

MOBILIZAÇÃO DAS CÉLULAS PROGENITORAS ENDOTELIAIS EM DIFERENTES INTENSIDADES DE EXERCÍCIO FÍSICO

Bruna Gazzi de Lima-Seolin¹
Camila Dietrich²
Luiza Mezzomo Donatti³

RESUMO

As células progenitoras endoteliais (CPE) são reconhecidas por auxiliarem a renovação celular do endotélio e da substituição de células lesadas, promovendo a neovascularização e facilitando a angiogênese e vasculogênese. Sabe-se que o exercício físico é capaz de influenciar positivamente a disponibilidade e funcionalidade destas células na corrente sanguínea, sendo um importante protetor da função endotelial. Entretanto, esse efeito parece depender das características do exercício, bem como da intensidade. As doenças cardiovasculares lideram os índices de morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo, desta forma, o objetivo do presente estudo foi revisar o impacto dos exercícios de intensidade máxima e submáxima na mobilização das CPE. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados: LILACS, SciELO, MedLine/PubMed, EMBASE e Biblioteca Cochrane. Observou-se que a mobilização das CPE e aumento do Fator de Crescimento Vascular Endotelial (VEGF) foram maiores após a realização de exercícios submáximos, intensidade que atua na facilitação da adaptação endotelial ao exercício físico. A idade dos indivíduos também parece interferir na mobilização das CPE.

Palavras-chave: Exercício, células progenitoras endoteliais, endotélio.

1 Fisioterapeuta. Doutoranda e Mestre em Fisiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil. Especialista em Fisiologia do Exercício pela UFRGS. Docente da Faculdade Dom Alberto. E-mail: bruna.gazzi@hotmail.com

2 Fisioterapeuta. Doutoranda e Mestre em Ciências da Reabilitação pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Pesquisadora do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: camila.dietrich@hmv.org.br

3 Biomédica. Mestranda em Fisiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: luizadonatti@hotmail.com

ABSTRACT

Endothelial progenitor cells (EPC) are recognized by assist endothelial cell renewal and replacement of damaged cells by promoting neovascularization and facilitating angiogenesis and vasculogenesis. It is known that exercise can positively influence the availability and functionality of these cells in the bloodstream, being an important protector of endothelial function. However, this effect seems to depend on the characteristics of the exercise, such as intensity. Cardiovascular diseases are the main cause of morbidity and mortality in Brazil and worldwide. In this way, the aim of this study was to review the impact of submaximal and maximal exercise intensity on mobilization of EPC. A literature search was performed in databases: LILACS, SciELO, MEDLINE / PubMed, EMBASE and the Cochrane Library. It was observed that the mobilization of EPCs and increased Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) were higher after submaximal exercises, this intensity acts in facilitating endothelial adaptation to exercise. The age of the individuals also appears to interfere in the response of the mobilization of EPCs.

Keywords: Exercise, endothelial progenitor cells, endothelium.

Introdução

O sistema vascular tem por função atender as necessidades dos tecidos através do transporte sanguíneo. Por meio de artérias, arteríolas, capilares, vênulas e veias, realiza a condução de nutrientes, fatores de coagulação, células de defesa, produtos de excreção, hormônios de uma parte a outra do organismo, e de forma geral, mantém todos os líquidos teciduais em ambiente apropriado à vida e função ótima celular^{1,2}. Formadas por células endoteliais, células musculares lisas e fibroblastos, que interagem para formar um sistema autócrino-parácrino, as paredes vasculares detectam alterações no ambiente. Assim, por meio de comunicações e interações intercelulares há produção de mediadores, influenciando no remodelamento estrutural e função vascular para preservação adequada do fluxo sanguíneo³. De modo geral, os vasos sanguíneos apresentam as seguintes camadas: túnica íntima, túnica média e túnica adventícia. No entanto, conforme o calibre e função dos vasos, alguns constituintes das camadas podem estar ausentes e/ou variar na sua espessura e composição^{4,5}. O endotélio localiza-se na túnica íntima, uma fina

camada de células que recobre internamente todos os vasos do organismo e é responsável pela homeostase vascular e regulação da circulação⁶. Em condições fisiológicas, o endotélio detecta mediadores químicos e alterações metabólicas, mantém a regulação da pressão arterial, o tônus vascular, o fluxo sanguíneo laminar, a fluidez da membrana plasmática, o equilíbrio entre coagulação e fibrinólise, a inibição da proliferação e da migração celular, o controle da resposta inflamatória e ativação do sistema imune, cascatas de sinalização do estresse oxidativo pela ação dos radicais livres, inibição da proliferação de células lisas vasculares, manutenção da propriedade antiaderente do endotélio e inibição da agregação plaquetária. A célula endotelial é capaz de detectar informações em qualquer local do organismo e transmiti-las por meio de comunicações intercelulares para todas as outras células endoteliais. Sendo assim, esta forma de processamento permite ao endotélio responder, de forma adequada a qualquer estímulo mecânico, químico ou físico, local ou sistemicamente⁷.

O endotélio apresenta importante função de proteção vascular, sendo especialmente atribuída a enzimas denominadas óxido nítrico sintases (NOS)⁸. Codificadas por genes distintos, apresentam diferentes isoformas, sendo que a e NOS é responsável pela produção do óxido nítrico (NO) dependente do endotélio⁹. A síntese do NO é estimulada por inúmeros fatores fisiológicos, entre eles, forças físicas, hormônios circulantes (catecolaminas, vasopressina, aldosterona), produtos plaquetários de serotonina (adenosina difosfato - ADP), autacoides (histamina, acetilcolina, bradicinina), prostaglandinas⁸, ausência de mudança da concentração citosólica de cálcio¹⁰, exposição das células ao colesterol¹¹ e em decorrência de pH ácido por uma via não enzimática¹². O comprometimento da função endotelial acarreta danos na microcirculação, aterosclerose e doenças cardiovasculares. Qualquer agressão ao endotélio deve ser sempre considerada como relevante, e, mesmo podendo ser imperceptível na fase inicial, pode gerar certa disfunção endotelial. Assim, o equilíbrio entre a lesão endotelial e a recuperação do endotélio é de extrema importância para a redução destes eventos¹³. A descoberta das células progenitoras endoteliais (CPE) no sangue periférico, descritas por Asaha *et al.* e publicada pela

revista *Science* em 1997, modificou a análise dos mecanismos reparatórios em relação aos danos vasculares^{14,15}. Raras, representam em torno de 0,01% a 0,0001% da fração mononuclear no sangue periférico¹⁶, provêm da medula óssea e são originárias de hemangioblastos, têm a capacidade de proliferar, migrar para a circulação periférica e se diferenciar em células endoteliais maduras^{14,17,18}, bem como agrupar-se ao endotélio existente^{19,20}. São reconhecidas por ampararem a conservação da integridade do endotélio através da renovação celular fisiológica²¹ e da substituição de células lesadas^{22,23,24}, promovendo a neovascularização^{14,25,26} e fornecendo a liberação de inúmeros fatores de crescimento através de sinais parácrinos às células adjacentes, o que facilita a angiogênese e a vasculogênese simultaneamente^{27,28,29}. Inicialmente, as CPE caracterizam-se pela expressão de marcadores superficiais de membrana, tais como CD34+, CD133+ e VEGF ou KDR^{16,30} em seus diferentes receptores.

Sabe-se que a disponibilidade destas células é regulada não somente em resposta ao dano vascular, mas também pela prática de exercícios físicos^{31,32,33}. Quando submetidas ao exercício físico, as fibras musculares, em decorrência da sua plasticidade, podem sofrer modulações no sentido de aumento das fibras. Desta forma, com o aumento do consumo de oxigênio e nutrientes, o aporte sanguíneo estará garantido somente com a existência de uma rede sanguínea eficaz, as quais estão submetidas aos mecanismos de vasculogênese e angiogênese¹. Sendo assim, o exercício físico torna-se capaz de mobilizá-las da medula óssea para a circulação periférica, elevando-as transitoriamente^{34,35,36,37,38}. Fatores de risco cardiovascular como diabetes, hiperlipidemia, tabagismo e hipertensão arterial (HA) afetam consideravelmente o número e a atividade funcional das CPE, tanto em indivíduos saudáveis quanto em indivíduos com alguma doença cardiovascular já instalada^{39,40}. Sabe-se que a diminuição do número de CPE circulantes está associada a disfunções endoteliais e alto risco cardiovascular²¹.

As doenças cardiovasculares lideram os índices de morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo⁴¹, sendo a causa de grande parte dos gastos com assistência médica⁴². No Brasil, segundo os Indicadores Sociodemográficos e de Saúde de 2009,

realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁴³, as doenças do aparelho circulatório se destacam como a principal causa de morte no país (28,3%) e em todas as regiões, apontando com o maior índice a região sul (30,4%). Inúmeros fatores de risco para estas doenças estão relacionados à disfunção endotelial⁴¹. O treinamento aeróbico tem demonstrado ser eficaz para o aumento do número de CPE circulantes⁴⁴. Em contrapartida, faltam estudos que abordem o impacto dos exercícios de força na mobilização de CPE. Este artigo de revisão aborda o impacto causado pelas diferentes intensidades de exercício, máxima e submáxima, na mobilização de CPE em indivíduos e os possíveis mecanismos envolvidos neste processo.

Métodos

A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MedLine/PubMed), *Biomedical Answers* (EMBASE) e Biblioteca Cochrane. Os artigos foram obtidos por meio das seguintes palavras-chave: “endothelial progenitor cells and exercise”, “endothelial progenitor cell mobilization”, “intensity exercise, and endothelial progenitor cells”, “endothelial exercise recovery”. Estudos adicionais foram identificados por pesquisa manual das referências obtidas nos artigos. A busca de referências se limitou a pesquisas publicadas em inglês e português, artigos completos envolvendo participantes humanos. Foram incluídos ao final da análise apenas os estudos que abordaram o efeito da intensidade na mobilização das CPE. Cartas, resumos, dissertações, teses e relatos de caso foram excluídos, bem como estudos que utilizaram modelos animais.

Ação do exercício físico sobre as células progenitoras endoteliais

É bem reconhecido que o exercício físico gera efeitos benéficos na saúde geral dos indivíduos⁴⁵, especialmente, na morbidade e mortalidade

cardiovascular^{46,47,48,49,50}. Inúmeros mecanismos são descritos como os responsáveis pela homeostase vascular e atividade do endotélio. Dentre eles, a prática regular de exercício físico tem sido apontada como importante recurso para melhorar a função endotelial^{51,34}. Evidentemente, nem todos os protocolos de exercícios são benéficos, podendo acarretar em um aumento do dano vascular ou até mesmo gerá-lo^{52,53}. Desta forma, faz-se necessário o entendimento dos diversos mecanismos biológicos que medeiam os efeitos favoráveis do exercício na função vascular, com alvos apropriados⁴⁵. A intervenção adequada tem se mostrado eficaz em promover aumentos na dilatação dependente do endotélio⁵⁴ e também associado à atenuação significativa de processos ateroscleróticos, redução de fatores de risco para aterosclerose, retardo ao envelhecimento da parede arterial^{55,56}, alterações benéficas de pressão sanguínea, metabolismo de lipídios, metabolismo da glicose, fatores neuro-hormonais, peso corporal, aumento da capacidade antioxidante, enzimática e não enzimática^{44,57,58}, melhora da função vascular com redução do estresse oxidativo vascular e síntese de NO^{44,59,60}, atrasando o desenvolvimento de disfunção endotelial e gerando redução de 30% da mortalidade devido às doenças cardiovasculares^{61,62}.

O músculo esquelético apresenta um importante papel na homeostasia bioenergética, tanto em repouso quanto em exercício, representando o principal local de transformação e armazenamento de energia. Apresenta elevada plasticidade, capaz de alterar suas capacidades funcionais, morfológicas e condições metabólicas em função das exigências impostas⁶³. O aumento da atividade contrátil, devido ao exercício físico aeróbico, leva a inúmeras adaptações fisiológicas e bioquímicas, na modulação do tipo de fibras, biogênese mitocondrial e em todo o sistema circulatório⁶⁴. Praticado regularmente, estas modificações resultam em uma estratégia não farmacológica, combatendo os estilos de vida atuais que promovem o surgimento de doenças cardiovasculares e metabólicas⁶⁴, através de um efeito protetor em nível de função endotelial^{65,33}. Sabe-se que a captação de nutrientes e concentração de oxigênio celular depende das necessidades de cada célula e da velocidade com que estes são captados e consumidos. Para que os mecanismos de funcionamento correto sejam assegurados, faz-se necessária uma rede vascular íntegra e com um endotélio

adaptado⁶⁶. Desta forma, a prática de exercícios físicos tem sido descrita como uma importante estratégia para a melhora da função endotelial³⁴, em decorrência da sua capacidade de aumentar o número de CPE circulantes⁶⁷. Contudo, diferentes tipos, durações e intensidades de exercício podem promover diferentes respostas e, desta forma, alterar a biodisponibilidade e funcionalidade das CPE⁶⁸. Estudos recentes revelam a capacidade das CPE na melhora da função de órgãos isquêmicos, possivelmente por indução e mobilização da angiogênese e apoio à re-endotelização de artérias lesionadas, pela substituição celular^{69,70,71}. Como descrito anteriormente, a liberação destas células da medula óssea pode estar envolvida em processos de reparação, ou seja, em nível de músculo esquelético⁷².

As respostas das CPE em virtude do exercício físico variam de acordo com o tipo de protocolo utilizado³⁵. Uma das principais diferenças entre o exercício aeróbio e o de força é que, no primeiro há necessidade de ser bombeado um grande volume de sangue sob pressão sanguínea relativamente baixa, já em exercício de força ocorre a presença de um volume de sangue relativamente baixo que necessita ser bombeado sob elevada pressão⁶³.

As CPE, quando necessárias, são enviadas para a circulação periférica. Sua liberação é regulada por enzimas, fatores de crescimento e receptores de superfície. Indiferenciadas e quiescentes, inicialmente são mantidas na medula óssea em um “nicho de células-tronco” e permanecem associadas às células tronco do estroma da medula óssea, fase denominada de G0 do ciclo celular. A solicitação destas células do nicho tem sido associada com a ativação de proteinases como elastase, catepsina G e metaloproteinases. Estas enzimas proteolíticas clivam a matriz extracelular, ou moléculas ligadas à membrana celular responsáveis pela adesão das CPE sobre as células estromais da medula óssea. Estas células expressam nas membranas o kit ligand (mKitL), o qual se liga ao receptor c-Kit da membrana das CPE quando o ligante está em forma solúvel (sKitL) na medula. A enzima metaloproteinase de matriz (MMP-9) cliva o mKitL para sua forma sKitL, que interage com o receptor c-Kit na CPE para conduzir o sinalizar a diferenciação e migração para a circulação⁷³. Outros autores demonstram que a eNOS também é determinante para a diferenciação e mobilização

das CPE para a circulação⁷⁴, onde sua deficiência estaria associada à diminuição desta mobilização celular⁷⁵. Seguidamente, o endereçamento e adesão das CPE em células endoteliais é ativado por citosinas, fatores de crescimento e situações de hipóxia ou isquemia. As CPE expressam a proteína β 2-integrina, responsável por mediar esta adesão⁷⁶. Também encontramos a quimiotaxia como conjuntamente responsável⁷⁷, como os níveis de SDF-1 e VEGF aumentados exercendo intensa atração química para as CPE⁷⁸. Finalmente, a maturação da CPE para uma célula endotelial funcional é de extrema importância para o adequado funcionamento do vaso. Ainda desconhecida totalmente esta cascata de eventos, sugere-se que esteja sendo influenciada por fatores de crescimento contato célula-célula e adesão de matriz com posterior liberação de fatores de crescimento⁷⁹.

Diferentes marcadores de CPE são identificados aumentados após exercícios de forma aguda. Desta forma, podemos considerá-los como um dos responsáveis por promover maior liberação das CPE na corrente sanguínea, participando da manutenção da homeostase cardiovascular^{80,81,82}.

Intensidade do exercício X Mobilização das células progenitoras endoteliais

O exercício físico caracteriza-se por retirar o organismo de uma situação de homeostase, pois implica no aumento da demanda energética utilizada pelo sistema muscular exercitado, e, conseqüentemente, do organismo como um todo. Desta forma, para suprir a necessidade metabólica, várias adaptações fisiológicas são necessárias, inclusive referentes à função cardiovascular. No entanto, o tamanho da resposta irá depender das características do exercício executado, ou seja, o tipo, a intensidade, a duração e a musculatura envolvida⁹⁶.

A maioria dos estudos revela não haver diferenças significativas na mobilização das CPE para o sangue periférico em virtude do volume, duração ou frequência em momentos anteriores à prática de exercícios físicos, entretanto, o mesmo não é relatado ao ser comparado com a intensidade^{94,97}, demonstrando assim, a importância da prática de atividade física regularmente⁴⁴, e a necessidade de um estímulo

perturbador no organismo para que a mobilização das CPE seja gerada⁹⁴. Porém, esta mobilização está descrita de forma mais exacerbada em decorrência exercícios de longa duração, parecendo estar associada aos níveis plasmáticos de VEGF⁶⁸. Cabe ressaltar que apesar de o exercício regular ser uma estratégia eficaz para melhorar a capacidade migratória das CPE em indivíduos de meia-idade e mais velhos, indiferentemente da intensidade, o envelhecimento do praticante influencia negativamente na disponibilidade e funcionalidade das CPE circulantes⁸².

Exercícios físicos de intensidade máxima

Os exercícios físicos de intensidade máxima são caracterizados pelo aumento do fluxo sanguíneo pulsátil e pressão que o sangue exerce sobre a parede vascular, provocando a chamada força de cisalhamento⁶³, o que pode ser considerado um efeito subagudo do exercício físico⁸³. Atuando sobre a camada íntima dos vasos onde localizam-se as células endoteliais, é um poderoso estímulo para a geração do agente vasodilatador NO no sistema vascular⁸⁴. Normalmente exercícios de intensidade máxima possuem caráter progressivo, atingindo o máximo do esforço e/ou VO₂ máximo em torno de 5 a 20 minutos⁶⁸.

O estudo apresentado por *Adams et al.*⁸⁵ analisou se um teste de esforço máximo através de uma bicicleta na posição vertical em um grupo de pacientes com DAC (Doença Arterial Coronariana), sem isquemia de miocárdio induzida pelo exercício, e em indivíduos saudáveis, aumentaria o número de CPE circulantes e sua concentração em até 144 horas após o teste. Como resultado, as CPE aumentaram significativamente em pacientes isquêmicos (cultura de células: 3,3 ± aumento de 0,5 vezes), com um máximo após 24 a 48 horas e voltaram aos níveis basais dentro de 72 horas. Em pacientes não isquêmicos e indivíduos saudáveis, não houve aumento detectável. Este aumento relatado em pacientes isquêmicos pode ser relacionado e precedido por um aumento de VEGF encontrado no plasma (4,0 ± aumento de 1,1 vezes). Nenhuma alteração foi observada nos níveis de VEGF em pacientes não isquêmicos e indivíduos saudáveis. *Thijssen et al.*⁸⁶, não encontraram mudanças após

o treinamento de jovens e idosos treinados e sedentários no número de CPE em sua pesquisa. Ao realizar um protocolo de intensidade máxima para 11 indivíduos, *Rakobowchuk et al.*⁸⁷ mensuraram CD34⁺, CD133⁻ e CD309/KDR⁻ por citometria de fluxo, porém, não encontraram aumento significativo de CPE. No entanto relatam melhora da função vasoconstritora. Alguns estudos indicam que o treinamento com intensidade máxima pode prejudicar a função endotelial, não apresentando impacto benéfico^{88,89}.

Em contraste, *Yang et al.*⁹⁰ submeteram 16 voluntários saudáveis do sexo masculino a um protocolo de exercício máximo em esteira. Os dados encontrados foram que o número e a atividade das CPE circulantes após o protocolo de exercício estabelecido foram significativamente maiores do que havia sido verificado anteriormente ao exercício. No entanto, concorda com o artigo precedente ao informar que nenhuma mudança em nível de VEGF plasmático foi observada. Uma correlação positiva foi encontrada apenas entre o aumento de CPE e os níveis de NO. Resultados semelhantes foram encontrados por *Van Craenenbroeck et al.*⁹¹, que revelaram aumento de 76% das células CD34+/KDR+ em jovens com idade média de 24 anos e aumento de 69% em adultos.

Igualmente, um estudo de *Thorell et al.* realizado com 11 pacientes saudáveis e fisicamente aptos, seguindo um protocolo de exercício aeróbico de intensidade máxima, resultou no aumento da liberação de VEGF de 194 ± 107 pg / ml no estado basal para 111 ± 224 pg / ml após 1 hora de exercício físico. Verificando então, que a atividade física extenuante está correlacionada com o VEGF sanguíneo e consequentemente com o maior número de CPE⁹². A circulação de CPE apresentou um aumento semelhante após o treinamento físico intenso (CD34/KDR(+)) avançou de 5 ± 3 a 9 ± 6 células / ml $P < 0,05$), através de um teste de caminhada de 6 minutos, em 14 pacientes com ICC. Notou-se também o fato de haver uma melhora referente à regulação de proteínas na remodelação cardíaca⁹³.

Por fim, no exercício intenso (100% do limiar anaeróbico) há aumento do número de CPE circulantes (CD34+/VEGFR2) com pico de resposta entre 10 e 30 minutos após o término da sessão do exercício ($p < 0,01$)⁹⁴. Para *Tjona et al.*⁴⁷ e

Wisloff *et al.*⁹⁵, os programas de treinamento físico de alta intensidade podem produzir resultados mais favoráveis do que aqueles com intensidade baixa a moderada, permitindo estímulos mais intensos nos músculos periféricos. Ademais, o efeito agudo de uma única sessão de exercício, seja realizada como um teste de exercício₇ ou como uma única sessão de exercício extenuante, pode levar a um aumento significativo no CPE em indivíduos saudáveis⁴⁰.

Exercícios físicos de intensidade submáxima

Para caracterizar o exercício de intensidade submáxima, normalmente utiliza-se como referência o percentual do limiar anaeróbio e/ou VO₂ máximo e com duração máxima de uma hora⁶⁸, requisitando intensamente o sistema cardiovascular e respiratório⁹⁸. É nesta intensidade que se observa a maior oxidação de gorduras, como via energética predominante^{99,100}. As repostas fisiológicas oriundas deste tipo de exercício facilitam a adaptação endotelial ao treinamento físico¹⁰¹.

Embora Lockard *et al.*⁹⁷ não terem encontrado alteração no número de células (CD34+/VEGFR2+ ($P > 0,05$) e nas UFC-CE ($P > 0,05$)) em repouso, após 30 minutos de exercício com intensidade submáxima de $75 \pm 5\%$ do VO₂ máximo, a maioria dos estudos não parece confirmar esta resposta¹⁰².

Ribeiro *et al.*¹⁰² consideraram, através da realização de uma revisão sistemática, os efeitos do treinamento sobre a mobilização de CPE em pacientes com doenças cardiovasculares instaladas. Foram analisados 13 estudos, a duração da sessão variando de 20 a 60 minutos, e exercício de intensidade era geralmente calculado usando a frequência cardíaca máxima (variando de 75% a 85%) ou a pico / consumo máximo de oxigênio (60% - 70%). Por resultado, a grande maioria dos estudos relatou o aumento das CPE circulantes após a prática de exercícios físicos, parecendo haver associação com a biodisponibilidade do óxido nítrico, incluindo o aumento da atividade de enzimas antioxidantes. Aumento na contagem das CPE foi citado também por Eleuteri *et al.*¹⁰³ e Volaklis, Tokmakidis e Halle¹⁰⁴, sugerindo um

efeito significativo do treinamento físico sobre a ativação angiogênica e disfunção endotelial.

Os achados de *Cubbon et al.*¹⁰⁵ referem que uma sessão de exercício em bicicleta ergométrica, com duração de 30 minutos a 80% do limiar anaeróbico, provocou o aumento do número de CPE em indivíduos caucasianos europeus, bem como em asiáticos. Já *Thorell et al.*¹⁰⁶, avaliaram uma única aula de ciclismo *indoor*, com duração de aproximadamente 1 hora e variação de frequência cardíaca de 77% a 95%. Como resultado, houve um aumento no número de CPE e VEGF.

Conclusão

A mobilização de células progenitoras endoteliais foi mais exacerbada no exercício de intensidade submáxima e parece estar integrada aos níveis VEGF, sendo esta a proteína reguladora chave na angiogênese fisiológica e uma potente anti-apoptótica. Os exercícios de intensidade máxima provocam aumento, em menor intensidade, do número de células progenitoras endoteliais na circulação sanguínea e na maioria dos estudos não modifica os níveis de VEGF. Seu mecanismo principal de mobilização parece ser a biodisponibilidade de óxido nítrico. Cabe ressaltar que faltam estudos que abordem os efeitos do exercício de força.

Implicações práticas desta pesquisa

Os recentes estudos fornecem evidências quanto à importância de um programa de exercícios bem elaborado, individualizado, para resultar em um aumento significativo de CPE. Utilizando-se assim, de uma forma não farmacológica para recuperação e manutenção do endotélio vascular, bem como, proteção cardíaca e os inúmeros benefícios que o exercício proporciona para quem pratica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

AIRES, M. de M.; **Fisiologia**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

RENNA, N. F.; LAS HERAS, N. de; MIATELLO, R. M. Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension. **International Journal of Hypertension**. 2013; 808353.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. **Tratado de Histologia em Cores**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

BAHIA, L.; AGUIAR, L. G. K. de; VILLELA, N. R.; BOTTINO, D.; BOUSKELA, E. The endothelium in the metabolic syndrome. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. 2006; 50(2): 291-303.

LUZ, P. L. da; LAURINDO, F. R. M.; CHAGAS, A. C. P. **Endotélio e Doenças Cardiovasculares**. São Paulo: Atheneu, 2005.

FORSTERMANN, U.; MUNZEL, T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease from marvel to menace. **Circulation**. 2006; 113:1708-1714.

HARRISON, D. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction. **The Journal of Clinical Investigation**. 1997; 100: 2153-2157.

SHIOJIMA, I.; WALSH, K. Role of Akt signaling in vascular homeostasis and angiogenesis. **Circulation Research**. 2002; 90: 1243-1250.

GOLIGORSKY, M. S.; BRODSKY, S.; CHEN, J. Relationship between caveolae and eNOS: everything in proximity and the proximity of everything. **American Journal of Physiology Renal Physiology**. 2002; 283: 1-10.

ZWEIER, J. L.; WANG, P.; SAMOUILOV, U.; KUPPUSAMY, P. Enzyme-independent formation of nitric oxide in biological tissues. **Nature Medicine**. 1995; 8: 804-809.

WERNER, N.; NICKENING, G. Influence of cardiovascular risk factors on endothelial progenitor cells: limitations for therapy? **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**. 2006; 26: 257-266.

ASAHARA, T.; MUROHARA, T.; SULLIVAN, A.; SILVER, M.; VAN DER ZEE, R.; LI, T.; WITZENBICHLER, B.; SCHATTEMAN, G.; ISNER, J. M. Isolation of putative progenitor endothelial cell for angiogenesis. **Science**. 1997; 275: 964-967.

MILLER-KASPRZAK, E.; JAGODZINSKI, P. P. Endothelial progenitor cells as a new agent contributing to vascular repair. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**. 2007; 55: 247-259.

KHAN, S. S.; SOLOMON, M. A.; McCOY Jr., J. P. Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry. **Cytometry Part B (Clinical Cytometry)**. 2005; 64 B: 1-8.

EGUCHI, M.; MASUDA, H.; ASAHARA, T. Endothelial progenitor cells for postnatal vasculogenesis. **Clinical and Experimental Nephrology**. 2007; 11: 18-25.

- ROSENZWEIG, A. Endothelial progenitor cells. **New England Journal of Medicine**. 2003; 348(7): 581.
- YODER, M. C.; MEAD, L. E.; PRATER, D.; KRIER, T. R.; MROUEH, K. N.; LI, F.; KRASICH, R.; TEMM, J. C.; PRCHAL, J. T.; INGRAM, D. A. Redefining endothelial progenitor cells via clonal analysis and hematopoietic stem/progenitor cell principals. **Blood**. 2007; 109(5): 1801-1809.
- SHANTSILA, E.; WATSON, T.; LIP, G. Y. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders. **Journal of the American College of Cardiology**. 2007; 49(7): 741-752.
- BRITTEN, M. B.; ABOLMAALI, N. D.; ASSMUS, B.; LEHMANN, R.; HONOLD, J.; SCHMITT, J.; VOGL, T. J.; MARTIN, H.; SCHACHINGER, V.; DIMMELER, S.; ZEIHNER, A. M. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging. **Circulation**. 2003; 108: 2212-2218.
- PERRY, T. E.; CANÇÃO, M.; DESPRES, D. J.; KIM, S. M.; SAN, H.; YU, Z. X.; RAGHAVACHARI, N.; SCNERMANN, J.; CANHÃO, R. O.; ORLIC, D. Bone marrow-derived cells do not repair endothelium in a mouse model of chronic endothelial cell dysfunction. **Cardiovascular Research**. 2009; 84(2): 317-325.
- SCALONE, G.; CATERINA, A. de ; LEONE, A. M.; TRITARELLI, A.; MOLLO, R.; PINNACCHIO, G.; D'AMARIO, D.; LANZA, G. A.; CREA, F. Effect of exercise on circulating endothelial progenitor cells in microvascular angina. **Circulation Journal**. 2013; 7 (7): 1777-1782.
- ZHOU, J.; CHENG, M.; LIAO, Y. H.; HU, Y.; WU, M.; WANG, Q.; QIN, B.; WANG, H.; ZHU, Y.; GAO, X. M.; GOUKASSIAN, D.; ZHAO, T. C.; TANG, Y. L.; KISHORE, R.; QUIN, L. Rosuvastatin enhances angiogenesis via eNOS-dependent mobilization of endothelial progenitor cells. **PLOS ONE**. 2013; 8(5):e63126.
- RAFII, S. Circulating endothelial precursors: mystery, reality and promise. **The Journal of Clinical investigation**. 2000; 105: 17-19.
- ASHARA, T.; MASUDA, H.; TAKAHASHI, T.; KALKA, C.; PASTORE, C.; PRATA, M.; KEARNE, M.; MAGNER, M.; ISNER, J. M. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. **Cardiovascular Research**. 1999; 85(3): 221-228.
- GNECCHI, M.; ZHANG, Z.; NI, A.; DZAU, V. J. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. **Circulation Research**. 2008; 103: 1204-1219.
- KALKA, C.; MASUDA, H.; TAKAHASHI, T.; KALKA-MOLL, W. M.; SILVER, M.; KEARNEY, M.; LI, T.; ISNER, J. M.; ASAHARA, T. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. 2000; 97: 3422-3427.
- MUROHARA, T.; IKEDA, H.; DUAN, J.; SHINTANI, S.; SASAKI, K.; EGUCHI, H.; ONITSUKA, I.; MATSUI, K.; IMAIZUMI, T. Transplanted cord blood-derived endothelial progenitor cells augment postnatal neovascularization. **The Journal of Clinical Investigation**. 2001; 105: 1527-1536.

NAPOLI, C.; HAYASHI, T.; CACCIATORE, F.; CASAMASSIMI, A.; CASINI, C.; AL-OMRAN, M.; IGNARRO, L. J. Endothelial progenitor cells as therapeutic agents in the microcirculation: an update. **Atherosclerosis**. 2011; 215(1): 9-22.

UMEMURA T.; HIGASHI, Y. Endothelial progenitor cells: therapeutic target for cardiovascular diseases. **Journal of Pharmacological Sciences**. 2008; 108:1-6.

GRENN, D. J.; WALSH, J. H.; MAIORANA, A.; BEST, M. J.; TAYLOR, R. R.; O'DRISCOLL, J. G. Exercise induced improvement in endothelial dysfunction is not mediated by changes in CV risk factors: pooled analysis of diverse patient populations. **Heart and Circulatory Physiology: American Journal of Physiology**. 2003; 285: 2679-2687.

JOYNER, M. J.; GREEN, D. J. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. **The Journal of Physiology**. 2009; 587: 5551-5558.

SARTO, P.; BALDUCCI, E.; BALCONI, G.; FIORDALISO, F.; MERLO, L.; TUZZATO, G.; PAPPAGALLO, G. L.; FRIGATO, N.; ZANOCCO, A.; FORESTIERI, C.; AZZARELLO, G.; MAZZUCCO, A.; VALENTI, M. T.; ALBORINO, F.; NOVENTA, D.; VINANTE, O.; PASCOTTO, P.; SARTORE, S.; DEJANA, E.; LATINI, R. Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in patients with chronic heart failure. **Journal of Cardiac Failure**. 2007; 13: 701-718.

ADAMS, V.; LINKE, A.; BREUCKMANN, F.; LEINWEBER, K.; ERBS, S.; KRANKEL, N.; BROCKER-PREUSS, M.; WOITEK, F.; ERBEL, R.; HEUSCH, G.; HAMBRECHT, R.; SCHULER, G.; MOHLENKAMP, S. Circulating progenitor cells decrease immediately after marathon race in advanced-age marathon runners. **European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation**. 2008; 15(5): 602-607.

LAUFS, U.; WERNER, N.; LINK, A.; ENDRES, M.; WASSMANN, S.; JURGENS, K.; MICHE, E.; BOHM, M.; NICKENIG, G. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. **Circulation**. 2004; 109: 220-226.

IKEDA, N.; YASU, T.; KUBO, N.; NAKAMURA, T.; SUGAWARA, Y.; UEDA, S.; ISHIKAWA, S. E.; SAITO, M.; KAWAKAMI, M.; MOMOMURA, S. Daily exercise and bone marrow-derived CD34+/133+ cells after myocardial infarction treated by bare metal stent implantation. **Circulation Journal**. 2008; 72(6): 897-901.

HILL, M. J.; ZALOS, G.; HALCOX, J. P.; SCHENKE, W. H.; WACLAWIW, M. A.; QUYYUMI, A. A.; FINKEL, T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. **The New England Journal of Medicine**. 2003; 348(7): 593-600.

VASA, M.; FICHTLSCHERER, S.; AICHER, A.; ADLER, K.; URBICH, C.; MARTIN, H.; ZEIHNER, A. M.; DIMMELER, S. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. **Circulation Research**. 2001; 89: 1-7.

KOUTROUMPI, M.; DIMOPOULOS, S.; PSARRA, K.; KYPRIANOU, T.; NANAS, S. Circulating endothelial and progenitor cells: Evidence from acute and long-term exercise effects. **World Journal of Cardiology**. 2012; 4(12): 312-326.

PINHO, R. A. de; ARAÚJO, M. C. de; GHISI, G. L. de M.; BENETTI, M. Doença Arterial Coronariana, Exercício Físico e Estresse Oxidativo. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. 2010; 94(4): 549-555.

STOCKER, R.; KEANEY Jr., J. F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. **Physiological Reviews**. 2004; 84(4): 1381-1478.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). [homepage na Internet]. Estudos e Pesquisas Informação Demográfica e Socioeconômica número 25. **Indicadores Sociodemográficos e de Saúde no Brasil 2009**. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.

STEINER, S.; NIESSNER, A.; ZIEGLER, S.; RICHTER, B.; SEIDINGER, D.; PLEINER, J.; PENKA, M.; WOLZT, M.; HUBER, K.; WOITA, J.; MINAR, E.; KOPP, C. W. Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease. **Atherosclerosis**. 2005; 181(2): 305-310.

SHANTSILA, E.; LIP, G. Y. H. Endothelial function and endothelial progenitors: possible mediators of the benefits from physical exercise? **European Journal of Preventive Cardiology**. 2009; 16(4): 401-403.

HAMBRECHT, R.; WALTHER, C.; MOBIUS-WINKLER, S.; GIELEN, S.; LINKE, A.; CONRADI, K.; ERBS, S.; KLUGE, R.; KENDZIORRA, K.; SABRI, O.; DOENTE, P.; SCHULER, G. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. **Circulation**. 2004; 109: 1371-1378.

TJONNA, A. E.; LEE, S. J.; ROGNMO, O.; STOLEN, T. O.; BYE, A.; HARAM, P. M.; LOENNECHEN, J. P.; AL-SHARE, Q. Y.; SKOGVOLL, E.; SLORDAHL, S. A.; KEMI, O. J.; NAJJAR, S. M.; WISLOFF, U. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. **Circulation**. 2008; 118:346-354.

WISLOFF, U.; STOYLEN, A.; LOENNECHEN, J. P.; BRUVOLD, M.; ROGNMO, O.; HARAM, P. M.; TJONNA, A. E.; HELGERUD, J.; SLORDAHL, S. A.; LEE, S. J.; VIDEM, V.; BYE, A.; SMITH, G. L.; NAJJAR, S. M.; ELLINGSEN, O.; SKJAERPE, T. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. **Circulation**. 2007; 115(24): 3086-3094.

BECKERS, P. J.; DENOLLET, J.; POSSEMIERS, N. M.; WUYTS, F. L.; VRINTS, C. J.; CONRAADS, V. M. Combined endurance-resistance training vs. endurance training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized study. **European Heart Journal**. 2008; 29:1858-1866.

GEROVASILIS, V.; DRAKOS, S.; KRAVARI, M.; MALLIARAS, K.; KARATZANOS, E.; DIMOPOULOS, S.; TASOULIS, A.; ANASTASIOU-NANA, M.; ROUSSOS, C.; NANAS, S. Physical exercise improves the peripheral microcirculation of patients with chronic heart failure. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**. 2009; 29:385-391.

DIMMELER, S.; AICHER, A.; VASA, M.; MILDNER-RIHM, C.; ADLER, K.; TIEMANN, M.; RUTTEN, H.; FICHTLSCHERER, S.; MARTIN, H.; ZEIHNER, A. M. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. **Journal of Clinical Investigation**. 2001; 108:391-397.

SUVORAVA, T.; KODJA, G. Prevention of transient endothelial dysfunction in acute exercise: a friendly fire? **Thrombosis and Haemostasis**. 2007; 97:331-333.

CESARI, F.; SOFI, F.; CAPORALE, R.; CAPALBO, A.; MARCUCCI, R.; MACCHI, C.; LOVA, R. M.; CELLAI, T.; VANUCCI, M.; GENSINI, G. F.; ABBATE, R.; GORI, A. M. Relationship between exercise capacity, endothelial progenitor cells and cytochemokines in patients undergoing cardiac rehabilitation. **Thrombosis and Haemostasis**. 2009; 101:521-526.

- LAUGHLIN, M. H.; JOSEPH, B. Physical activity in prevention and treatment of coronary disease: the battle line is in exercise vascular cell biology. **Medicine e Science in Sports e Exercise**. 2004; 36:352–362.
- TANAKA, H.; DINENNO, F. A.; MONAHAN, K. D.; CLEVINGER, C. M.; SOUZA, C. A. de ; SEALS, D. R. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. **Circulation**.2000; 102: 1270-1275.
- KOZAKOVA, M.; PALOMBO, C.; MHAMDI, L.; KONRAD, T.; NILSSON, P.; STAEHR, P. B.; PATEMI, M.; BALKAU, B. Habitual physical activity and vascular aging in a young to middle-age population at low cardiovascular risk. **Stroke**. 2007; 38: 2549-2555.
- MORA, S.; COOK, N.; BURING, J. E.; RIDKER, P. M.; LEE, I. M. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. **Circulation**.2007; 116: 2110–2118.
- WANNAMETHEE, S. G.; LOWE, G. D.; WHINCUP, P. H.; RUMLEY, A.; WALKER, M.; LENNON, L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. **Circulation**.2002; 105:1785-1790.
- KOJDA, G.; CHENG, Y. C.; BURCHFIELD, J.; HARRISON, D. G. Dysfunctional regulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression in response to exercise in mice lacking one eNOS gene. **Circulation**. 2001; 103:2839-2844.
- HAMBRECHT, R.; WALTHER, C.; MOBIUS-WINKLER, S.; GIELEN, S.; LINKE, A.; CONRADI, K.; ERBS, S.; KLUGE, R.; KENDZIORRA, K.; SABRI, O.; DOENTE, P.; SCHULER, G. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. **Circulation**. 2004; 109: 1371-1378.
- KOKKINOS, P.; MYERS, J.; FASELIS, C.; PANAGIOTAKOS, D. B.; DOUMAS, M.; PITARRAS, A.; ATHANASIOS, M.; KOKKINOS, J. P.; KARASIK, P.; GREENBERG, M.; PAPADEMETRIOU, V.; FLETCHER, R. Exercise capacity and mortality in older men: a 20-year follow-up study. **Circulation**. 2010; 122(8):790-797.
- SELIGMAN, B. G.; POLANCZYK, C. A.; SANTOS, A. S.; FOPPA, M.; JUNGES, M.; BONZANINI, L.; NICOLAIDIS, G.; CAMEY, S.; LOPES, A. L.; SEHL, P.; DUNCAN, B. B.; CLAUSELL, N. Intensive practical lifestyle intervention improves endothelial function in metabolic syndrome independent of weight loss: a randomized controlled trial. **Metabolism**. 2011; 60(12): 1736-1740.
- MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Fisiologia do Exercício: nutrição, energia e desempenho humano**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
- KENNEY, W. L.; WILMORE, J. H.; COSTILL, D. L. **Fisiologia do Esporte e do Exercício**.5 ed. São Paulo: Manole, 2013.
- GREEN, D. J.; WALSH, J. H.; MAIORANA, A.; BEST, M. J.; TAYLOR, R. R.; O'DRISCOLL, J. G. Exercise induced improvement in endothelial dysfunction is not mediated by changes in CV risk factors: pooled analysis of diverse patient populations. **American Journal Physiology - Heart and Circulatory Physiology**.2003; 285: 2679–87.
- ROBERGS, R. A.; ROBERT, S. O. **Princípios Fundamentais de Fisiologia do Exercício para Aptidão, Desempenho e Saúde**. São Paulo: Phorte, 2002.

- VAN CRAENENBROECK, E. M. F.; VRINTS, C. J.; HAINE, S. E.; VERMEULEN, K.; GOOVAERTS, I.; VAN TENDELOO, V. F. I.; HOYMANS, V. Y.; CONRAADS, V. M. A. A maximal exercise bout increases the number of circulating CD34/KDR endothelial progenitor cells in healthy subjects. Relation with lipid profile. **Journal of Applied Physiology**. 2008; 104:1006-1013.
- SILVA, J. F.; ROCHA, N. G.; NÓBREGA, A. C. Mobilization of endothelial progenitor cells with exercise in healthy individuals: a systematic review. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. 2012; 98(2): 182-191.
- GONZALES, C.; PEDRAZZINI, T. Progenitor cell therapy for heart disease. **Experimental Cell Research**. 2009, 315(18): 3077-3085.
- TANG, Y.; YASUHARA, T.; HARA, K.; MATSUKAWA, N.; MAKI, M.; YU, L.; XU, L.; HESS, D. C.; BORLONGAN, C.V. Transplantation of bone marrow-derived stem cells: a promising therapy for stroke. **Cell Transplantation**. 2007; 16(2): 159-169.
- BOOS, C. J.; TONTO, P. K.; LIP, G. Y. Endothelial progenitor cells in the vascular pathophysiology of hypertension: arterial stiffness, ageing and more. **Journal of Human Hypertension**. 2006; 20: 475-477.
- LA BARGE, M. A.; BLAU, H. M. Biological progression from adult bone marrow to mononucleate muscle stem cell to multinucleate muscle fiber in response to injury. **Cell Press**. 2002; 111(4): 589-601.
- HEISSIG, B.; HATTORI, K.; DIAS, S.; FRIEDRICH, M.; FERRIS, B.; HACKETT, N. R.; CRYSTAL, R. G.; BESMER, P.; LYDEN, D.; MOORE, M. A.; WERB, Z.; RAFII, S. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niches requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. **Cell**. 2002; 109: 625-637.
- AICHER, A.; HEESCHEN, C.; MILDNER-RIHM, C.; URBICH, C.; IHLING, C.; TECHNÄU-IHLING, K.; ZEIHNER, A. M.; DIMMELER, S. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. **Nature Medicine**. 2003; 9: 1370-1376.
- AICHER, A.; HEESCHEN, C.; DIMMELER, S. The role of NOS3 in stem cell mobilization. **Trends in Molecular Medicine**. 2004; 10: 421-425.
- VAJKOCZY, P.; BLUM, S.; LAMPARTER, M.; MAILHAMMER, R.; ERBER, R.; ENGELHARDT, B.; VESTWEBER, D.; HATZOPOULOS, A. K. Multistep nature of microvascular recruitment of ex vivo-expanded embryonic endothelial progenitor cells during tumor angiogenesis. **The Journal of Experimental Medicine**. 2003; 197: 1755-1765.
- YAMAGUCHI, J.; KUSANO, K. F.; MASUO, O.; KAWAMOTO, A.; SILVER, M.; MURASAWA, S.; BOSCH-MARCE, M.; MASUDA, H.; LOSORDO, D. W.; ISNER, J. M.; ASAHARA, T. Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization. **Circulation**. 2003;107: 1322-1328.
- KALKA, C.; MASUDA, H.; TAKAHASHI, T.; KALKA-MOLL, W. M.; SILVER, M.; KEARNEY, M.; LI, T.; ISNER, J. M.; ASAHARA, T. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. 2007; 97: 3422-3427.
- URBICH, C.; DIMMELER, S. Endothelial progenitor cells: Characterization and role in vascular biology. **Circulation Research**. 2004; 95: 343-353.

- WAHL, P.; BLOCH, W.; SCHMIDT, A. Exercise has a positive effect on endothelial progenitor cells, which could be necessary for vascular adaptation processes. **International Journal of Sports Medicine**. 2007; 28(5): 374-380.
- ULRICH, L.; WERNER, N.; ANDREAS, L.; ENDRES, M.; WASSMANN, S.; JURGENS, K.; MICHE, E.; BOHM, M.; NICKENIG, G. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. **Circulation**. 2004; 109: 220-226.
- HOETZER, G. L.; VAN GUILDER, G.P.; IRMIGER, H. M.; KEITH, R. S.; STAUFFER, B. L.; DESOUSA, C. A. Aging, exercise, and endothelial progenitor cell clonogenic and migratory capacity in men. **Journal of Applied Physiology**. 2007; 102: 847-852.
- BOUSQUET-SANTOS, K.; SOARES, P.P; NÓBREGA, A.C. Subacute effects of a maximal exercise bout on endothelium-mediated vasodilation in healthy subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. 2005; 38(4):621-627.
- SILVA, A. S.; ZANESCO, A. Physical exercise, β -adrenergic receptors, and vascular response. **Jornal Vascular Brasileiro**. 2010; 9(2): 47-56.
- ADAMS, V.; LENK, K.; LINKE, A.; LENZ, D.; ERBS, S.; SANDRI, M.; TARNOK, A.; GIELEN, S.; EMMRICH, F.; SCHULER, G.; HAMBRECHT, R. Increase of Circulating Endothelial Progenitor Cells in Patients with Coronary Artery Disease After Exercise-Induced Ischemia. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**. 2004; 24: 684-690.
- THIJSSSEN, D. H.; VOS, J. B.; VERSEYDEN, C.; VAN ZONNEVELD, A. J.; SMITS, P.; SWEEP, F. C. Haematopoietic stem cells and endothelial progenitor cells in healthy men: effect of aging and training. **Aging Cell**. 2006;5(6):495-503.
- RAKOBOWCHUK, M.; HARRIS, E.; TAYLOR, A.; BALIGA, V.; CUBBON, R. M.; ROSSITER, H. B.; BIRCH, K. M. Heavy and moderate interval exercise training alters low-flow-mediated constriction but does not increase circulating progenitor cells in healthy humans. **Experimental Physiology**. 2012; 97:375-385.
- BERGHOLM, R.; MAKIMATTILA, S.; VALKONEN, M.; LIU, M. L.; LAHDENPERA, S.; TASKINEN, M. R.; SOVIJARVI, A.; MALMBERG, P.; YKI-JARVINEN, H. Intense physical training decreases circulating antioxidants and endothelium-dependent vasodilatation in vivo. **Atherosclerosis**. 1999;145:341-349.
- GOTO, C.; HIGASHI, Y.; KIMURA, M.; NOMA, K.; HARA, K.; NAKAGAWA, K. KAWAMURA, M.; CHAYAMA, K.; YOSHIZUMI, M.; NARA, I. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. **Circulation**. 2003;108:530-535.
- YANG, Z.; WANG, J. M.; CHEN, L.; LUO, C. F.; TANG, A. L.; TAO, J. Acute exercise-induced nitric oxide production contributes to upregulation of circulating endothelial progenitor cells in healthy subjects. **Journal of Human Hypertension**. 2007;21:452-460.
- VAN CRAENENBROECK, E. M.; VRINTS, C. J.; HAINE, S. E.; VERMEULEN, K.; GOOVAERTS, I.; VAN TENDELOO, V.F.; HOYMANS, V. Y.; CONRAADS, V. M. A maximal exercise bout increases the number of circulating CD34+/KDR+ endothelial progenitor cells in healthy subjects. Relation with lipid profile. **Journal of Applied Physiology**. 2008; 104:1006-1013.

THORELL, D.; BORIÉSSON, M.; LARSSON, P.; ULFHAMMER, E.; KARLSSON, L.; DUTTAROY, S. Strenuous exercise increases late outgrowth endothelial cells in healthy subjects. **European Journal of Applied Physiology**. 2009; 107(4): 481-488.

GATTA, L.; ARMANI, A.; IELLAMO, F.; CONSOLI, C.; MOLINARI, F.; CAMINITI, G.; VOLTERRANI, M.; ROSANO, G. M. Effects of a short-term exercise training on serum factors involved in ventricular remodelling in chronic heart failure patients. **International Journal of Cardiology**. 2012; 155: 409-413.

JENKINS, N. T.; WITKOWSKI, S.; SPANGENBURG, E. E.; HAGBERG, J. M. Effects of acute and chronic endurance exercise on intracellular nitric oxide in putative endothelial progenitor cells: role of NAPDH oxidase. **American Journal Physiology Heart Circulation Physiology**. 2009; 297(5):1798-1805.

WISLOFF, U.; STOYLEN, A.; LOENNECHEN, J. P.; BRUVOLD, M.; ROGNMO, O.; HARAM, P. M.; TJONNA, A. E.; HELGERUD, J.; SLORDAHL, S. A.; LEE, S. J.; VIDEM, V.; BYE, A.; SMITH, G. L.; NAIJAR, S. M.; ELLIGSEN, O.; SKIAERPE, T. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. **Circulation**. 2007; 115:3086–3094.

NEGRÃO, C. E.; BRUM, P. C.; FORJAZ, C. L. de M.; TINUCCI, T. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. **Revista Paulista de Educação Física**. 2004; 18: 21-31.

LOCKARD, M. M.; WITKOWSKI, S.; JENKINS, N. T.; SPANGENBURG, E. E.; OBISESAN, T. O.; HAGBERG, J. M. Thrombin and exercise similarly influence expression of cell cycle genes in cultured putative endothelial progenitor cells. **Journal of Applied Physiology**. 2010; 108(6):1682-1690.

FOSS, M. L.; KETEYIAN, S. J. **Bases Fisiológicas do Exercício e do Esporte**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

SILVA, F. M. **Treinamento Desportivo Aplicações e Implicações**. João Pessoa: Editora da UFPB, 2002.

WILMORE, J. H.; COSTILL, D. L. **Fisiologia do Esporte e do Exercício**. 2. ed. São Paulo: Bela Vista, 2001.

NÓBREGA, A. C. L. Os efeitos subagudos do exercício: conceito, características e implicações clínicas. **Exercise and Sport Sciences Reviews**. 2005; 33(2):84-87.

RIBEIRO, F.; RIBEIRO, I. P.; ALVES, A. J.; MONTEIRO, M. do C.; OLIVEIRA, N. L.; OLIVEIRA, J.; AMADO, F.; REMIÃO, F.; DUARTE, J.A. Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in cardiovascular disease: a systematic review. **American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**. 2013.

ELEUTERI, E.; MEZZANI, A.; DI STEFANO, A.; VALLESE, D.; GNEMMI, I.; DELLE DONNE, L.; TADDEO, A.; DELLA BELLA, S.; GIANNUZZI, P. Aerobic training and angiogenesis activation in patients with stable chronic heart failure: a preliminary report. **Biomarkers**. 2013; 18(5): 418-424.

VOLAKLIS, K. A.; TOKMAKIDIS, S. P.; HALLE, M. Acute and chronic effects of exercise on circulating endothelial progenitor cells in healthy and diseased patients. **Clinical Research in Cardiology**. 2013; 102(4): 249-257.

CUBBON, R. M.; MURGATROYD, S. R.; FERGUSON, C.; BOWEN, T. S.; RAKOBOWCHUK, M.; BALIGA, V.; CANHÃO, D.; RAIWANI, A.; ABBAS, A.; KAHN, M.; BIRCH, K. M.; PORTER, K. E.; WHEATCROFT, S. B.; ROSSITER, H. B.; KEAMEY, M. T. Human exercise-induced circulating progenitor cell mobilization is nitric oxide-dependent and is blunted in South Asian men. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**. 2010; 30(4):878-884.

EIBEL, B.; RODRIGUES, C. G.; GIUSTI, I. I.; NESRALLA, I. A.; PRATES, P. R. L.; SANT'ANNA, R. T.; NARDI, N. B.; KALIL, R. A. K. Terapia gênica para cardiopatia isquêmica: revisão de ensaios clínicos. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**. 2010.