Ferro A. Nitric oxide-dependent vasodilatation of rabbit femoral artery by beta(2)-adrenergic stimulation or cyclic AMP elevation in vivo. *Br J Pharmacol*. 2000;129:969-74.
63. Phillips JK, Hickey H, Hill CE. Heterogeneity in mechanisms underlying vasodilatory responses in small arteries of the rat hepatic mesentery. *Auton Neurosci*. 2000;83:159-70.
64. Queen LR, Ferro A. Beta-adrenergic receptors and nitric oxide generation in the cardiovascular system. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63:1070-83.
65. Raymond JR, Hnatowich M, Lefkowitz RJ, Caron MG. Adrenergic receptors. Models for regulation of signal transduction processes. *Hypertension*. 1990;15:119-31.
66. Birnbaumer L. Receptor-to-effector signaling through G proteins: roles for beta gamma dimers as well as alpha subunits. *Cell*. 1992;71:1069-72.
67. Rodbell M. The role of hormone receptors and GTP-regulatory proteins in membrane transduction. *Nature*. 1980;284:17-22.
68. Song Y, Simard JM. beta-Adrenoceptor stimulation activates large-conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels in smooth muscle cells from basilar artery of guinea pig. *Pflugers Arch*. 1995;430:984-93.
69. Akimoto Y, Horinouchi T, Shibano M, Matsushita M, Yamashita Y, Okamoto T, et al. Nitric oxide (NO) primarily accounts for endothelium-dependent component of beta-adrenoceptor-activated smooth muscle relaxation of mouse aorta in response to isoprenaline. *J Smooth Muscle Res*. 2002;38:87-99.
70. Tang ZL, Wu WJ, Xiong XM. Influence of endothelium on responses of isolated dog coronary artery to beta-adrenoceptor agonists. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1995;16:357-60.
71. Marsen TA, Egink G, Suckau G, Baldamus CA. Tyrosine-kinase-dependent regulation of the nitric oxide synthase gene by endothelin-1 in human endothelial cells. *Pflugers Arch*. 1999;438:538-44.
72. Schmitt JM, Stork PJ. beta 2-adrenergic receptor activates extracellular signal-regulated kinases (ERKs) via the small G protein rap1 and the serine/threonine kinase B-Raf. *J Biol Chem*. 2000;275:25342-50.
73. Isenovic E, Walsh MF, Muniyappa R, Bard M, Diglio CA, Sowers JR. Phosphatidylinositol 3-kinase may mediate isoproterenol-induced vascular relaxation in part through nitric oxide production. *Metabolism*. 2002;51:380-6.
74. Murad F, Forstermann U, Nakane M, et al. The nitric oxide-cyclic GMP signal transduction system for intracellular and intercellular communication. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res*. 1993;28:101-9.
75. Omori K, Kotera J. Overview of PDEs and their regulation. *Circ Res*. 2007;100:309-27.
76. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, Hasko G, Schmidt HH, Stasch JP. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:755-68.
77. Woodman CR, Thompson MA, Turk JR, Laughlin MH. Endurance exercise training improves endothelium-dependent relaxation in brachial arteries from hypercholesterolemic male pigs. *J Appl Physiol*. 2005;99:1412-21.
78. Woodman CR, Turk JR, Rush JW, Laughlin MH. Exercise attenuates the effects of hypercholesterolemia on endothelium-dependent relaxation in coronary arteries from adult female pigs. *J Appl Physiol*. 2004;96:1105-13.
79. 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.
80. Parker JL, Mattox ML, Laughlin MH. Contractile responsiveness of coronary arteries from exercise-trained rats. *J Appl Physiol*. 1997;83:434-43.
81. McAllister RM, Kimani JK, Webster JL, Parker JL, Laughlin MH. Effects of exercise training on responses of peripheral and visceral arteries in swine. *J Appl Physiol*. 1996;80:216-25.
82. Graham DA, Rush JW. Exercise training improves aortic endothelium-dependent vasorelaxation and determinants of nitric oxide bioavailability in spontaneously hypertensive rats. *J Appl Physiol*. 2004;96:2088-96.
83. Johnson LR, Rush JW, Turk JR, Price EM, Laughlin MH. Short-term exercise training increases ACh-induced relaxation and eNOS protein in porcine pulmonary arteries. *J Appl Physiol*. 2001;90:1102-10.
84. De Moraes R, Gioseffi G, Nobrega AC, Tibirica E. Effects of exercise training on the vascular reactivity of the whole kidney circulation in rabbits. *J Appl Physiol*. 2004;97:683-8.
85. Kang KB, Rajanayagam MA, van der Zyp A, Majewski H. A role for cyclooxygenase in aging-related changes of beta-adrenoceptor-mediated relaxation in rat aortas. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2007;375:273-81.

86. van der Zyppe A, Kang KB, Majewski H. Age-related involvement of the endothelium in beta-adrenoceptor-mediated relaxation of rat aorta. *Eur J Pharmacol.* 2000;397:129-38.
87. Arribas SM, Vila E, McGrath JC. Impairment of vasodilator function in basilar arteries from aged rats. *Stroke.* 1997;28:1812-20.
88. Gaballa MA, Eckhart AD, Koch WJ, Goldman S. Vascular beta-adrenergic receptor adenyl cyclase system in maturation and aging. *J Mol Cell Cardiol.* 2000;32:1745-55.
89. Gaballa MA, Eckhart A, Koch WJ, Goldman S. Vascular beta-adrenergic receptor system is dysfunctional after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:H1129-35.
90. Blankesteyn WM, Raat NJ, Willems PH, Thien T. beta-Adrenergic relaxation in mesenteric resistance arteries of spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats: the role of precontraction and intracellular Ca<sup>2+</sup>. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996;27:27-32.
91. Lu Z, Qu P, Xu K, Han C. beta-Adrenoceptors in endothelium of rabbit coronary artery and alteration in atherosclerosis. *Biol Signals* 1995;4(3):150-9.
92. Mallem Y, Holopherne D, Reculeau O, Le Coz O, Desfontis JC, Gogny M. Beta-adrenoceptor-mediated vascular relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Auton Neurosci.* 2005;118:61-7.
93. Werstiuk ES, Lee RM. Vascular beta-adrenoceptor function in hypertension and in ageing. *Can J Physiol Pharmacol.* 2000;78:433-52.
94. Harri MN. Physical training under the influence of beta-blockade in rats. II. Effects on vascular reactivity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1979;42:151-7.
95. DiCarlo SE, Blair RW, Bishop VS, Stone HL. Role of beta 2-adrenergic receptors on coronary resistance during exercise. *J Appl Physiol.* 1988;64:2287-93.
96. Traverse JH, Altman JD, Kinn J, Duncker DJ, Bache RJ. Effect of beta-adrenergic receptor blockade on blood flow to collateral-dependent myocardium during exercise. *Circulation.* 1995;91:1560-7.
97. Leosco D, Iaccarino G, Cipolletta E, De Santis D, Pisani E, Trimarco V, et al. Exercise restores beta-adrenergic vasorelaxation in aged rat carotid arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285:H369-74.
98. Donato AJ, Lesniewski LA, Delp MD. Ageing and exercise training alter adrenergic vasomotor responses of rat skeletal muscle arterioles. *J Physiol.* 2007;579:115-25.
99. Drieu la Rochelle C, Berdeaux A, Richard V, Giudicelli JF. Coronary effects of a combined beta adrenoceptor blocking and calcium antagonist therapy in running dogs. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;18:904-10.

---

**Correspondência:**

Angelina ZanESCO  
Av. 24A, 1515, Jardim Bela Vista  
CEP 13506-900 – Rio Claro, SP  
Tel.: (19) 3526.4324  
Fax: (19) 3526.4321  
E-mail: azanESCO@rc.unesp.br

**Contribuições dos autores:**

Concepção e desenho do estudo: AZ  
Análise e interpretação dos dados: AZ e ASS  
Coleta de dados: ASS  
Redação do artigo: AZ e ASS  
Revisão crítica do texto: AZ e ASS  
Aprovação final do artigo\*: AZ e ASS  
Análise estatística: N/A

Análise estatística: Responsabilidade geral pelo estudo: AZ e ASS  
Informações sobre financiamento: FAPESP

\* Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.