



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – UFS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

JOÃO ELIAKIM DOS SANTOS ARAUJO

**TREINAMENTO RESISTIDO DE INTENSIDADE MODERADA PRESEVA A
FUNÇÃO VASCULAR MEDIADA POR INSULINA NA ARTÉRIA MESENTÉRICA
DE RATOS TRATADOS COM DEXAMETASONA**

ARACAJU

2020

JOÃO ELIAKIM DOS SANTOS ARAUJO

**TREINAMENTO RESISTIDO DE INTENSIDADE MODERADA PRESEVA A
FUNÇÃO VASCULAR MEDIADA POR INSULINA NA ARTÉRIA MESENTÉRICA
DE RATOS TRATADOS COM DEXAMETASONA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade Federal de
Sergipe como requisito final à obtenção do grau de
Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Lucindo J. Q. Júnior

Co-orientador: Prof. Dr. André S. Barreto

ARACAJU

2020

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

A663t	Araújo, João Eliakim dos Santos Treinamento resistido de intensidade moderada preserva a função vascular mediada por insulina na artéria mesentérica de ratos tratados com dexametasona / João Eliakim dos Santos Araujo; orientador Lucindo José Quintans Júnior ; coorientador André Sales Barreto – Aracaju, 2020. 60 f.: il. Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2020. 1. Glicocorticoides. 2. Alterações metabólicas e vasculares. 3. Insulina. 4. Óxido nítrico. 5. Reatividade vascular. I. Júnior, Lucindo José Quintans, orient. II. Barreto, André Sales, coorient. III. Título. CDU 615.272
-------	---

JOÃO ELIAKIM DOS SANTOS ARAUJO

**TREINAMENTO RESISTIDO DE INTENSIDADE MODERADA PRESEVA A
FUNÇÃO VASCULAR MEDIADA POR INSULINA NA ARTÉRIA MESENTÉRICA
DE RATOS TRATADOS COM DEXAMETASONA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade Federal de
Sergipe como requisito final à obtenção do grau de
Doutor em Ciências da Saúde.

Aprovada em ____/____/____

Orientador: Prof. Dr. Lucindo José Quintans Júnior
Universidade Federal de Sergipe – DFS/UFS

1º Examinador: Prof. Dra. Sandra Lauton Santos
Universidade Federal de Sergipe – DFS/UFS

2º Examinador: Prof. Dr. Fabricio Nunes Macedo
Centro Universitário Estácio de Sergipe – Estácio/SE

3º Examinador: Prof. Dr. Vitor Ulisses de Melo

4º Examinador: Prof. Dra. Kátia de Angelis Lobo D Ávila
Universidade Federal de São Paulo – DFS/UNIFESP

ARACAJU

2020

*Lute com determinação, abrace a vida com paixão,
perca com classe e vença com ousadia, porque o
mundo pertence a quem se atreve e a vida é muito
para ser insignificante.*

Augusto Branco

AGRADECIMENTOS

Sempre achei esta parte da tese a mais difícil para escrever, talvez não colocamos a nossa vida em análise de regressão e não é pelo valor de p que descobrimos a significância das pessoas na nossa trajetória.

Primeiro gostaria de agradecer a Deus, por me guiar, iluminar e me dar tranquilidade, coragem, força e sabedoria para seguir em frente com os meus objetivos e não desanimar com as dificuldades. Agradeço a ele também por ter colocado pessoas tão especiais a meu lado, sem as quais certamente não teria dado conta. Aos meus pais Maria Sônia e Jair, à minha avó Maria das Graças e à minha tia Eulina, por todo o esforço ao longo de tantos anos, sempre lutando e acreditando em minha capacidade de chegar cada vez mais longe a alcançar todos os meus sonhos. Isso só me fortaleceu e me fez tentar não ser o melhor, mas a fazer o melhor de mim.

Agradeço aos meus irmãos, Luciana, Abraão e Camila, aos meus sobrinhos Gustavo, Júlia e João Lucas, tão maravilhosamente diferentes um do outro. Tanto de perto quanto de longe, somos cúmplices de pequenas e grandes aventuras, de uma rica convivência e de muitas histórias de brigas e de risadas sem fim. Também queria agradecer ao meu cunhado Vinicius, juntamente com os lindos sobrinhos que ele me proporcionou, Gustavo, Júlia e João Lucas, pois esses sempre se orgulharam de mim e confiaram em meu trabalho.

Um agradecimento especial a minha namorada (namorada ou esposa) Kelly, juntamente com meu filho João Lorenzo, com quem eu sei que passarei por muitos e muitos momentos de felicidade como este e que é a pessoa que eu escolhi para ser minha companheira nas horas boas e ruins.

Este agradecimento se estende também a todos os meus amigos que sempre me deram força, e me ajudado de alguma forma sempre que foi preciso. Também queria agradecer a todos os meus amigos do Laboratório de Farmacologia Cardiovascular (LAFAC) que contribuíram com o desenvolvimento dessa pesquisa, Michel Nadson, Ítalo Moreira, Fabrício Macedo, Milene Tavares, Patrícia Cunha, Robervan Vidal, Vítor Ulisses, Milene, Tharciano, Marcelo, Danillo, Eric e Davi. Sem vocês, com certeza, teria sido apenas mais um dia comum. Muito obrigado a todos que fizeram com que cada dia fosse mais do que especial! Eu espero poder contar com essa companhia durante todos esses anos que está por vir em minha vida!

Gostaria também de agradecer a Rodrigo amigo que fiz no mestrado e ao pessoal do (LANEF), Mikaella, Erik (Moraes), Ruth, Talita, Luana e as professoras Jullyana, Rosana e Adriana que me surpreenderam da forma mais bonita possível, quero agradecer

profundamente por todo o carinho. Vocês são muito importantes para mim e espero que toda essa energia positiva volte em dobro para as suas vidas.

Agradeço também a todos aqueles que se dispuseram a ajudar-me na realização desse trabalho, aos ratinhos e a todos do biotério que se dedicam e tem comprometimento com a pesquisa. Agradeço a vossa atenção e paciência, sem vós a recolha desses dados teria sido impossível. Por isso, muito obrigado!

Agradeço também este trabalho aos professores, Anderson Carlos Marçal, Antônio Cesar Cabral de Oliveira, Márcio Roberto Viana Santos, que foram meus primeiros orientadores e me guiaram ao sucesso e sempre confiaram em minha capacidade. Obrigado pela oportunidade!

Ao meus professores e orientador PhD. Lucindo José Quintans Junior e Co-orientador Dr. André Sales Barreto, pela oportunidade, ensinamentos, dedicação, paciência e por ser um grande exemplo a ser seguido. Poucos são privilegiados como eu por ter tido a sorte de conviver com vocês, pessoas generosas, dedicadas, eficientes e objetivas. Obrigado pela confiança.

Agradeço, também, a CAPES, CNPq, FINEP e FAPITEC pelo apoio financeiro e também ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) e à Universidade Federal de Sergipe por abrir as portas para que eu pudesse realizar este sonho que era a minha tese de doutorado. Proporcionaram-me mais que a busca de conhecimento técnico e científico.

Enfim, quero demonstrar a todos o meu sincero e profundo Muito Obrigado, a todos aqueles que, de um modo ou de outro, tornaram possível a realização do presente trabalho.

Este trabalho foi financiado com recursos do CNPq - Processo: 400471/2015-9 e processo: 407436/2013-8, do MS/CNPq/FAPITEC/SE/SES N° 02/2013 pesquisas para o sus: gestão compartilhada em saúde PPSUS 2013 e do MCTI/CNPq N° 14/2014.

RESUMO

Introdução: Os glicocorticoides (GC) são utilizados como antialérgicos e anti-inflamatórios, mas o seu uso prolongado pode causar distúrbios metabólicos, podendo levar ao desenvolvimento da disfunção endotelial. Por outro lado, o treinamento resistido (TR) de intensidade moderada tem sido uma alternativa importante na prevenção e tratamento desses distúrbios metabólicos e que causam danos no endotélio. **Objetivo:** Avaliar a capacidade do TR em preservar as alterações metabólicas e vasculares induzidas por GC. **Métodos:** Ratos Wistar foram divididos em grupos: Controle (CO), Dexametasona (DEX) e Dexametasona+TR (DEX+TR) e pesados semanalmente. Os animais CO, DEX e DEX+TR foram adaptados (5 dias/5 min/dia) no aparelho de agachamento. Após a adaptação, os grupos foram submetidos ao teste de uma repetição máxima (1RM), repetido a cada 2 semanas para manter a intensidade desejada. O grupo DEX+TR foi submetido ao protocolo de TR com 3 séries de 10 repetições, 3 vezes/semana durante 8 semanas e intensidade de 60% da carga máxima estabelecida no teste de 1RM. Os grupos CO e DEX foram submetidos a um exercício fictício. Na oitava semana de treinamento resistido, administrou-se dexametasona (DEXA, 2,0 mg/kg, via i.p) por 7 dias, nos grupos DEX e DEX+TR e NaCl a 0,9% no grupo CO. 48 horas após o 1RM, os animais foram mantidos em um jejum de 8 horas e a glicose, insulina, colesterol total (CT), triglicerídeo (TG), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e lipoproteína de alta densidade (HDL-c) foram verificadas. Após isso, os animais foram anestesiados e eutanasiados, a artéria mesentérica superior foi removida e seccionada em anéis, e montados em cubas para órgãos isolados. A vasodilatação dependente de endotélio foi obtida através de curvas concentração-resposta para a insulina, em anéis pré-contraídos com fenilefrina (FEN). Em seguida, foram obtidas curvas concentração-respostas para os grupos CO, DEX e DEX+TR, na ausência e na presença dos inibidores da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) utilizando LY294002, da óxido nítrico sintase (NOS) utilizando L-NAME, do receptor de endotelina A (ETA) utilizando BQ123, também foi avaliada a vasoconstrição induzida por FEN na ausência e presença de L-NAME. **Resultados:** a glicose, insulina, CT, TG, LDL-c foram aumentadas e HDL-c reduzido no grupo DEX, porém essas alterações foram prevenidas no grupo DEX+TR. Já a vasodilatação induzida por insulina foi reduzida no grupo DEX comparado ao grupo CO, entretanto, o DEX+TR aumentou a vasodilatação em relação ao grupo DEX. Quando avaliamos a participação da PI3K após a incubação com LY294002, houve redução do relaxamento no grupo CO, enquanto no grupo DEX a vasodilatação foi abolida, mostrando um efeito contrátil semelhantemente na presença do inibidor da NOS, sendo inibida com o BQ123. Porém, o efeito contrátil foi abolido no grupo DEX+TR. Já resposta vasoconstrictora induzida por FEN, aumentou no grupo DEX comparado ao CO, sendo reduzida no grupo DEX+TR. Adicionalmente, após a incubação com L-NAME, a resposta vasoconstrictora foi elevada em todos os grupos, sendo menor no grupo CO e DEX+RT comparado ao grupo DEX. **Conclusão:** o TR na presença de glicocorticoides, preservou danos na via vasodilatadora PI3K/eNOS, além de atenuar a via vasoconstritora MAPK/ET-1.

Palavras-chaves: Glicocorticoide, treinamento resistido, insulina, óxido nítrico, reatividade vascular.

ABSTRACT

Introduction: Glucocorticoids (GC) are used as antiallergic and anti-inflammatory drugs, but their excessive use causes metabolic disorders, resulting in the appearance of metabolic syndrome (MS) and, therefore, endothelial dysfunction. Thus, resistance exercise has been an important alternative in the prevention and treatment of these metabolic disorders that lead to damage to the endothelium, preventing the development of cardiovascular diseases.

Objective: To evaluate the capacity of resistance training (RT) to prevent metabolic and vascular changes induced by GC. **Methods:** Wistar rats were divided into groups: Control (CO), Dexamethasone (DEX) and Dexamethasone + RT (DEX+RT) and weighed weekly. Animals CO, DEX and DEX+RT were adapted (5 days/5 min/day) in the squat device. After adaptation, the groups were submitted to the test of a maximum repetition (1RM), repeated every 2 weeks to maintain the desired intensity. The DEX+RT group was submitted to an RT protocol in 3 series of 10 repetitions, 3 times/week for 8 weeks and with an intensity of 60% of the maximum load established in the 1RM test. The CO and DEX groups were submitted to a fictitious exercise. In the eighth week of resistance training, dexamethasone (DEXA, 2.0 mg/kg, via i.p) was administered for 7 days in the DEX and DEX+RT and 0.9% NaCl groups in the CO group. 48 hours after 1RM, animals were fasted for 8 hours and glucose, insulin, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL-c) and high density lipoprotein (HDL- c) have been verified. After that, the animals were anesthetized and sacrificed, the superior mesenteric artery was removed and sectioned into rings, and mounted in vats for an isolated organ. Endothelium-dependent vasodilation was achieved through concentration-response curves for insulin, in rings pre-contracted with phenylephrine (Phe). Then, concentration-response curves were obtained for the CO, DEX and DEX+RT groups, in the absence and in the presence of PI3K, NOS, ETA receptor inhibitors, and the vasoconstriction induced by FEN in the absence and presence was also evaluated. of L-NAME. **Results:** glucose, insulin, CT, TG, LDL-c were increased and HDL-c reduced in the DEX group, but these changes were prevented in the DEX+RT group. Insulin-induced vasodilation was reduced in the DEX group compared to the CO group, however, DEX+TR increased vasodilation in relation to the DEX group. When we evaluated the participation of PI3K after incubation with LY294002, there was a reduction in relaxation in the CO group, while in the DEX group, vasodilation was abolished, showing a similarly contractile effect in the presence of NOS inhibitor, being inhibited with BQ123. However, the contractile effect was abolished in the DEX+RT group. The vasoconstrictor response induced by Phe, increased in the DEX group compared to CO, being reduced in the DEX+RT group. Additionally, after incubation with L-NAME, the vasoconstrictor response was high in all groups, being lower in the CO and DEX+RT group than in the DEX group. **Conclusion:** RT in the presence of high doses of glucocorticoids, prevented damage to the PI3K/eNOS vasodilator pathway, in addition to attenuating the MAPK/ET-1 vasoconstrictor pathway.

Keywords: Glucocorticoid, resistance training, insulin, nitric oxide, vascular reactivity.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh - Acetilcolina
ACTH - Hormônio adrenocorticotrópico
ACSM - Colégio americano de medicina do esporte
Ang II - Angiotensina II
[Ca²⁺]_i - Concentração de cálcio intracelular
CO - Controle
CRH - Hormônio liberador de corticotrofina
CT - Colesterol total
DAG - Diacilglicerol
DEX - Dexametasona
DEX+TR - Dexametasona treinado
EFA - Exercício físico aeróbico
EF - Exercício Físico
eNOS - Óxido nítrico sintase endotelial
EFR - Exercício físico resistido
ET-1 - Endotelina-1
EV - Endotélio vascular
FCDE - Fatores constritores derivado do endotélio
FEN - Fenilefrina
FRDE - Fatores relaxantes derivado do endotélio
GC - Glicocorticoide
GMPc - Monofosfato de guanosina cíclico
GLUT - Transportador de glicose
HDL-c - Lipoproteína de alta densidade
INS - Insulina
IR - Receptor de insulina
IRS - Substrato de receptor de insulina
K⁺ - Potássio
LDL-c - Lipoproteína de baixa densidade
MAPK - proteína quinase ativada por mitogênio
NO - Óxido nítrico

NOS - Óxido nítrico sintase

PDK1 - Fosfoinosítídeo dependente de quinase

PGH₂ - Prostaglandinas H₂

PGI₂ – Prostaciclina

PI3K - Fostatidilinositol 3-quinase

SM - Síndrome metabólica

TF - Treinamento físico

TFA - Treinamento físico aeróbico

TFR - Treinamento físico resistido

TG - Triglicerídeos

TR - Treinamento resistido

TXA₂ - Tromboxano

1RM - Teste de uma repetição máxima

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 Glicocorticoide	16
2.2 Função endotelial.....	18
2.3 Glicocorticoide e função endotelial	22
2.4 Treinamento físico, função endotelial e glicocorticoide	24
3 OBJETIVOS	29
3.1 Objetivo Geral.....	29
3.2 Objetivos específicos.....	29
4 MATERIAL E MÉTODOS	30
4.1 Animais	30
4.2 Protocolo de Treinamento resistido	30
4.3 Protocolo de administração de dexametasona	32
4.4 Mensuração dos parâmetros metabólicos	32
4.5 Avaliação da vasodilatação dependente de endotélio	33
4.6 Drogas	34
4.7 Análise dos Dados	34
5 RESULTADOS	35
5.1 Parâmetros metabólicos	35
5.2 Mecanismos endoteliais e alterações na via de sinalização da vasodilatação induzida por insulina.....	36
5.3 Resposta máxima do relaxamento na presença e ausência dos inibidores	40
5.4 Resposta Vasoconstrictora induzida por FEN	41
6 DISCUSSÃO	42
7 CONCLUSÃO.....	47
8 PERSPECTIVA	48
REFERÊNCIAS.....	49
ANEXO A.....	58
ANEXO B.....	59
ANEXO C.....	60
ANEXO D.....	61

1 INTRODUÇÃO

Os glicocorticoides (GC) são hormônios do estresse que modulam um grande número de ações fisiológicas envolvidas nos processos inflamatórios, comportamentais, metabólicos e cardiovasculares (WANG, 2005). No entanto, o aumento dos níveis plasmáticos de GCs causado pelo estresse e/ou o uso prolongado em razão da prescrição clínica para o tratamento de doenças inflamatórias agudas e crônicas, tem sido associadas a efeitos adversos, como resistência à insulina (BENSING et al., 2016), hipertensão (MEBRAHTU et al., 2020), dislipidemia, hiperglicemia, hiperinsulinemia e correlacionada com a obesidade (WANG, 2005). Estes conjuntos de efeitos adversos também estão presentes em pessoas com síndrome de Cushing, doença caracterizada por elevadas concentrações de GC no organismo (CAIN; CIDLOWSKI, 2017) e, podem ser muitas vezes associados a um quadro de síndrome metabólica (SM) (GARCEZ et al., 2018).

Estas alterações causadas pelos GCs podem ser parcialmente explicadas por irregularidades na via de sinalização da insulina, tanto em tecidos hepáticos quanto em extra-hepáticos, podendo contribuir no desenvolvimento da resistência à insulina (BROWN et al., 2007; GEER; ISLAM; BUETTNER, 2014). Isso faz com que as concentrações plasmáticas de glicose e insulina permaneçam elevadas, sendo um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como infarto do miocárdio, aterosclerose (LAAKSO; KUUSISTO, 2014) e hipertensão (ONG; WHITWORTH, 2011; GOODWIN; GELLER, 2012; HATTORI et al., 2013), além de doença vascular periférica, devido aos danos causados ao endotélio vascular, aumentando o risco de morbimortalidade cardiovascular (BECKMAN; CREAGER; LIBBY, 2002; LAAKSO; KUUSISTO, 2014).

Embora a insulina seja considerada um hormônio que atua principalmente em músculo esquelético, tecido adiposo e fígado no controle da homeostase da glicose, ela também tem um papel importante no controle do fluxo sanguíneo e da saúde vascular. Estudos recentes mostram que este hormônio também participa diretamente na manutenção da homeostase e do tônus vascular, o que pode representar até 25% da vasodilatação máxima (ARCE-ESQUIVEL et al., 2013; FONTES et al., 2014; MOTA et al., 2015). A insulina quando se liga ao seu receptor tirosina-quinase nas células endoteliais, estimula a fosforilação do substrato do receptor de insulina (IRS-1), que então ativa o fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), estimulando a fosforilação da Akt. A Akt ativa a eNOS via fosforilação do sítio específico, o resíduo Serina¹¹⁷⁷, resultando no aumento da atividade da eNOS e subsequente produção de óxido nítrico (NO) (MUNIYAPPA; IANTORNO; QUON, 2008; MUNIYAPPA; SOWERS,

2013). Em contrapartida, o tratamento com GC pode promover alterações sobre a via da insulina, estimulando a produção do potente vasoconstritor chamado de endotelina-1 (ET-1), por meio da via de sinalização que envolve a proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK) no endotélio vascular. Um desequilíbrio entre as ações vasoconstritoras e vasodilatadoras da insulina pode contribuir na fisiopatologia vascular e disfunção endotelial (ARCE-ESQUIVEL et al., 2013; MUNIYAPPA; SOWERS, 2013).

Em vista disso, o treinamento físico resistido (TFR) tem sido uma importante ferramenta não farmacológica na prevenção e tratamento de fatores de risco cardiovasculares, como, a dislipidemia, reduzindo das concentrações do colesterol total (CT), dos triglicerídeos (TG), da lipoproteína de baixa intensidade (LDL-c) e, aumento das concentrações da lipoproteína de alta intensidade (HDL-c) (CORREA et al., 2014; ZOU et al., 2015), nas concentrações de insulina e glicose de jejum e, melhora da resistência à insulina (ZOU et al., 2015).

No entanto, quando estes distúrbios metabólicos se apresentam desregulados são fatores de risco, e que contribuem para o aparecimento da disfunção endotelial e, por conseguinte, o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e hipertensão (PHILLIPS et al., 2015). Essas alterações afetam as células endoteliais fazendo com que diminua a biodisponibilidade de NO e aumente os níveis de ET-1, o que favorece as propriedades vasoconstritoras do endotélio (PHILLIPS et al., 2015). Todavia, alguns estudos têm observado que o TFR agudo e crônico são capazes de promover redução da pressão arterial e da vasoconstrição à fenilefrina (FEN), além de contribuírem para o aumento da vasodilatação dependente de NO, através da ativação da eNOS (FARIA et al., 2010, 2017; MACEDO et al., 2016).

Por outro lado, o TFR de intensidade alta parece promover danos sobre a função vascular, como redução da complacência arterial e aumento da rigidez arterial, juntamente com um aumento acentuado da pressão arterial sistólica e diastólica, ocasionados por uma elevação da atividade simpática nos vasos sanguíneos e alterações nos processos que regulam a elasticidade arterial (MIYACHI MOTOHIKO et al., 2004; MIYACHI, 2013; OKAMOTO; MASUHARA; IKUTA, 2013). No entanto, outros estudos têm mostrado que TFR de intensidade leve é capaz de impedir o aumento (OKAMOTO; MASUHARA; IKUTA, 2011), ou reduzir a rigidez arterial causada pelo treinamento resistido de alta intensidade (OKAMOTO; MASUHARA; IKUTA, 2013), tendo como benefício uma melhora na função vascular. O mesmo também foi visto no TFR de intensidade moderada que, mostrou não

aumentar a rigidez arterial em mulheres de meia idade (YOSHIZAWA et al., 2009) e em adultos de meia-idade e idosos (CORTEZ-COOPER et al., 2008).

Diante disso, o TFR de intensidade moderada parece promover uma menor carga sobre a função vascular, podendo ser um tipo de TR seguro para ser prescrito tanto para pessoas adultas de meia idade e idosos. Além de promover melhorias sobre a dislipidemia, concentrações de insulina e glicose, resistência à insulina e na via de sinalização da insulina via IR/PI3K sendo importante não só para a manutenção da homeostase vascular, como também para o perfil metabólico. Desta forma, a nossa hipótese é que o TFR de moderada intensidade realizado regularmente consiga impedir os efeitos colaterais da dexametasona nos parâmetros metabólicos e na vasodilatação induzida por insulina.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Glicocorticoide

Os glicocorticoides (GCs) são hormônios produzidos no córtex adrenal e a sua produção e liberação são coordenadas por respostas fisiológicas à estresse inespecífico, mediante estímulos externos e internos tais como, baixas temperaturas, hipoglicemia, inflamação, sono-vigília e, medo (OAKLEY; CIDLOWSKI, 2013). Estes estímulos permitem que o hipotálamo sintetize e secrete o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e, por conseguinte, este atua sobre a hipófise aumentando a síntese e secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) para a corrente sanguínea, estimulando a atividade adreno-cortical, principalmente da zona fasciculada responsável pela produção dos GCs, visando restaurar a homeostase corporal alterado pelo estresse. Além disso, estes hormônios exercem suas ações sobre o eixo hipotálamo-hipófise, regulando a retroalimentação negativa para controlar a sua síntese (CAIN; CIDLOWSKI, 2017).

Os GCs têm sofrido modificações químicas que ampliam o seu tempo de meia-vida e sua potência, sendo bastante utilizado no tratamento de várias doenças, tais como, meningite, artrite reumatoide (ABERDEIN; SINGER, 2006), esclerose múltipla e certas leucemias (COUTINHO; CHAPMAN, 2011). Porém, o seu uso pode influenciar no metabolismo de proteínas, lipídeos e carboidratos, bem como nas funções do sistema nervoso, renal, cardiovascular, músculo esquelético e outros órgãos (CAIN; CIDLOWSKI, 2017). Estima-se que a prevalência do uso prolongado deste esteroide no mundo esteja aproximadamente entre 1% e 3% dos adultos (MCDONOUGH; CURTIS; SAAG, 2008).

A dexametasona (DEX) é um tipo de GC sintético, que pertence à classe dos corticosteroides. Nos últimos anos, a DEX tem sido bastante utilizada na produção de medicamentos, como anti-inflamatórios e imunossupressores (TIMMERMANS; SOUFFRIAU; LIBERT, 2019). No entanto, quando utilizado de forma crônica podem contribuir para o surgimento da diabetes mellitus do tipo 2, de doenças relacionadas ao sistema esquelético (osteoporose e atrofia muscular) e do sistema cardiovascular (hipertensão arterial, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio) (LONGUI, 2007), ou efeitos adversos durante a corticoterapia que em geral, estão relacionados ao tempo de tratamento e uso de glicocorticoides, tais como, distúrbios menstruais, irritação gástrica, alterações na distribuição de gordura e funções do sistema nervoso, intolerância aos carboidratos (resistência à insulina e hiperinsulinemia), aumento de aminoácidos e glicerol (produto da quebra de ácidos

graxos livres) causados pelo processo de proteólise e lipólise, respectivamente, dentre outros (LONGUI, 2007).

Essas alterações sobre o metabolismo das proteínas e lipídeos podem comprometer a sinalização da insulina no fígado, contribuindo para o aumento da gliconeogênese hepática (formação de uma molécula de glicose, por meio de outros substratos energéticos), promovendo assim, uma elevação da concentração de glicose no sangue, e, por conseguinte, elevando a produção e secreção de insulina (VEGIOPOULOS; HERZIG, 2007).

Em condições normais, o fígado tem como atividade produzir e liberar glicose em resposta à diminuição da concentração de glicose sanguínea, através da quebra do glicogênio (chamada de glicogenólise). Por outro lado, com o aumento da glicose sanguínea, o pâncreas eleva a produção e liberação de insulina, impedindo o fígado de liberar glicose, através do processo de “feedback negativo” induzido pela insulina (DI DALMAZI et al., 2012). Contudo, na presença de altas concentrações de GC, a quebra da glicose é atenuada e a formação de glicose por outros substratos energéticos como lactato, glicerol e aminoácidos no fígado (chamada de gliconeogênese hepática) mantém-se elevada, impedindo o fígado de realizar o “feedback negativo”, e com isso, continua a sintetizar e liberar glicose no sangue, gerando um quadro de hiperglicemia e hiperinsulinemia (DI DALMAZI et al., 2012). Isto pode contribuir no aparecimento da síndrome metabólica (SM) também conhecida como síndrome X.

Esta patologia apresenta um conjunto de fatores biológicos caracterizada por distúrbios metabólicos, como intolerância à glicose, resistência à insulina, obesidade, dislipidemia, além da hipertensão arterial e associadas a altas concentrações plasmáticas de glicocorticoide (GARCEZ et al., 2018), sendo todos fatores de risco que contribuem para o aparecimento de doenças cardiovasculares (SAKLAYEN, 2018). Estes fatores de riscos relacionas a SM, também estão presentes em pessoas portadoras da síndrome de Cushing, doença caracterizada pelo aumento na secreção de GCs devido a um adenoma pituitário, (CAIN; CIDLOWSKI, 2017). A SM é um dos principais problemas de saúde no mundo, e a sua prevalência global é estimada em cerca de um quarto da população mundial, ou seja, mais de um bilhão de pessoas no mundo são afetadas pela SM (SAKLAYEN, 2018). Já no Brasil, a prevalência acaba variando em torno de 30% entre indivíduos de 19 a 64 anos, tendo um forte impacto nos custos totais com saúde (RAMIRES et al., 2018).

A SM causada pelo excesso de GCs podem promover alterações sobre a via de sinalização da insulina responsável pela entrada da glicose no músculo esquelético, reduzindo

a atividade quinase do receptor de insulina e da fosforilação do IRS-1 e 2, que vai prejudicar a atividade da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e Akt, diminuindo a translocação de vesículas que contém transportadores de glicose (GLUTs) (VEGIOPOULOS; HERZIG, 2007). Além desses efeitos sobre a musculatura esquelética, os GCs também podem causar prejuízos sobre vasodilatação dependente do endotélio mediado pela insulina, por uma via semelhante à da musculatura esquelética. Os GCs prejudicam a ativação do IRS, causando uma redução na atividade da PI3K e, conseqüentemente da Akt, isso impede a estimulação de uma das isoformas da NO sintase de aumentar a biodisponibilidade de NO no endotélio causando danos sobre a vasodilatação (ANDREWS; WALKER, 1999; TABRIZCHI, 2005).

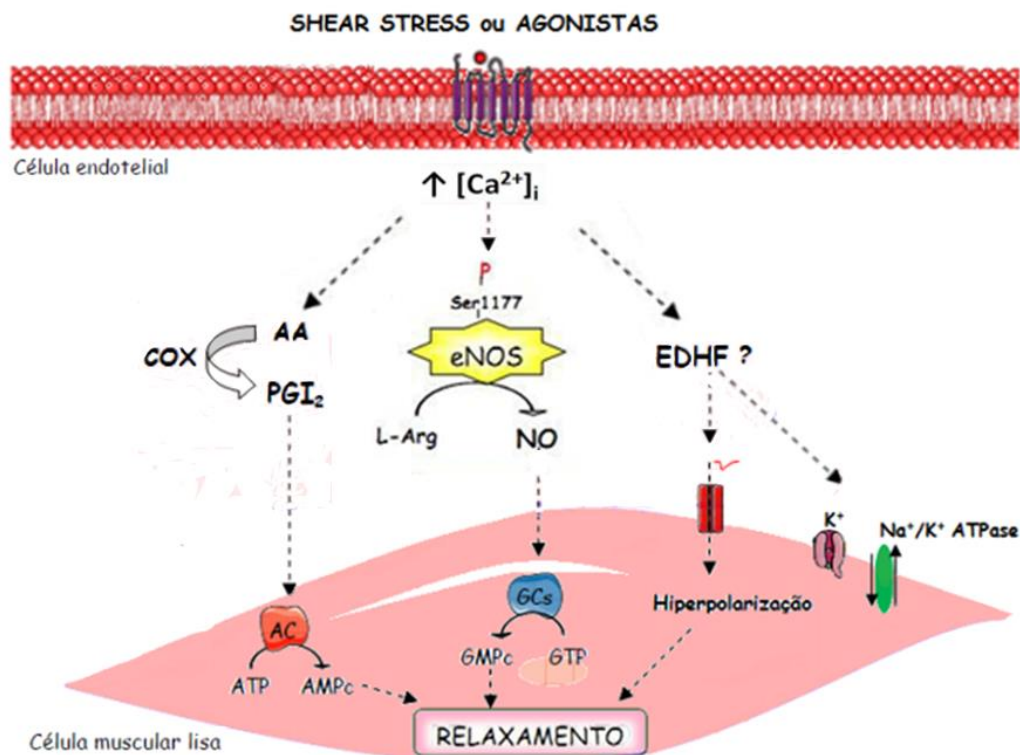
2.2 Função endotelial

O endotélio vascular (EV) é uma estrutura tecidual que reveste internamente todos os vasos sanguíneos do sistema circulatório, e está posicionado em um local anatômico que permite a interação não apenas com componentes e células sanguíneas em circulação, mas também com células na parede do vaso (CAHILL; REDMOND, 2016). O EV é considerado o principal regulador do fluxo sanguíneo, por meio da vasomotricidade, que ajusta o calibre dos vasos às constantes alterações de sinais hemodinâmicos que recebe das células e da matrix extracelular responsável pela síntese de substâncias vasoativas, contribuindo desta forma para a manutenção da homeostase vascular (DEANFIELD; HALCOX; RABELINK, 2007). Além disso, o EV também está envolvido em outras funções, como na sustentação do tônus vascular, prevenção de proliferação de músculo liso vascular, redução na adesão e ativação de leucócitos, inibição da agregação plaquetária e formação de trombos (RAJENDRAN et al., 2013; CAHILL; REDMOND, 2016).

Para manter a homeostase vascular o endotélio através de estímulos humorais, neurais e mecânicos, produz e libera mediadores que são capazes de promover a vasodilatação ou vasoconstrição (BAUER; SOTNÍKOVÁ, 2010). Esses mediadores são chamados de fatores relaxantes derivado do endotélio (FRDE) e fatores constritores derivado do endotélio (FCDE). Os FRDE predominantes são o óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI_2) e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio. Já os predominantes FCDE são as prostaglandinas H_2 (PGH_2), tromboxano (TXA_2), a angiotensina II (Ang II) e a endotelina-1 (ET-1), onde o equilíbrio desses mediadores são importantes para a manutenção da homeostase vascular (BAUER; SOTNÍKOVÁ, 2010).

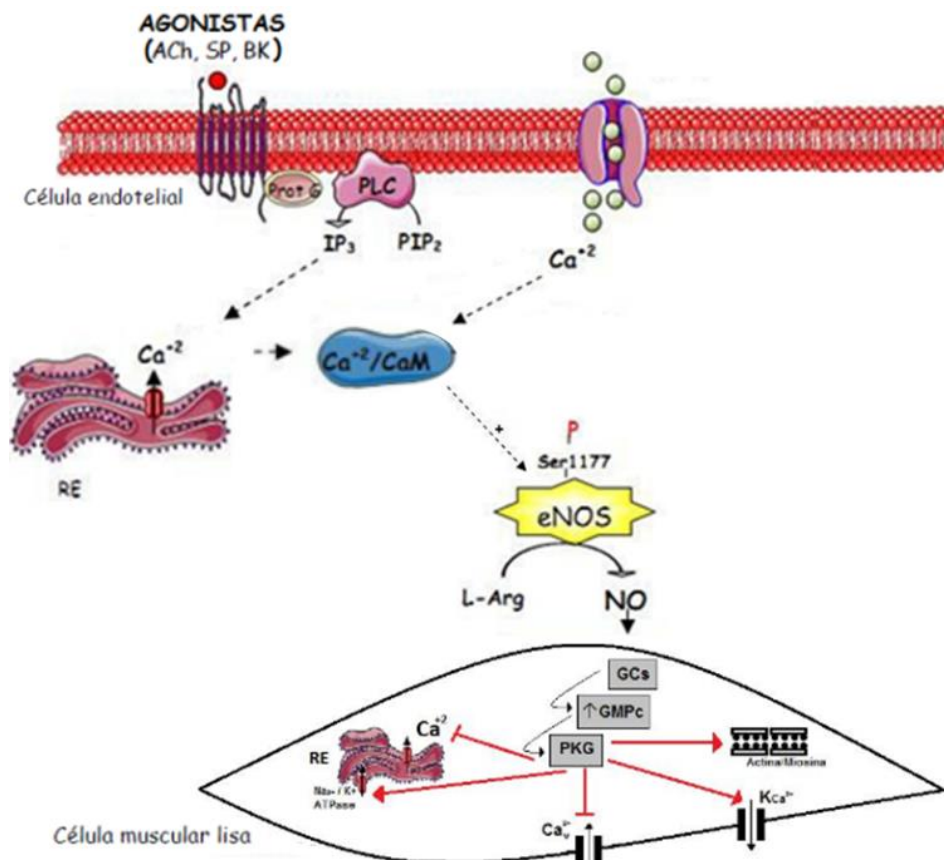
Os mediadores vasoativos (bradicinina, substância P, acetilcolina e hiperpolarização derivada do endotélio) e o “shear stress” (estresse de cisalhamento) induzem a vasodilatação por meio dos seus efeitos no endotélio (Figura 1) (STANKEVICIUS et al., 2003; BAUER; SOTNÍKOVÁ, 2010; LEVINE; PUNIHAOLE; LEVINE, 2012). Tem sido observado que a acetilcolina (ACh) e a insulina (INS) induzem a vasodilatação dependente de endotélio, através da produção de NO dependente ou independente do aumento das concentrações de cálcio intracelular ($[Ca^{2+}]_i$) (ZECCHIN et al., 2007). Já os fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio (EDHFs) ativam diferentes famílias de canais para potássio (K^+), ativados por Ca^{2+} de baixa condutância (SKCa), e ativados por Ca^{2+} de condutância intermediária (IKCa), gerando uma hiperpolarização de células musculares lisas que contribuem para a vasodilatação, através da redução da abertura de canais para Ca^{2+} dependentes de voltagem e das concentrações de trifosfato de inositol intracelular, diminuindo assim a $[Ca^{2+}]_i$ (MALLAT et al., 2017).

Figura 1. Representação esquemática dos fatores vasodilatadores produzidos pelo endotélio vascular dependente do aumento da concentração intracelular do Ca^{2+} (adaptado de Stankevicius et al. 2003). São três as principais vias endoteliais que promovem a vasodilatação: a via da prostaciclina (PGI_2), a via de produção do óxido nítrico (NO) e a via do fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF). Ácido araquidônico (AA), adenilato ciclase (AC), adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPc), adenosina trifosfato (ATP), cálcio intracelular $[Ca^{2+}]_i$, ciclo-oxigenase (COX), guanilil ciclase solúvel (GCs), guanosina trifosfato (GTP), L-arginina (L-arg), monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), potássio (K^+).



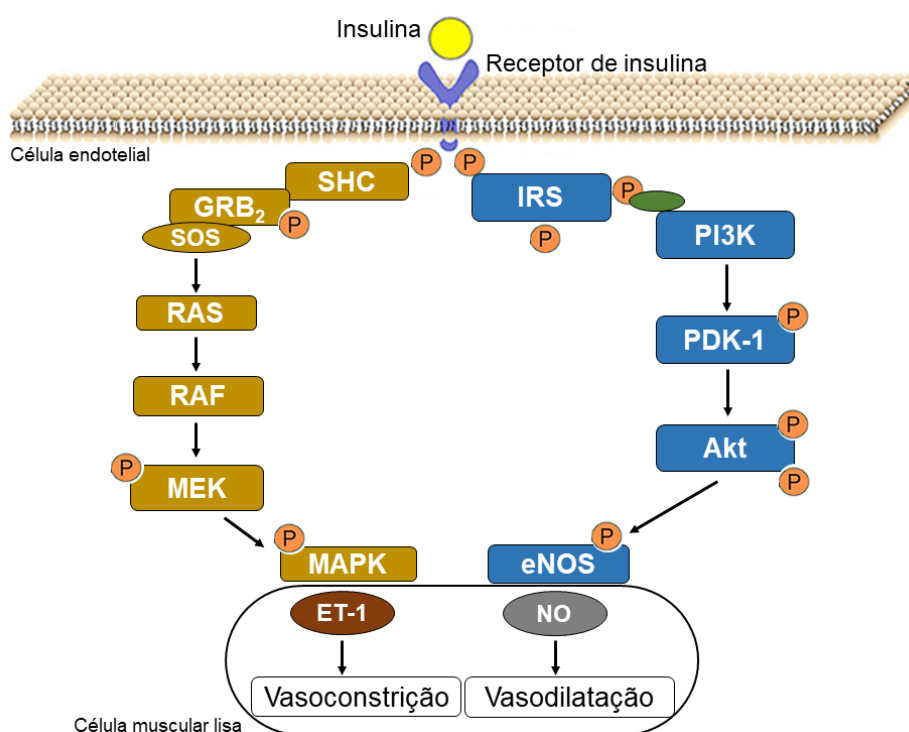
Por outro lado, a ACh após se ligar ao seu receptor transmembrana acoplado a proteína G e localizado no EV, promove a ativação da fosfolipase C, ocasionando a produção de diacilglicerol e de trifosfato de inositol intracelular e, por conseguinte o aumento do $[Ca^{2+}]_i$, e permitindo a interação Ca^{2+} /calmodulina (Figura 2). Esses acontecimentos cursam com a ativação da eNOS (óxido nítrico sintase endotelial) e produção de NO que se difunde facilmente através das membranas, resultando na estimulação da guanilil ciclase solúvel e, aumento do monosfostato de guanosina cíclico (cGMP) intracelular. Esse aumento de cGMP possibilita a ativação da proteína quinase G, na qual, causa o fechamento de canais para Ca^{2+} e aumento da recaptção de Ca^{2+} para os estoques intracelulares, permitindo a abertura dos canais para K^+ ao mesmo tempo que diminui a $[Ca^{2+}]_i$ inativando a fosforilação da quinase da cadeia leve da miosina, e com isso gerando a vasodilatação (LEVINE; PUNIHAOLE; LEVINE, 2012).

Figura 2. Representação esquemática da vasodilatação via NO-GMPc (adaptado de Rattmann, 2009). Acetilcolina (ACh), cálcio (Ca^{2+}), cálcio intracelular $[Ca^{2+}]_i$, calmodulina (CaM), fosfolipase C (PLC), guanilil ciclase solúvel (GCs), L-arginina (L-arg), monosfostato de guanosina cíclico (cGMP), óxido nítrico (NO), óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), proteína quinase G (PKG), retículo endoplasmático (RE), trifosfato de inositol (IP3).



A INS tem um papel essencial na regulação da homeostase da glicose através da influência do fluxo sanguíneo (por exemplo, captação de glicose no músculo esquelético e tecido adiposo) e na manutenção da saúde vascular (MUNIYAPPA; IANTORNO; QUON, 2008; ARCE-ESQUIVEL et al., 2013). Após a interação da INS com o seu receptor (IR) localizado no EV (Figura 3), ocorre fosforilação em tirosina de múltiplas proteínas, incluindo substratos receptores de insulina 1 (IRS-1) e 2 (IRS-2). Em seguida, ocorre a ativação da enzima fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), que converte o fosfolipídio de membrana fosfatidilinositol 4,5-bifosfato em fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato, promovendo a ativação do fosfoinosítídeo dependente de quinase 1 (PDK-1), que por sua vez aumenta a fosforilação proteína Akt (também conhecida como PKB) (MUNIYAPPA; IANTORNO; QUON, 2008; MUNIYAPPA; SOWERS, 2013). Esses eventos resultam na fosforilação (em resíduos de Serina na posição 1177) e ativação da eNOS, produzindo o NO independente do aumento do $[Ca^{2+}]_i$ (BORNFELDT; TABAS, 2011). O NO, quando liberado, se difunde das células endoteliais para as células da musculatura lisa vascular, onde vai estimular a guanilil ciclase solúvel, que por sua vez promove aumento da produção de GMPc. O aumento do GMPc, reduz o cálcio intracelular causando o relaxamento musculatura lisa (BAUER; SOTNÍKOVÁ, 2010; LEVINE; PUNHAOLE; LEVINE, 2012).

Figura 3. Representação esquemática da vasodilatação da via de sinalização da insulina (adaptado de Muniyappa; Iantorno; Quon, 2008).



A INS também é responsável pelo aumento da produção e liberação de endotelina-1 (ET-1) através do endotélio (Figura 3). O aumento desse potente vasoconstrictor acontece devido a alterações no funcionamento normal do EV, contribuindo para o início e/ou progressão de complicações patogênicas associadas à doença cardiovascular (RAJENDRAN et al., 2013). A INS estimula a produção de ET-1 usando vias de sinalização dependentes de proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), no qual, aumenta a produção de ET-1 e diminui a biodisponibilidade de NO, permitindo o aparecimento de irregularidades sobre a função vascular, como redução do fluxo sanguíneo, recrutamento capilar na musculatura esquelética, e diminuição na captação de glicose (RAJENDRAN et al., 2013).

De uma forma geral, a homeostase do tônus vascular realizado pela INS, compreende o equilíbrio entre a produção de substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras. Contudo, em condições de hiperglicemia e hiperinsulinemia, que está frequentemente presente na obesidade, hipertensão, doença arterial coronariana, dislipidemias, diabetes mellitus do tipo 2 e síndrome metabólica (ARCE-ESQUIVEL et al., 2013), observa-se alterações específicas na via de sinalização IR/PI3K/eNOS/NO, enquanto outros ramos de sinalização estimulada por INS, como a via MAPK/ET-1 permanece inalterada (JANSSON, 2007). Desta forma, a hiperinsulinemia e hiperglicemia no endotélio leva a um desequilíbrio entre as vias da INS, causando prejuízos na produção e biodisponibilidade de NO e aumentando a secreção de ET-1, característica essa da disfunção endotelial (JANSSON, 2007). Assim, é possível que a diminuição da produção de NO no EV causadas por alterações na concentração de glicose e insulina contribua para a aterosclerose, por meio da mediação de vasoconstrição (JANSSON, 2007).

2.3 Glicocorticoide e função endotelial

Os GCs desempenham um papel importante no controle do tônus vascular, por estimular o aumento de respostas vasoconstritoras, tais como, catecolaminas, angiotensina II, vasopressina, ET-1 e bradicinina, e atenuação da produção de vasodilatadores, como prostaciclina e NO, no qual, tem sido associado ao aumento da contração arterial e resistência vascular no endotélio (YANG; ZHANG, 2004; GOODWIN; GELLER, 2012). Apesar dos GCs influenciarem na regulação da contratilidade vascular, os mecanismos celulares e moleculares do sistema vascular em resposta aos GCs permanecem desconhecidos.

Tem sido demonstrado que os GCs parecem influenciar na diminuição da biodisponibilidade vascular de NO, principal mediador responsável pela função endotelial. Além disso, os GCs também podem reduzir a atividade e expressão da eNOS, transcrição do gene da eNOS, aumento da degradação de RNAm da eNOS, diminuição da estabilidade da proteína eNOS e redução dos níveis de tetrabiopterina (BH4), cofator necessário para a atividade da enzima eNOS (VERHOEVEN et al., 2016). No entanto, tanto o uso agudo (FARQUHARSON; STRUTHERS, 2002; DOVER et al., 2007) quanto o uso crônico (YADAV et al., 2013) de GC não parecem causar disfunção endotelial na vasodilatação mediada pela ACh, uma das principais vias responsáveis pela vasodilatação endotelial e caracterizada pelo aumento da liberação de $[Ca^{2+}]_i$ que se liga à calmodulina, ativando a eNOS e, por conseguinte, elevando a produção de NO.

Um outro mecanismo que pode explicar a disfunção endotelial após o uso de GCs, está relacionado com a elevação dos níveis plasmáticos colesterol total (CT), lipoproteína de baixa intensidade (LDL-c) e de glicose, na qual, promove danos no receptor da INS prejudicando a ativação do IRS, o que eventualmente leva a um impedimento na capacidade da Akt de aumentar a biodisponibilidade de NO no endotélio (TABRIZCHI, 2005). Além disso, outro mecanismo proposto está relacionado com a elevação do estresse oxidativo causado pela hiperglicemia, no qual, pode resultar na redução dos níveis de BH4, que consequentemente levam ao desacoplamento da eNOS, e produz ânions superóxido em vez de NO (TABRIZCHI, 2005). Desta forma, tanto o primeiro quanto o último mecanismo podem explicar a diminuição da geração de NO e a redução da vasodilatação devido ao uso de GC.

Alguns estudos na literatura têm mostrado que os glicocorticoides podem aumentar a expressão de receptores agonistas α -adrenérgicos e de ET-1, juntamente com os níveis de concentração plasmática de ET-1 (BÖRCSÖK et al., 1998; ULLIAN, 1999), que além de ser um potente vasoconstrictor, pode contribuir para o aparecimento da disfunção endotelial, devido a diminuição da biodisponibilidade do NO (BÖHM; PERNOW, 2007). Em situações de danos sobre a via da INS, juntamente com hiperglicemia e hiperinsulinemia, a via da PI3K/Akt/eNOS/NO apresenta-se reduzida, enquanto que a via MAPK é aumentada permitindo uma maior secreção de ET-1 (MUNIYAPPA; SOWERS, 2013). Logo, o desequilíbrio entre as ações vasculares da PI3K/Akt/eNOS/NO e MAPK/ET-1 pode prejudicar as ações metabólicas e vasculares, além de contribuir para o desenvolvimento de ações pró-hipertensivas e aterogênicas causadas pela disfunção endotelial decorrente do uso de GCs (GOODWIN; GELLER, 2012).

2.4 Treinamento físico, função endotelial e glicocorticoide

O exercício físico (EF) é um tipo de atividade física que consiste em movimentos corporais planejados, estruturados e repetitivos, visando melhorar e/ou manter um ou mais componentes da aptidão física e, por conseguinte, a qualidade de vida (GHORAYEB et al., 2019). Desta forma, algumas associações, como, Sociedade Brasileira de Cardiologia (GHORAYEB et al., 2019), Associação Americana de Saúde (FLETCHER GERALD F. et al., 2013) e o Colégio Americano de Medicina do Esporte (RIEBE et al., 2015), tem fortemente indicado o EF como uma das principais ferramentas na prevenção e controle primário das doenças cardiovasculares.

Além dos aspectos preventivos sobre o sistema cardiovascular, o EF também tem uma importante atuação no tratamento de algumas patologias como hipertensão arterial, acidente vascular cerebral, diabetes mellitus do tipo 2, câncer (WARBURTON; BREDIN, 2017; LUAN et al., 2019), obesidade, doenças músculo esqueléticas (osteoartrite, osteoporose e sarcopenia) (CIOLAC; CIOLAC, 2013; LUAN et al., 2019), e também está relacionado a alterações sobre as doenças cardiovasculares como a disfunção endotelial (WOODMAN et al., 2018).

O EF é caracterizado em aeróbico e anaeróbico, podendo gerar respostas agudas e crônicas. As primeiras ocorrem durante e imediatamente após o exercício físico as quais permanecem até alguns minutos ou horas. Dentre estas respostas agudas, podem ser citadas a elevação da frequência cardíaca, da pressão arterial, da secreção de catecolaminas, da temperatura corporal, melhora da tolerância à insulina, diminuição da resistência vascular periférica, dentre outras que ocorrem com o aumento da demanda energética (HEINONEN et al., 2014). Já as respostas crônicas são adaptações do organismo na tentativa de ajustar-se ao estresse causado pela exposição sistemática ao EF, onde podem ser citadas, a elevação do débito cardíaco, do consumo máximo de oxigênio, redução da frequência cardíaca de repouso e do trabalho de esforço submáximo (HEINONEN et al., 2014).

Os exercícios físicos aeróbicos (EFA) são constantemente o tipo de exercício mais estudado, os quais recrutam grandes grupos musculares e abrangem a caminhada, o ciclismo, a natação e a corrida. Na literatura tem-se observado que imediatamente após uma sessão de EFA ocorre melhora da função endotelial em pessoas saudáveis, promovendo vasodilatação mediante o aumento da biodisponibilidade de NO (GOTO et al., 2007; SIASOS et al., 2016). Este mesmo efeito foi observado em um outro estudo, também usando o EFA agudo, porém em humanos hipertensos (PHILLIPS et al., 2017). Adicionalmente, uma recente meta-análise

mostrou que o treinamento físico aeróbicos (TFA) processo organizado e sistemático composto por EFA, foi capaz de melhorar a função vascular em indivíduos com Diabetes mellitus do tipo 2 (WAY et al., 2016) e também pode retardar os processos de envelhecimento das paredes arteriais, além de promover o aumento da produção de NO devido à maior ativação da eNOS (D ALMEIDA et al., 2017). Por estes motivos, esse tipo de exercício é bastante utilizado como estratégia primária de tratamento não-farmacológico para melhorar a função vascular (ASHOR et al., 2014).

Por outro lado, o treinamento físico resistido (TFR), ou popularmente conhecido como musculação, é caracterizado por uma contração muscular realizada por um determinado segmento corporal contra uma resistência, e quando prescrito e supervisionado de forma adequada, apresenta importantes benefícios sobre vários aspectos da saúde como aumento da capacidade funcional (MARCOS-PARDO et al., 2019), aumento de massa muscular (CADORE et al., 2014), força (AVELAR et al., 2013) e sendo importante para a melhora da composição corporal (ARNARSON et al., 2014). Além disso, o TFR também tem sido utilizado com finalidade terapêutica e preventiva de uma série de condições fisiopatológicas como, diabetes (LIU et al., 2019) e hipertensão arterial (FARIA et al., 2010).

O TFR também pode promover melhorias significativas sobre as concentrações do colesterol total (CT), da lipoproteína de alta intensidade (HDL), da lipoproteína de baixa intensidade (LDL), dos triglicerídeos (TG) (CORREA et al., 2014; ZOU et al., 2015) e também sobre as concentrações de insulina e glicose de jejum, sendo importante na melhora da resistência à insulina (ZOU et al., 2015). Desta forma, o TFR tem significado uma estratégia não farmacológica de grande importância para prevenção e tratamento da dislipidemia e manutenção do controle glicêmico, da insulina, devido a sua capacidade de estimular o aumento da massa muscular, permitindo uma maior captação e estocagem da glicose (BRAITH; STEWART, 2006).

Estes distúrbios metabólicos associados com a resistência à insulina são fatores de risco bem estabelecidos para o aparecimento da disfunção endotelial e, por conseguinte, o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e hipertensão (PHILLIPS et al., 2015), que compromete as células endoteliais fazendo com que liberam níveis mais baixos de NO e mais altos de ET-1, o que favorece as propriedades vasoconstritoras do endotélio (PHILLIPS et al., 2015).

Segundo alguns autores esses danos sobre a células endoteliais também podem ser observados no TFR quando realizado em intensidade alta (MIYACHI MOTOHIKO et al.,

2004; MIYACHI, 2013; OKAMOTO; MASUHARA; IKUTA, 2013). Nestes estudos o TFR causou efeitos deletérios sobre os vasos arteriais, aumentando a sua rigidez vascular e reduzindo a complacência arterial. Isso pode ter ocorrido em virtude da elevação da atividade simpática nos vasos sanguíneos durante as sessões do TFR juntamente com um aumento acentuado da pressão arterial sistólica e diastólica, causadas por aumento do recrutamento muscular e contrações prolongadas e lentas da musculatura esquelética, que provoca uma maior restrição (oclusão vascular) e redução (isquemia) do fluxo sanguíneo durante o exercício (MCGOWAN et al., 2006; GONZALES et al., 2011). Além disso, o TFR de intensidade alta também pode promover redução na elastina, conteúdo importante para a elasticidade e do colágeno, conteúdo associado com a rigidez arterial, atenuando a produção de NO em virtude do comprometimento das células endoteliais (MCGOWAN et al., 2006; GONZALES et al., 2011).

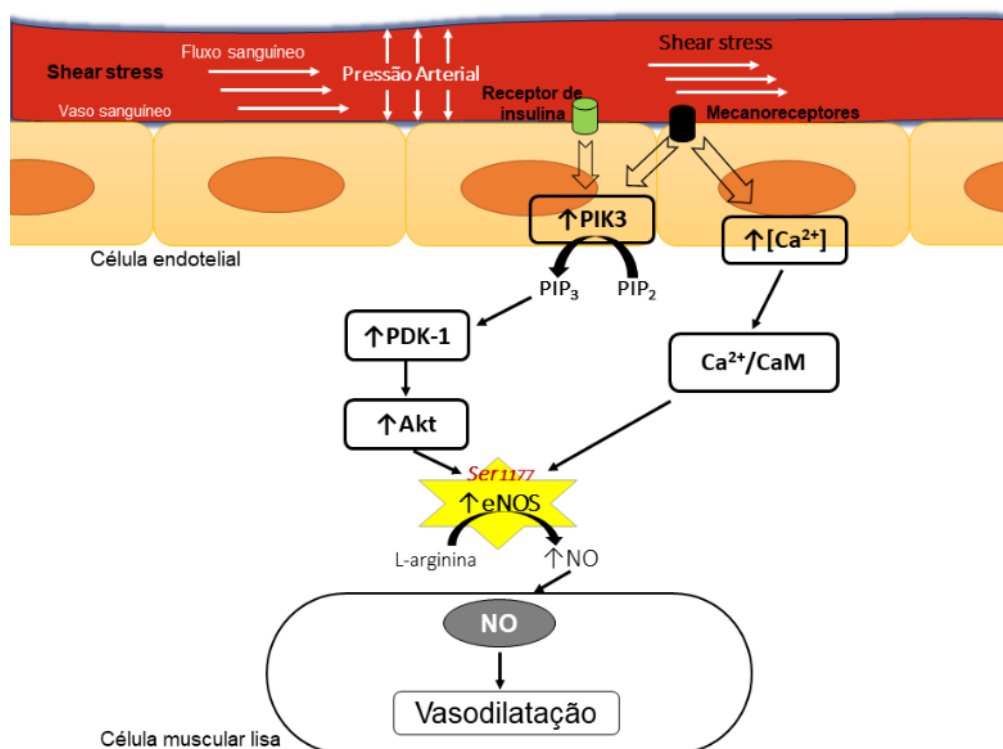
Em contrapartida, estudos que utilizaram o TFR de leve a moderada têm observado que uma única sessão e/ou a realização regular são capazes de promover redução da pressão arterial e da vasoconstrição à FEN, além de contribuírem para o aumento da vasodilatação dependente de NO, através da ativação da eNOS (FARIA et al., 2010, 2017; MACEDO et al., 2016). Em outro estudo realizado por Okamoto et al., 2011 em jovens saudáveis utilizando o TFR de intensidade moderada, houve redução da rigidez arterial, e como benefício obteve-se uma melhora na função vascular (OKAMOTO; MASUHARA; IKUTA, 2011).

Além disso, esses mesmos autores em outro trabalho observaram que o TFR de baixa intensidade foi capaz de impedir o aumento da rigidez arterial após um TFR de alta intensidade, ajudando a promover uma melhor saúde vascular (OKAMOTO; MASUHARA; IKUTA, 2013). Esses benefícios causados pelo TFR de intensidade leve e/ou moderada sobre a função vascular pode ter sido causado por diminuição do tônus simpático e, por conseguinte, da rigidez arterial, uma vez que, o recrutamento muscular e as contrações da musculatura esquelética nessas intensidade são menores em relação ao de intensidade alta, causando uma menor restrição (oclusão vascular) e redução (isquemia) do fluxo sanguíneo durante o exercício (OKAMOTO; MASUHARA; IKUTA, 2011).

Durante as sessões do TFA ou TFR a vasodilatação é estimulada pela liberação de substâncias químicas (metabólitos e outros compostos vasoativos locais), e/ou mecanicamente por meio de diferentes proteínas de membrana, conhecida como mecanorreceptores, dos quais podemos citar, os receptores acoplados a proteína G, os canais iônicos, as cavéolas e os receptores quinases (JOHNSON; MATHER; WALLACE, 2011), como mostrado na Figura 4.

Esses mecanorreceptores reconhecem as alterações de tensão na parede dos vasos sanguíneos causadas pelo aumento do fluxo sanguíneo em sentido paralelo ao eixo longitudinal chamado de shear stress. Essa tensão sobre a parede dos vasos convertem os estímulos mecânicos em estímulos químicos, ativando a eNOS liberando, assim, NO (JOHNSON; MATHER; WALLACE, 2011). Isso vai fazer com que haja um aumento da complacência e da pressão arterial, permitindo assim, um maior direcionamento de fluxo sanguíneo, e fornecimento de nutrientes para a musculatura ativa (DI FRANCESCO MARINO et al., 2009; WHYTE; LAUGHLIN, 2010).

Figura 4. Representação esquemática do mecanismo de vasodilatação induzidos mediante o shear stress durante as sessões do treinamento físico aeróbico e resistido.



À exposição repetitiva ao aumento do fluxo durante as sessões de exercício, pode contribuir para o aumento da biodisponibilidade de NO, que é a principal substância vasodilatadora liberada pelo endotélio, sendo sintetizado a partir de L-arginina através da ação da enzima eNOS, após o shear stress (DI FRANCESCO MARINO et al., 2009). Além disso, após várias sessões de exercício físico a longo prazo ocorre uma adaptação estrutural, possivelmente em parte devido à remodelação mediada pelo NO, resultando em um aumento crônico no calibre dos vasos, o que normaliza estruturalmente o shear stress (DI FRANCESCO MARINO et al., 2009).

A literatura tem sugerido que forças hemodinâmicas podem interagir com mediadores antiaterogênicos, como INS, causando uma sinalização química que pode contribuir para benefícios sistêmicos importantes no EV (PADILLA et al., 2011). Estudos anteriores realizados em nosso laboratório de pesquisa demonstraram que a vasodilatação induzida por INS é aumentada após o EFR agudo, mediante uma via de sinalização que promove efeitos hemodinâmicos sem alterações da $[Ca^{2+}]_i$ (FONTES et al., 2014; MOTA et al., 2015). A ativação da sinalização da INS também pode ser importante para aumentar a expressão e atividade da enzima eNOS via PI3K/Akt dependente de endotélio, com consequente aumento da biodisponibilidade de NO. Em situações de redução da sensibilidade à INS, a biodisponibilidade de NO é reduzida devido a redução da via PI3K/Akt/eNOS, reduzindo assim, a vasodilatação (ZHENG; LIU, 2015). Portanto, é plausível que a INS e o “shear stress” atuem de maneira sinérgica na restauração do equilíbrio entre as ações vasoconstrictoras e vasodilatadoras melhorando a função vascular. Ou seja, os efeitos da INS no endotélio podem ser aumentados após exposições repetidas ao aumento do “shear stress” (ZHENG; LIU, 2015).

Apesar das evidências citadas anteriormente em relação ao TFR na melhora da vasodilatação e, por conseguinte, da função vascular. Os mecanismos envolvidos e que são responsáveis em prevenir os danos do GC sobre a função vascular em ratos tratados com DEX ainda não estão claros. Na literatura, apenas um único trabalho observou que o TFA contínuo foi eficaz em atenuar a hipertensão induzida pelo tratamento crônico com DEX (CONSTANTINO et al., 2017). Sabendo-se que o TFR é capaz de produzir efeitos muitas vezes inversos aqueles induzidos pelos GCs sobre a via de sinalização IR/PI3K/eNOS ativada pela INS causando danos vasculares, buscamos avaliar se o TFR pode ter algum benefício sobre a função vascular mediado por INS ao submeter-se a um tratamento com DEX.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Avaliar a capacidade do treinamento resistido (TR) de intensidade moderada em promover alterações metabólicas e vasculares induzidas por glicocorticoides.

3.2 Objetivos específicos

Avaliar os efeitos do TR de intensidade moderada em ratos tratados com dexametasona, sobre:

- A glicose e insulina de jejum, do CT, do TG, do LDL-c e do HDL-c;
- Os componentes da via de sinalização da insulina na resposta vascular de artérias mesentéricas;
- A resposta contrátil de artérias mesentéricas.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Animais

Vinte e quatro ratos Wistar machos com três meses de vida e pesando entre 300 e 350 g, foram obtidos no biotério central do departamento de fisiologia da Universidade Federal de Sergipe. Esses animais foram transferidos ao biotério Setorial do Laboratório de Neurociências e Ensaios Farmacológicos (LANEF/DFS/UFS) e mantidos em gaiolas coletivas (5 animais/gaiola), e com temperatura controlada ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) e ciclo claro e escuro de 12 horas, eles receberam comida comercial para roedores (Nuvilab®) e água filtrada *ad libitum*. Os ratos foram pesados semanalmente do início ao fim do estudo, utilizando uma balança eletrônica digital da marca Bioprecisa (BS 3000A, capacidade máxima 3000g e precisão de 0,1 g). Todos os procedimentos descritos neste estudo foram realizados de acordo com as diretrizes do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Universidade Federal de Sergipe, Brasil (protocolo número 75/2015).

Os animais foram divididos em 3 grupos:

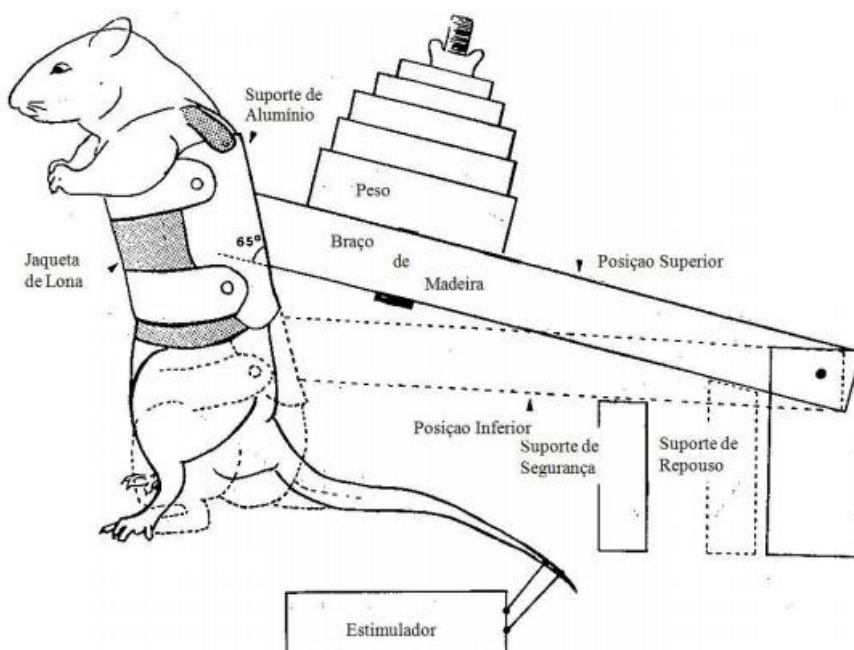
- 1) Controle (CO): sedentário durante todo o período e recebendo injeção diária de solução salina (2 mL/kg, i.p.) durante a última semana;
- 2) Dexametasona (DEX): sedentário durante todo o período, e recebendo injeções diárias de dexametasona (2 mg/kg, i.p., dissolvido em solução salina) durante a última semana
- 3) Dexametasona + treinamento resistido (DEX+TR), 8 semanas de treinamento físico, e recebendo injeções diárias de dexametasona (2 mg/kg, i.p., dissolvido em solução salina) durante a última semana. Os animais treinados continuaram a treinar durante o período de tratamento medicamentoso.

4.2 Protocolo de Treinamento resistido

Os animais CO, DEX e DEX + TR foram submetidos a um período de adaptação de uma semana (5 dias, 5 min por dia em repouso) em um aparelho de agachamento personalizado para TR, desenvolvido por Tamaki; Uchiyama; Nakano (1992). A estimulação elétrica (20 V, duração de 0,3 s, com intervalos de 3 s) foi aplicada na cauda do rato através de um eletrodo de superfície (Figura 5). Após o período de adaptação, os grupos foram submetidos a um teste de uma repetição máxima (1RM), para determinar a carga de trabalho muscular. Este teste consiste em aumento da carga no equipamento, em que 1RM foi definido

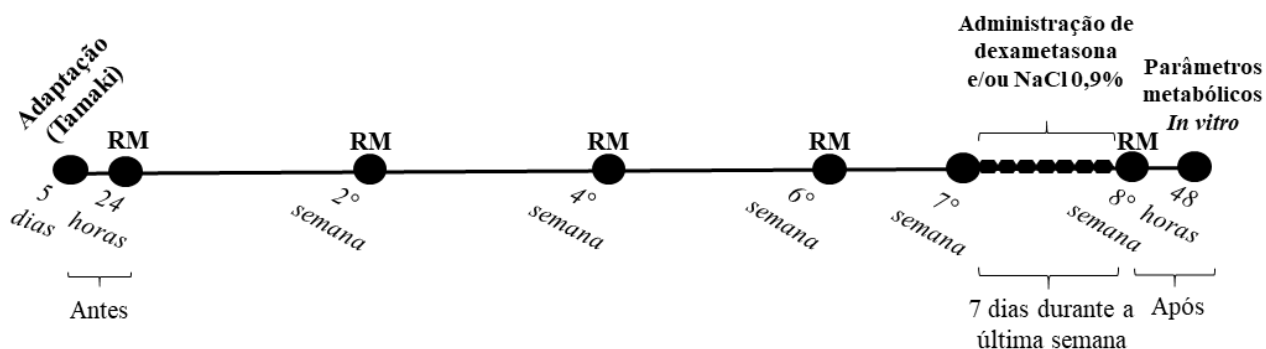
como a maior carga máxima levantada pelo animal, no qual permitia realizar o movimento de extensão do joelho por completo no aparelho de exercício.

Figura 5. Esquema do aparelho de agachamento (adaptado de Tamaki et al., 1992).



O teste de 1RM foi repetido a cada 2 semanas na tentativa de manter a intensidade desejada. O grupo DEX + TR foi submetido a um protocolo de TR que consiste em 3 séries de 10 repetições com intensidade definida em 60% da carga máxima estabelecida no teste de 1RM, os animais foram exercitados três vezes por semana (dias alternados) por 8 semanas. Os grupos CO e DEX foram submetidos a um exercício fictício que consistia em procedimentos semelhantes e estimulação elétrica que o grupo DEX + TR, mas sem a realização do movimento de extensão e flexão das patas, visto que estes permaneciam suspensos na posição de repouso (Figura 6).

Figura 6. Sequência de atividades do protocolo de treinamento resistido



4.3 Protocolo de administração de dexametasona

Na última semana (entre a 7ª e 8ª semana) durante o protocolo do TR, os animais dos grupos DEX e DEX+TR foram tratados com dexametasona (Decadron®, Prodome, Brasil) por 7 dias (2 mg/kg/dia, via intraperitoneal). Por outro lado, os animais do grupo CO não tratados com dexametasona receberam NaCl a 0,9% (2 mg/kg/dia, via intraperitoneal) pelo mesmo período. Além disso, todo o tratamento com dexametasona ou NaCl foi administrado sempre no mesmo horário (Figura 6).

4.4 Mensuração dos parâmetros metabólicos

Após o final do protocolo do TR, os animais foram mantidos em um período de 8 horas de jejum e foram submetidos à avaliação da glicose de jejum. Foi realizado um pequeno corte na cauda de cada animal para que fosse colhida uma única gota de sangue. A glicose dos animais foi aferida com um glicosímetro Accu-Chek Advantage II, Roche, São Paulo, SP, Brasil). Logo após os animais foram anestesiados com isoflurano, e eutanasiados, em seguida foi coletado o sangue. O sangue coletado (cerca de 1 ml) foi colocado em um tubo de separação e posteriormente centrifugado a 3500 rotações por minuto (rpm) por 5 minutos para obtenção do soro. O sobrenadante foi retirado com auxílio de uma pipeta e transferido para um tubo Eppendorf®, o qual foi encaminhado para realização das análises bioquímicas dos seguintes substratos: Insulina, colesterol total (CT), triglicerídeo (TG) e lipoproteína de alta densidade (HDL-c).

As concentrações de insulina foram analisadas através de imunoensaio (foi utilizado o aparelho Architect), usando anticorpo para a insulina. Para dosar as concentrações plasmáticas utilizou-se testes enzimáticos colorimétricos da marca Vida biotecnologia, sendo que a leitura dos substratos foi realizada no espectrofotômetro da marca FEMTO e modelo 800 XI, de acordo com as normas estipuladas pelo fabricante. Para dosar a lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) foi utilizada a fórmula de Friedewald:

$$\text{VLDL-c} = \text{triglicerídeos (mmol)} \div 5 \text{ (cinco)}$$

$$\text{LDL-c} = \text{Colesterol total (mmol)} - (\text{HDL-c} + \text{VLDL-c})$$

4.5 Avaliação da vasodilatação dependente de endotélio

A vasodilatação dependente de endotélio foi avaliado utilizando anéis de artéria mesentérica superior de ratos preparado conforme descrito em Menezes et al. (2007). Após a eutanásia dos animais, anéis do primeiro segmento da artéria mesentérica superior (1-2 mm) foram obtidos livres de tecido conjuntivo e adiposo, e mantidos em cubas contendo 10 mL de solução de Tyrode (concentração em mmol/L: NaCl 158.3, KCl 4.0, CaCl₂ 2.0, NaHCO₃ 10.0, C₆H₁₂O₆ 5.6, MgCl₂ 1.05 and NaH₂PO₄ 0.42), a 37° C e gaseificada com uma mistura carbogênica (95% de O₂ e 5% de CO₂). Os anéis foram suspensos por linhas de algodão fixadas a um transdutor de força (Letícia, Modelo TRI210, Espanha). As tensões isométricas foram registradas através de um sistema de aquisição (BD-01, AVS, SP, Brasil). Cada anel foi submetido a uma tensão constante de 0,75 g por um período de no mínimo 60 minutos (período de estabilização). A funcionalidade do endotélio foi verificada através da habilidade medida em percentagem (%), de 10 µM de ACh em relaxar maior ou igual a 75%, após pré-contráídos com 10 µM de FEN. A ausência ou valores menores do que 75% do relaxamento à ACh nos anéis foram descartados.

A vasodilatação dependente de endotélio foi obtida em anéis pré-contráídos com FEN (10 µM) pela adição à cuba de concentrações crescentes e cumulativas de insulina (INS) (10⁻¹³ - 10⁻⁶ M). Essas mesmas curvas foram obtidas após incubação por 30 min dos seguintes inibidores: LY294002, para avaliar o papel da via PI3K (inibidor de PI3K; 50 µM); L-NAME foi utilizado para avaliar o papel do NO (inibidor da óxido nítrico sintase; 100 µM); L-NAME + BQ123, para avaliar o papel da endotelina-1 (um antagonista seletivo do receptor ETA; 10 µM). A vasoconstrição induzida por FEN (10⁻⁶ M) também foi avaliada na ausência ou presença de L-NAME. As respostas contráteis foram plotadas como porcentagem da

contração induzida por FEN. A vasoconstrição induzida por FEN foi expressa como tensão máxima desenvolvida (gramas).

4.6 Drogas

As drogas utilizadas foram: L-fenilefrina (FEN, agonista $\alpha 1$ adrenérgico), cloreto de acetilcolina (ACh, agonista muscarínico não-seletivo), NG-nitro L-arginina metil éster (L-NAME, inibidor do óxido nítrico sintase) e BQ123 (antagonista dos receptores ETA) adquiridos da Sigma (Chemical Co, St Louis, MO, Estados Unidos da América), Insulina Regular Humana Novo Nordisk (Bagsvaerd, Dinamarca), LY294002 (Inibidor da PI3K) adquirida na Merck (Darmstadt, Alemanha).

4.7 Análise dos Dados

Todos os dados estão expressos como média $\pm$ E.P.M. As diferenças significativas entre os grupos foram determinadas usando ANOVA de uma via seguida pelo pós-teste de Bonferroni para comparar os parâmetros metabólicos foi usada, a diferença da aérea sob a curva (dASC) e vasoconstrição induzida por FEN. A ANOVA de duas vias, seguida pelo pós-teste de Bonferroni foi utilizada para comparar as curvas de concentração-resposta obtidas nos anéis mesentéricos. Para todos estes procedimentos foi utilizado o programa estatísticos GraphPad Prism versão 5.00 (GraphPad software, San Diego, CA, E.U.A.) e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

5 RESULTADOS

5.1 Parâmetros metabólicos

Os resultados dos parâmetros metabólicos são apresentados na Tabela 1. O peso corporal dos animais foi semelhante em todos os grupos no início do estudo. No entanto, houve uma redução do peso corporal final nos animais do grupo DEX e DEX+TR em relação ao CO ($p < 0,001$), além de uma redução em relação ao peso corporal final em comparação ao basal ($p < 0,05$) e ao grupo CO. Além disso, o grupo DEX aumentou a glicose de jejum ($p < 0,01$), insulina ($p < 0,01$), CT ($p < 0,001$), LDL ($p < 0,001$) e diminuição do HDL ($p < 0,05$) em comparação com o grupo CO, sem nenhuma diferença significativa no nível de TG. No entanto, os animais do grupo DEX+TR conseguiram evitar o aumento da glicose de jejum ($p < 0,05$), insulina ($p < 0,01$), CT ($p < 0,001$), LDL ($p < 0,001$) e diminuição do HDL ($p < 0,05$).

Tabela 1. Peso corporal inicial e final, glicemia de jejum, insulina, TG, CT, LDL e HDL.

Grupo		CO	DEX	DEX+RT
Peso corporal (g)	Inicial	335,83 $\pm$ 4,6	335,33 $\pm$ 1,9	332,1 $\pm$ 3,2
	Final	333,8 $\pm$ 3,0	267,1 $\pm$ 10,7***&	267,9 $\pm$ 9,8***&
Glicose de jejum (mmol/L)	Final	5,2 $\pm$ 0,1	6,2 $\pm$ 0,2**	5,4 $\pm$ 0,1 [#]
Insulina (ng/mL)	Final	2,1 $\pm$ 0,8	10,5 $\pm$ 1,5**	2,33 $\pm$ 1,1 ^{##}
Triglicerídeos (mmol/L)	Final	1,05 $\pm$ 0,05	1,23 $\pm$ 0,02	1,25 $\pm$ 0,07
Colesterol total (mmol/L)	Final	4,1 $\pm$ 0,1	6,3 $\pm$ 0,3***	3,6 $\pm$ 0,3 ^{###}
Lipoproteínas de baixa densidade (mmol/L)	Final	2,62 $\pm$ 0,19	5,12 $\pm$ 0,3***	2,12 $\pm$ 0,3 ^{###}
Lipoproteína de alta densidade (mmol/L)	Final	1,35 $\pm$ 0,09	0,94 $\pm$ 0,04*	1,32 $\pm$ 0,05 [#]

Grupo controle (CO), dexametasona (DEX) e dexametasona + treinamento resistido (DEX+TR). Os dados representam a média $\pm$ EPM, (n = 8). As diferenças estatísticas foram determinadas pela ANOVA de uma via, seguido pelo pós-teste de Bonferroni, foi usado para a glicose de jejum, Triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ vs. CO; [#] $p < 0,05$, ^{##} $p < 0,01$, ^{###} $p < 0,001$ vs. DEX; & $p < 0,05$ peso corporal inicial vs final.

5.2 Mecanismos endoteliais e alterações na via de sinalização da vasodilatação induzida por insulina.

A vasodilatação induzida por insulina foi reduzida no grupo DEX em comparação ao grupo CO ($R_{\text{máx}} = 7,9 \pm 1,4$ vs $20,6 \pm 2,6\%$; $p < 0,001$; Figura 7). No entanto, o grupo DEX+RT aumentou a vasodilatação induzida por insulina em relação ao grupo DEX ($R_{\text{máx}} = 23,6 \pm 1,5\%$; $p < 0,001$; Figura 7).

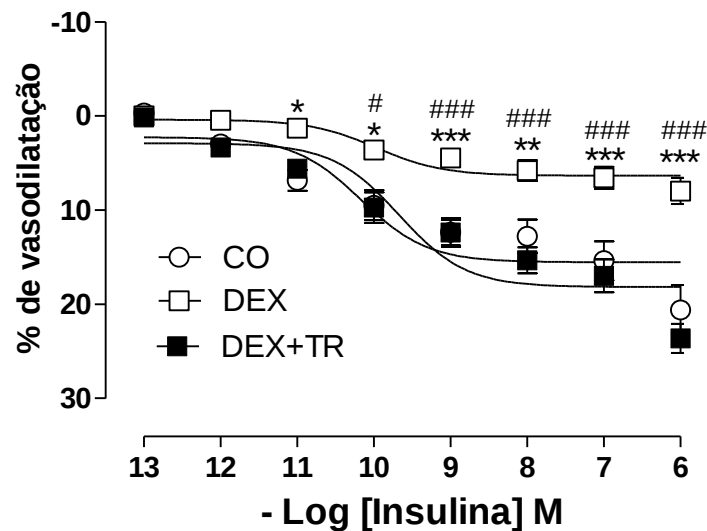


Figura 7 – Curvas concentração-resposta para insulina (10^{-13} – 10^{-6} M) em anéis isolados da artéria mesentérica superior de rato com endotélio funcional e pré-contraídos com FEN ($1\mu\text{M}$). Anéis obtidos de animais do Grupo Controle (CO), Dexametasona (DEX) e Dexametasona + treinamento resistido (DEX+TR). Os dados representam a média $\pm$ EPM para 8 – 10 experimentos em cada grupo. As análises estatísticas foram determinadas pela ANOVA de uma via para os valores de Resposta máxima ($R_{\text{máx}}$) e de duas vias para as diferenças entre as concentrações seguidas pelo pós-teste de Bonferroni. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ CO vs. DEX; # $p < 0,01$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$, DEX vs. DEX+TR.

Para avaliar a participação do PI3K na vasodilatação induzida pela insulina, foi utilizado um inibidor do PI3K (LY294002). Após a incubação com LY294002, foi observada uma redução da vasodilatação da artéria mesentérica no grupo CO ($R_{\text{máx}} = 20,6 \pm 2,6\%$ para $7,4 \pm 0,9\%$, $p < 0,001$; Figura 8A), enquanto no grupo DEX a vasodilatação foi totalmente abolida, mostrando um efeito contrátil leve ($R_{\text{máx}} = 7,9 \pm 1,4\%$ para $-1,5 \pm 0,5\%$, $p < 0,001$; Figura 8A). O grupo DEX + RT reduziu a vasodilatação após a incubação com LY294002, no entanto o efeito contrátil foi abolido ($R_{\text{máx}} = 23,6 \pm 1,5\%$ para $8,5 \pm 1,3\%$, $p < 0,001$; Figura 8A). Os valores de variação da dASC indicaram o maior papel da PI3K na vasodilatação induzida pela insulina no grupo CO e DEX + RT ($67,1 \pm 1,1\%$ e $70,8 \pm 5,6\%$; Figura 8C) em comparação ao grupo DEX ($42,8 \pm 7,0\%$; $p < 0,05$; Figura 8C).

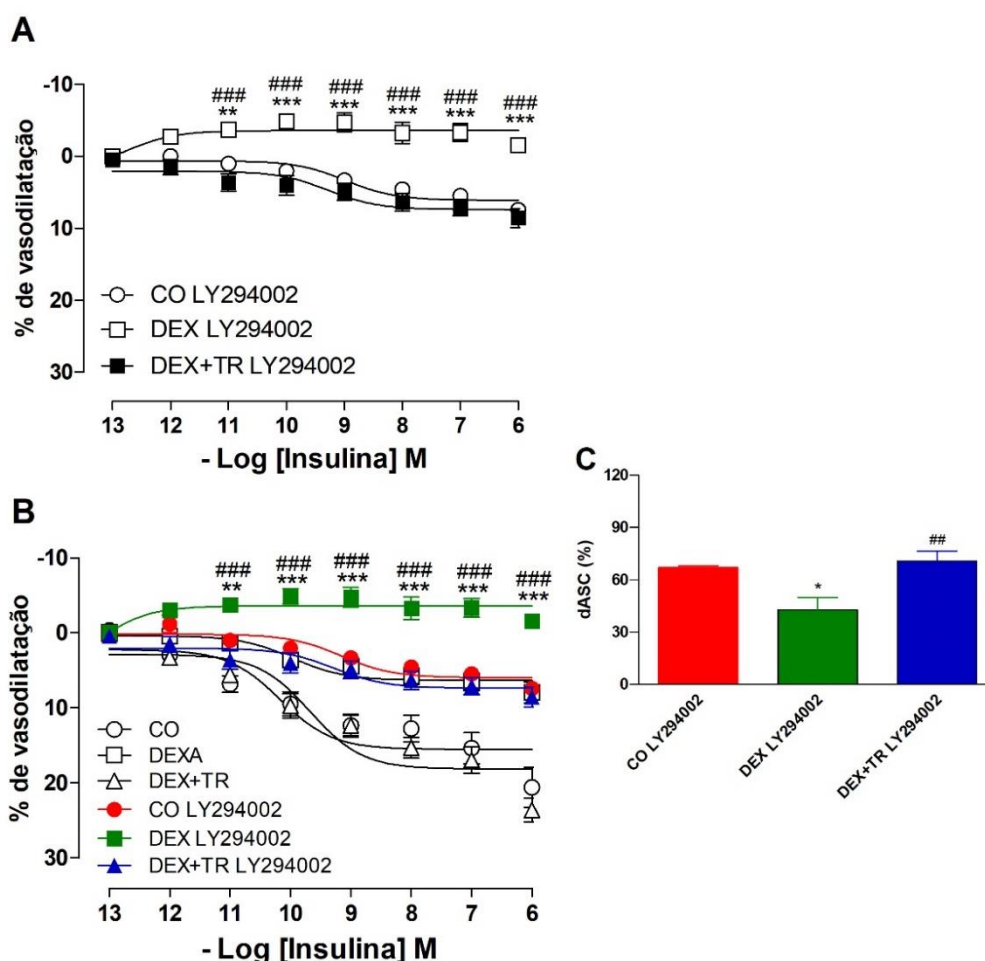


Figura 8 – Curvas concentração-resposta para insulina (10^{-13} – 10^{-6} M) em anéis isolados da artéria mesentérica superior de rato com endotélio funcional e pré-contráídos com FEN ($1\mu\text{M}$). (A) Anéis obtidos de animais do Grupo Controle (CO), Dexametasona (DEX) e Dexametasona + treinamento resistido (DEX+TR) na presença do LY294002 ($50\mu\text{M}$) + BQ123 ($20\mu\text{M}$). (B) Anéis obtidos na ausência e na presença do LY294002. (C) Variação da área sob a curva (dASC) entre a presença e a ausência do LY294002. Os dados representam a média $\pm$ EPM para 8 – 10 experimentos para cada grupo. As análises estatísticas foram determinadas pela ANOVA de uma via para os valores de Resposta máxima ($R_{\text{máx}}$) e dASC e de duas vias para as diferenças entre as concentrações seguidas pelo pós-teste de Bonferroni. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ CO vs. DEX; ### $p < 0,01$, #### $p < 0,001$, DEX vs. DEX+TR.

Além disso, para avaliar a participação do NO na vasodilatação induzida pela insulina, foi utilizado um inibidor não seletivo da NOS (L-NAME). Após a incubação com L-NAME, foi observada redução do relaxamento no grupo CO ($R_{\text{máx}} = 20,6 \pm 2,6\%$ a $3,6 \pm 1,2\%$, $p < 0,00$; Figura 9A), enquanto no grupo DEX a vasodilatação foi totalmente abolida, mostrando um efeito contrátil leve (Antes: $R_{\text{máx}} = 7,9 \pm 1,4\%$ vs após: $R_{\text{máx}} = -2,3 \pm 0,4\%$, $p < 0,001$; Figura 9A). O grupo DEX + RT reduziu a vasodilatação após a incubação com L-NAME, porém o efeito contrátil foi abolido (Antes: $R_{\text{máx}} = 23,6 \pm 1,5\%$ vs após: $R_{\text{máx}} = 4,6 \pm 1,1\%$, $p < 0,001$; Figura 9A). Uma comparação dos valores de dASC indicou que o envolvimento da NOS é maior no grupo CO e DEX + RT ($100,0 \pm 5,9\%$ e $100,0 \pm 7,0\%$; Figura 9C) em comparação ao grupo DEX ($54,1 \pm 3,0\%$; $p < 0,05$; Figura 9C).

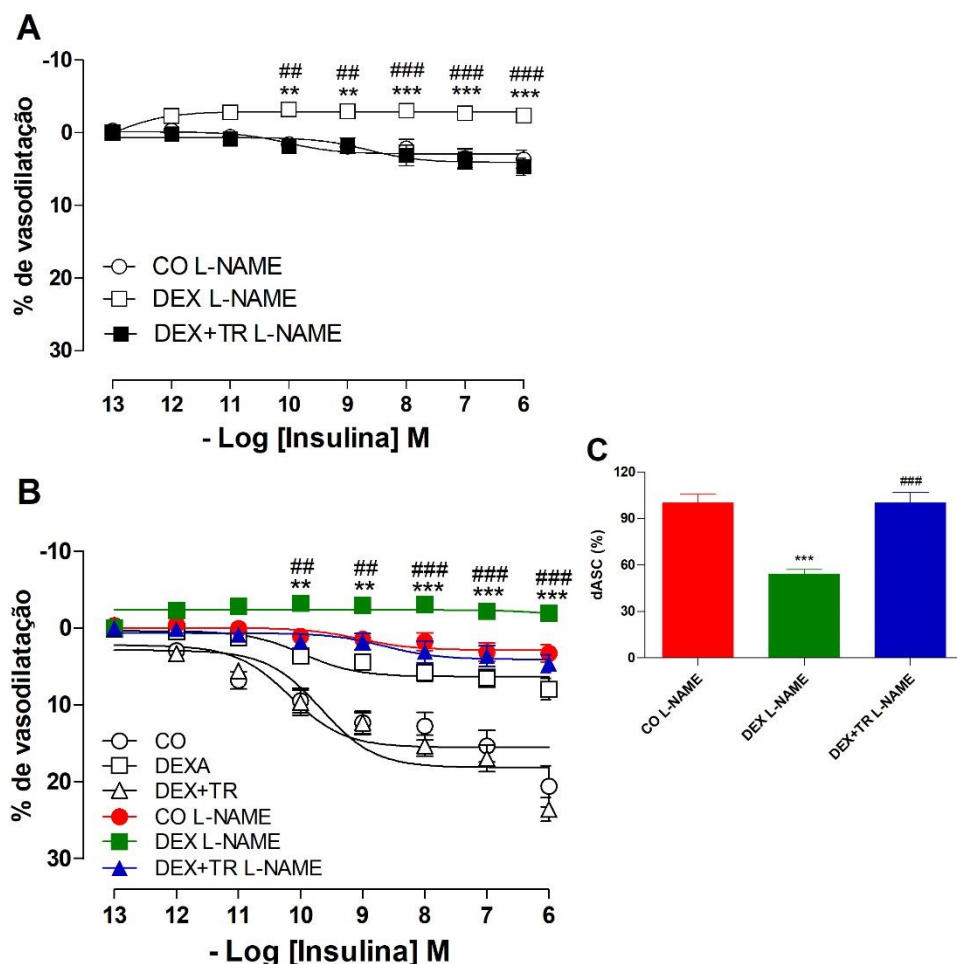


Figura 9 – Curvas concentração-resposta para insulina (10^{-13} – 10^{-6} M) em anéis isolados da artéria mesentérica superior de rato com endotélio funcional e pré-contráidos com FEN ($1\mu\text{M}$). (A) Anéis obtidos de animais do Grupo Controle (CO), Dexametasona (DEX) e Dexametasona + treinamento resistido (DEX+TR) na presença do L-NAME ($100\mu\text{M}$). (B) Anéis obtidos na ausência e na presença do L-NAME. (C) Variação da área sob a curva (dASC) entre a presença e a ausência do L-NAME. Os dados representam a média $\pm$ EPM para 8 – 10 experimentos para cada grupo. As análises estatísticas foram determinadas pela ANOVA de uma via para os valores de Resposta máxima ($R_{\text{máx}}$) e dASC e de duas vias para as diferenças entre as concentrações seguidas pelo pós-teste de Bonferroni. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ CO vs. DEX; ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$, DEX vs. DEX+TR;

Para entender a participação da ET-1 nesta resposta, foi construída uma curva de concentração-resposta na presença de L-NAME + BQ123 (um antagonista dos receptores ETA). O grupo CO não mostrou alteração na $R_{\text{máx}}$ ($3,6 \pm 1,2\%$ a $2,3 \pm 0,7\%$, $p > 0,05$; Figura 10A), uma resposta semelhante foi observada no DEX + RT ($4,6 \pm 1,1\%$ a $3,5 \pm 1,2\%$, $p > 0,05$; Figura 10A). No entanto, no grupo DEX a vasoconstrição na presença de L-NAME + BQ123 foi inibida ($R_{\text{máx}} = -4,9 \pm 0,7\%$ para $0,1 \pm 1,3\%$, $p < 0,05$; Figura 10A). Além disso, os valores de dASC entre os grupos revelaram que após a incubação com L-NAME + BQ123 aumentou no grupo CO e DEX + RT ($49,8 \pm 4,0\%$ e $43,6 \pm 5,8\%$; Figura 10C) em relação ao grupo DEX ($25,6 \pm 3,9\%$; $p < 0,05$; Figura 10C).

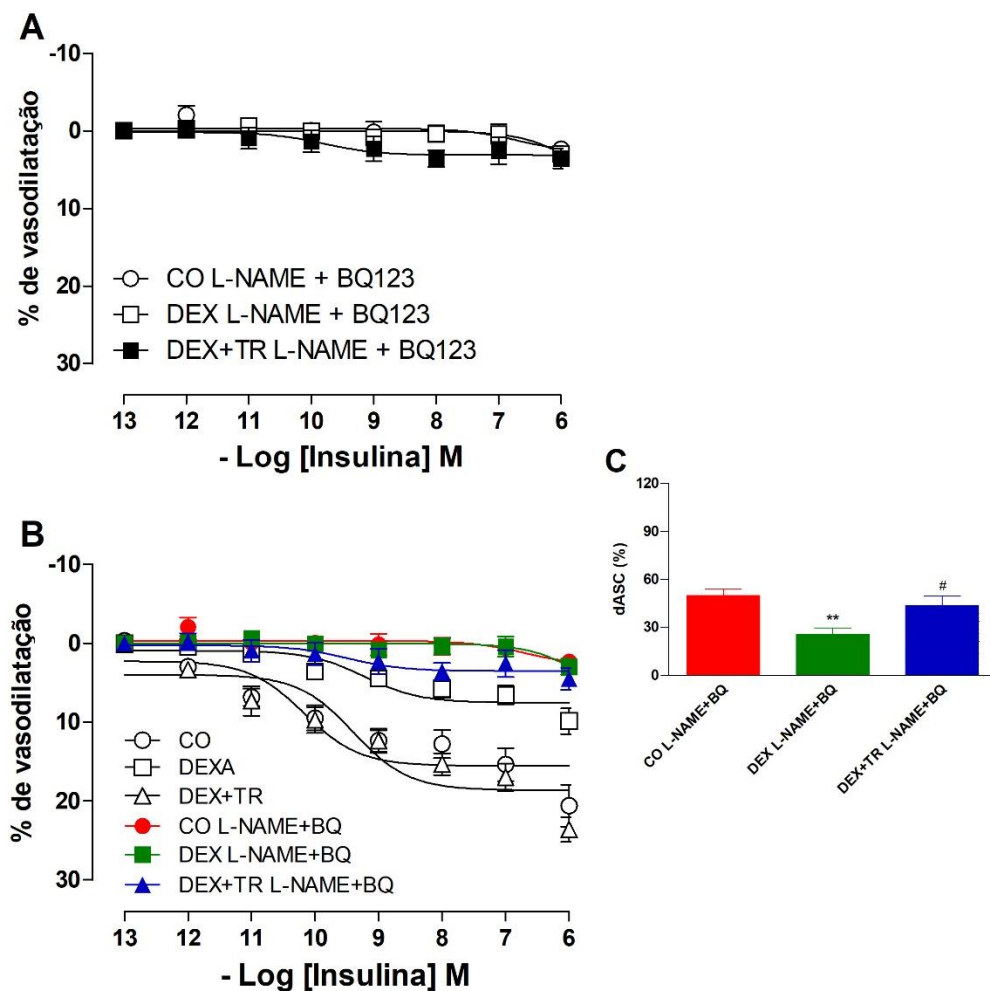


Figura 10 – Curvas concentração-resposta para insulina (10^{-13} – 10^{-6} M) em anéis isolados da artéria mesentérica superior de rato com endotélio funcional e pré-contráídos com FEN ($1\mu\text{M}$). (A) Anéis obtidos de animais do Grupo Controle (CO), Dexametasona (DEX) e Dexametasona + treinamento resistido (DEX+TR) na presença do L-NAME ($100\mu\text{M}$) + BQ123 ($10\mu\text{M}$). (B) Anéis obtidos na ausência e na presença do L-NAME + BQ123. (C) Variação da área sob a curva (dASC) entre a presença e a ausência do L-NAME + BQ123. Os dados representam a média $\pm$ EPM para 8 – 10 experimentos para cada grupo. As análises estatísticas foram determinadas pela ANOVA de uma via para os valores de Resposta máxima ($R_{\text{máx}}$) e dASC e de duas vias para as diferenças entre as concentrações seguidas pelo pós-teste de Bonferroni. ** $p < 0,01$, CO vs. DEX; # $p < 0,05$, DEX vs. DEX+TR.

5.3 Resposta máxima ($R_{\text{máx}}$) do relaxamento na presença e ausência dos inibidores

Como observado na tabela 2, as $R_{\text{máx}}$ para insulina dos grupos CO, DEX e DEX+TR foram reduzidas na presença dos inibidores da via PI3K (LY294002), da NOS (L-NAME) e dos receptores ETA (BQ123) entre si. Além disso, as $R_{\text{máx}}$ do grupo DEX na presença de todos os inibidores, foram reduzidas em relação aos grupos CO e DEX+TR.

Tabela 2 - Valores de $R_{\text{máx}}$ obtidos de curvas concentração-resposta para insulina antes e após o pré-tratamento com diferentes inibidores.

	CO	DEX	DEX+TR
CONTROLE	20,6 ± 2,6	7,9 ± 1,4 ^{*#}	23,6 ± 1,5
LY294002	7,4 ± 0,9 [§]	-1,5 ± 0,5 ^{*#&}	8,5 ± 1,3 [§]
L-NAME	3,6 ± 1,2 [§]	-2,3 ± 0,4 ^{*#&}	4,6 ± 1,1 [§]
L-NAME+BQ	2,3 ± 0,7 [§]	0,1 ± 1,3 ^{*#&}	3,5 ± 1,2 [§]

Resposta máxima ($R_{\text{máx}}$) da vasodilatação mediado por insulina, em anéis obtidos de animais do grupo controle (CO), dexametasona (DEX) e dexametasona treinado (DEX+TR). Na presença e ausência do LY294002, L-NAME e L-NAME+ BQ123. Os dados representam a média ± E.P.M. para 8–10 experimentos em cada grupo. As diferenças estatísticas foram determinadas pela ANOVA de uma via e pós-teste de Bonferroni. Letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre os diferentes grupos ^{*}p<0,05 vs CO; [#]p<0,05 vs DEX+TR; [§]p<0,05 CO vs inibidores; [&]p<0,05 DEX vs inibidores; [§]p<0,05 DEX+TR vs inibidores.

5.4 Resposta Vasoconstrictora induzida por FEN

Em relação à resposta à vasoconstrictora induzida por FEN, houve aumento no desenvolvimento da tensão no grupo DEX em comparação com o CO ($1,18 \pm 0,07$ g vs $0,62 \pm 0,06$ g, $p < 0,05$; Figura 11). No entanto, a vasoconstrição induzida por FEN diminuiu no grupo DEX+RT em comparação com o grupo DEX ($0,62 \pm 1,1$ g vs $1,18 \pm 0,07$ g, $p < 0,05$; Figura 11). Além disso, após a incubação com L-NAME, a resposta à vasoconstrição induzida por FEN foi potencializada em todos os grupos; no entanto, a tensão desenvolvida foi menor no grupo CO e DEX + RT ($1,02 \pm 0,5$ g vs $1,12 \pm 0,1$ g, $p > 0,05$; Figura 11) do que Grupo DEX ($1,57 \pm 0,05$ g, $p < 0,05$; Figura 11).

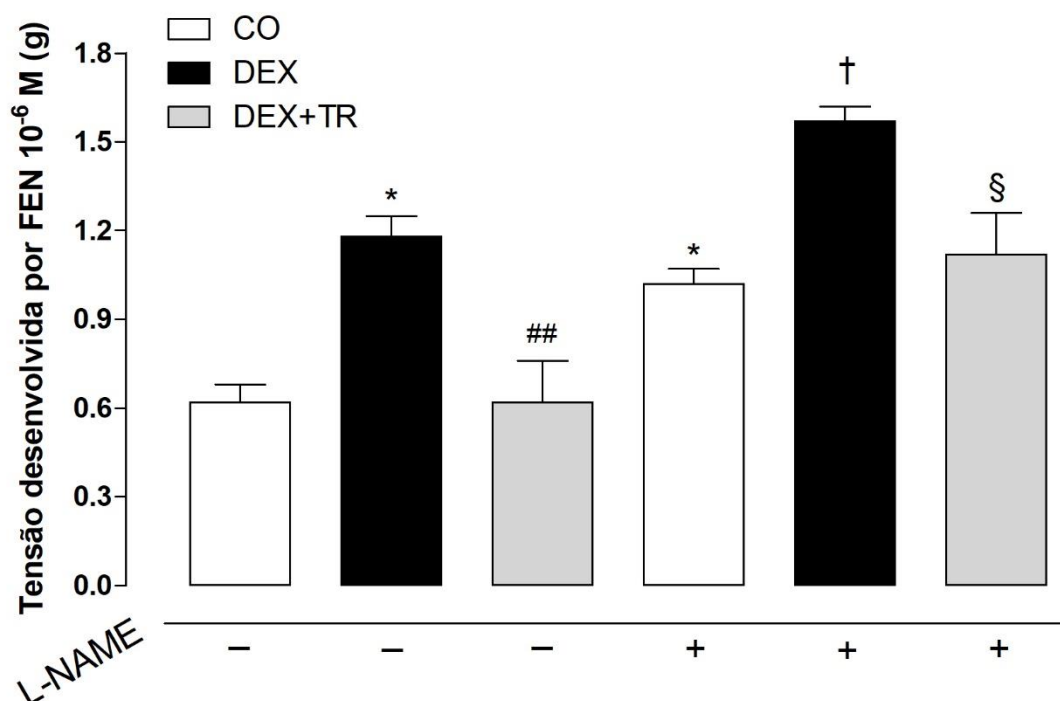


Figura 11 - Tensão desenvolvida por fenilefrina (FEN) ($1 \mu\text{M}$) avaliada na artéria mesentérica de ratos do grupo Controle (CO), Dexametasona (DEX) e Dexametasona + treinamento resistido (DEX+TR) na ausência ou presença de L-NAME ($100 \mu\text{M}$). Os valores são expressos como média $\pm$ S.E.M. por 6 experimentos em cada grupo. Para avaliar a diferença entre os grupos, foi utilizada ANOVA de uma via seguida pelo pós-teste de Bonferroni. * $p < 0,05$ vs CO; ## $p < 0,01$ vs DEX+TR sem L-NAME (-); † $p < 0,05$, vs. CO; § $p < 0,05$ vs. DEX+TR pré-incubado com L-NAME (+).

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, foi avaliado o efeito do TR de intensidade moderada na preservação dos efeitos dos glicocorticoides na vasodilatação induzida por insulina, que pode levar menos riscos aos indivíduos e melhores benefícios sobre a saúde em relação ao de alta intensidade (BRAITH; STEWART, 2006). Os principais resultados indicam que o TR de intensidade moderada de oito semanas foi capaz de: (1) prevenir a disfunção metabólica descrita pelo aumento da glicose de jejum, insulina, CT, LDL-c e redução no HDL-c (2) prevenir o comprometimento da vasodilatação mediada por insulina; (3) aumentar a via vasodilatadora PI3K/Akt/eNOS induzida por insulina e reduzir a vasoconstrição induzida por ET-1 e (4) reduzir a resposta vasoconstritora à fenilefrina.

Apesar de amplamente utilizado na terapêutica de inflamações e alergias, o tratamento crônico com a dexametasona (glicocorticoide sintético), causa diversos efeitos colaterais. Tais como, intolerância à glicose (PAULI; GOMES; LUCIANO, 2006), alterações no metabolismo de ácidos graxos livres (QI et al., 2004), hiperglicemia (RHEE et al., 2004) e hiperinsulinemia (BAREL et al., 2010). Neste estudo, o CT e o LDL-c aumentaram e o HDL-c diminuiu no grupo DEX, mostrando modificações no metabolismo lipídico. A alta dose de GC aumenta a quebra de TGs e a liberação de glicerol e ácidos graxos livres (AGL) por lipólise. O glicerol colabora para o aumento da gliconeogênese hepática, promovendo o aumento da concentração de glicose no sangue. Além disso, os AGL tornam-se os substratos primários no processo de formação de energia e, portanto, tornando a glicose um substrato de energia secundária, aumentando a glicemia (VEGIOPOULOS; HERZIG, 2007). O GC também prejudica o perfil lipídico plasmático, através da elevação do CT e LDL-c total e redução das concentrações de HDL-c (BURÉN et al., 2008; RAFACHO et al., 2008). No entanto, o TR foi capaz de prevenir alterações significativas no perfil lipídico plasmático, impedindo o aparecimento da dislipidemia induzida por dexametasona, semelhante a outros estudos (PINHEIRO et al., 2009; NICASTRO et al., 2012).

Essas alterações no perfil lipídico causadas pelos GCs além de causar aumento da concentração de glicose, podem reduzir a transdução do sinal de insulina intracelular (GEER; ISLAM; BUETTNER, 2014). No presente estudo, houve aumento da concentração de glicose e insulina em animais tratados com dexametasona. Tem sido sugerido que o glicocorticoide pode promover alterações no metabolismo da glicose, não necessariamente aumentando a glicemia de jejum (PAULI; GOMES; LUCIANO, 2006; BAREL et al., 2010), ou seja, causando alterações apenas na tolerância à insulina. Embora, não tenhamos avaliado a

sensibilidade a insulina, podemos sugerir que esteja havendo uma resistência periférica à insulina, uma vez que foi observado uma elevação da concentração da insulina sérica e de glicose nos animais tratados apenas com dexametasona. A resistência à insulina (RI), além de contribuir para a hiperglicemia, também pode diminuir a resposta vasodilatadora induzida pela insulina e potencializar sua via alternativa de vasoconstrição. Em conjunto, a redução do fluxo sanguíneo e a captação de glicose pelos vasos sanguíneos podem gerar disfunção endotelial (MUNIYAPPA; IANTORNO; QUON, 2008).

Nossos resultados demonstram que a vasodilatação mediada por insulina (INS) foi reduzida no grupo DEX. Os GCs podem promover o aumento da degradação de proteínas musculares e do tecido adiposo (CAIN; CIDLOWSKI, 2017). Essas alterações contribuem para alterar o perfil lipídico, prejudicando a ação da INS, e posteriormente a transdução do seu sinal (RAFACHO et al., 2014). Essa diminuição da sensibilidade à insulina, pode gerar um desequilíbrio entre as ações vasculares da insulina via PI3K/Akt/eNOS, diminuindo a biodisponibilidade de NO e consequentemente, a responsividade dos tecidos à insulina (JANUS et al., 2016). No entanto, o grupo DEX+TR preveniu os danos sobre a vasodilatação causados pelos GCs. Para nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a observar o efeito protetor do TR na responsividade vascular mediada por insulina após o tratamento com GCs.

A literatura tem mostrado que o treinamento físico é importante para melhorar a sensibilidade vascular à insulina em patologias ou fator de risco presentes, tais como, DM2 e resistência à insulina, possibilitando o aumento da vasodilatação mediada por insulina nas artérias e arteríolas (MARTIN et al., 2012; MIKUS et al., 2012). Esse aumento na vasodilatação causado pelo TR no presente estudo, pode estar relacionado com o shear stress (tensão sobre a parede dos vasos convertem os estímulos mecânicos em estímulos químicos), na qual pode interagir com a INS, e favorecer o aumento da expressão e atividade da proteína eNOS via PI3K/Akt dependente de endotélio aumentando a biodisponibilidade de NO (ARCE-ESQUIVEL et al., 2013; FONTES et al., 2014; MOTA et al., 2015).

A insulina participa diretamente na manutenção da homeostase e do tônus vascular, e pode representar até 25% da vasodilatação máxima (PADILLA et al., 2011; MIKUS et al., 2012; CADORE et al., 2014). O seu efeito fisiológico nos diferentes leitos vasculares consiste em vasodilatação combinada com um aumento da produção do NO, através da ativação da via de sinalização PI3K/eNOS. Contudo, a maioria dos estudos tem examinado os efeitos da infusão de agonistas endoteliais, como a ACh em melhorar a vasodilatação, onde essa via é caracterizada pelo aumento da liberação de $[Ca^{2+}]_i$, permitindo uma maior ligação com à

calmodulina, ativando a eNOS e, portanto, elevando a produção de NO. No entanto, outras vias não examinadas podem também estar envolvidas.

Os GCs podem promover distúrbios na resposta vasodilatadora mediada por insulina através da redução da fosforilação do seu receptor em tirosina e proteínas totais como IRS-1 e IRS-2, diminuindo a atividade da PI3K, e reduzindo a resposta da cascata de sinalização da insulina (RUZZIN; WAGMAN; JENSEN, 2005; VEGIOPOULOS; HERZIG, 2007; RAFACHO et al., 2014; KUO et al., 2015). Desta forma, procuramos avaliar o efeito vascular induzido por insulina na presença de LY294002 (inibidor da PI3K) e constatou-se que o grupo DEX apresentou uma vasoconstrição.

A redução da sinalização da PI3K pode levar à diminuição da produção de NO e elevar a sinalização da MAPK e aumento da secreção de ET-1 em resposta à insulina, uma característica da disfunção endotelial (RAJENDRAN et al., 2013). Por outro lado, a vasoconstrição induzida por insulina apresentada no grupo DEX foi evitada com TR. Isso pode ter sido motivado pelo aumento do shear stress promovido pelo exercício, desencadeada através de mecanorreceptores presentes nas células endoteliais, que ativam diretamente proteínas G, canais iônicos e aumento da atividades de enzimas, como, a PI3K estimulando a fosforilação e a ativação de Akt, fosforilando diretamente a eNOS em Ser1177, resultando em aumento da atividade da eNOS e subsequente produção de NO (MUNIYAPPA; SOWERS, 2013).

Além disso, durante as sessões de exercício o shear stress permanece elevado, causado pelo aumento das demandas metabólicas da contração muscular, isso permite um maior fluxo sanguíneo para o tecido muscular ativo (PADILLA et al., 2011), fazendo com que haja um aumento na biodisponibilidade do NO, provavelmente envolvendo a ativação da via de sinalização PI3K/eNOS, favorecendo uma maior vasodilatação (FONTES et al., 2014). Além disso, o leito vascular estudado pode regular cerca de 20% do fluxo sanguíneo total no corpo e alterações em sua perfusão vascular podem representar mudanças significativas na resistência vascular periférica total (BLANCO-RIVERO et al., 2013). Ou seja, o exercício dependendo da intensidade pode promover adaptações em outras artérias que sofrem diminuição do fluxo sanguíneo, como é o caso das artérias mesentéricas, devido a um aumento do fluxo sanguíneo local em repouso, definido como hiperemia reativa indicando um aumento na vasodilatação mediada pelo endotélio nessas artérias (JOYNER; CASEY, 2015).

O NO desempenha um papel fundamental no controle do tônus vascular, atuando como o principal responsável da vasodilatação nos leitos vasculares ativos (MUNIYAPPA;

SOWERS, 2013). Em relação à participação do NO na vasodilatação, foi observada não apenas atenuação, mas também uma reversão da curva concentração-resposta após inibição da eNOS no grupo DEX. A atenuação da resposta vasodilatadora em nosso estudo pode ter sido causado pela redução da biodisponibilidade do NO, juntamente com a diminuição da expressão da eNOS. Estudos demonstraram que o tratamento com GCs, reduz a expressão da eNOS (SCHÄFER et al., 2005; BLECHARZ-LANG; BUREK, 2017). Essas mudanças na expressão da eNOS após o tratamento com GCs podem ter sido causadas pelo desacoplamento da eNOS, através da inibição de cofatores essenciais, tornando-se inativo e reduzindo a produção de NO (VERHOEVEN et al., 2016). Desta forma, os GCs causam danos específicos sobre a via de sinalização IR/PI3K/eNOS/NO, enquanto outros ramos de sinalização estimulada por INS, como a via MAPK/ET-1 permanece inalterada (JANSSON, 2007).

Em nosso estudo, foi observado uma reversão da curva nos animais tratados com dexametasona. A literatura mostra que o distúrbio da via da insulina pode induzir vasoconstrição por mecanismo dependente do endotélio através da ativação da via MAPK/ET-1 (CARDILLO et al., 2000; JIANG et al., 2003), e que contribuir para o aparecimento da disfunção endotelial. No entanto, o efeito contrátil foi inibido no grupo DEX+TR. Alguns estudos mostram que o ER é capaz de melhorar a função endotelial através da regulação positiva da expressão e fosforilação da eNOS e, conseqüentemente maior biodisponibilidade do NO (MOTA et al., 2015).

Alguns fatores podem estar envolvidos na ativação da eNOS e, posteriormente, na síntese do NO, tais como shear stress e alterações na sinalização química (hormônios, citocinas, adipocinas) que estão presentes durante e após o exercício, podendo contribuir para benefícios sistêmicos do exercício crônico em células endoteliais (PADILLA et al., 2011). Além disso, durante o exercício a ativação da eNOS através da fosforilação da serina 1177 também pode ocorrer pela diminuição do ATP durante o exercício que aumenta a proporção AMP/ATP estimulando a fosforilação em Thr172 da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), permitindo uma maior vasodilatação, mediante aumento da produção de NO (CHEN et al., 2016).

Além disso, para confirmar se a via MAPK/ET-1 estava se sobressaindo em relação a via PI3K/eNOS/NO, foi utilizado o BQ123+L-NAME simultaneamente. Nessa condição, a vasoconstrição induzida por insulina foi inibida, sugerindo que esse efeito parece ser devido à predominância de MAPK/ET-1 em relação à via PI3K/eNOS no grupo DEX, o que pode levar

a uma redução na biodisponibilidade de NO e aumento de ET-1. Todavia, não foi observada alteração na presença de BQ123+L-NAME no DEX+RT, na qual essa resposta pode ser explicada pela redistribuição do fluxo sanguíneo (hiperemia reativa) que ocorre durante e imediatamente após a execução da ER nos tecidos necessários durante o exercício. Isso permite um aumento do shear stress e, conseqüentemente a ativação da via de sinalização PI3K/eNOS. Além disso, a ativação do receptor ET-A parece não ter efeito negativo sobre a reatividade vascular. Alguns autores demonstraram que, em condições normais, o efeito da ativação do ET-A é compensado por um aumento na biodisponibilidade do NO causado pela ativação da via PI3K/eNOS (ARCE-ESQUIVEL et al., 2013; MUNIYAPPA; SOWERS, 2013). Portanto, é possível que a TR tenha mantido o tônus vascular, além de promover ajustes nas vias PI3K/eNOS/NO e MAPK/ET-1, através da redistribuição do fluxo para o músculo exercitado, restabelecendo o equilíbrio entre elas (MIKUS et al., 2012).

No presente estudo, também foi observado um aumento na resposta contrátil à FEN nos animais do grupo DEX. Alguns estudos têm mostrado que os GCs aumentaram a vasoconstrição induzida por FEN (ULLIAN, 1999; YANG; ZHANG, 2004), mostrando uma resposta semelhante ao nosso resultado. Uma das principais causas do aumento da vasoconstrição pode estar relacionada com a hipersensibilidade à FEN, devido à perda da vasodilatação dependente do NO. Porém, sabendo que o tônus vascular é resultado do equilíbrio entre fatores vasodilatadores e vasoconstritores, encontramos uma diminuição nas respostas contráteis à FEN no grupo TR. Diante disso, o TR tenha reduzido essa resposta contrátil devido ao aumento na biodisponibilidade do NO, provavelmente envolvendo a ativação da via de sinalização PI3K/eNOS, favorecendo uma maior vasodilatação devido ao aumento da biodisponibilidade endotelial do NO na artéria mesentérica de ratos.

7 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo nos permitem sugerir que o tratamento crônico com dexametasona promove distúrbios metabólicos causadas pela redução de peso corporal, acompanhada com aumento da glicose e insulina de jejum, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade e redução da lipoproteína de alta densidade causando danos à homeostase vascular, sendo um fator e/ou indicador crítico de fator de risco associado a doenças cardiovasculares. Portanto, esse é o primeiro estudo a demonstrar que o TR mesmo na presença de altas doses de glicocorticoides, foi capaz de preservar as concentrações de glicose, insulina, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade e redução da lipoproteína de alta densidade, que causam danos na vasodilatação dependente de endotélio. Além disso, o TR foi capaz de impedir prejuízos na via vasodilatadora PI3K/eNOS, além de atenuar a via vasoconstritora MAPK/ET-1, e reduzir as respostas contráteis à fenilefrina.

Diante disso, os nossos resultados sugerem que o TR de intensidade moderada pode ser uma importante ferramenta não farmacológica para a prevenção e tratamento de distúrbios metabólicos e disfunção endotelial em pessoas que utilizam glicocorticoides sintéticos de maneira crônica e/ou indiscriminada, e também em indivíduos portadores da síndrome de Cushing, doença caracterizada pelo aumento na secreção de GCs, e que apresentam obesidade central, dislipidemia, hiperglicemia, hipertensão arterial e resistência à insulina, podendo reduzir o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e hipertensão.

8 PERSPECTIVA

- Caracterizar as alterações no músculo esquelético de ratos tratados com alta dose de dexametasona na atrofia e homeostase da glicose.
- Avaliar a capacidade do treinamento resistido (TR) em prevenir as alterações no músculo esquelético de ratos tratados com alta dose de dexametasona na atrofia e homeostase da glicose.

REFERÊNCIAS

- ABERDEIN, J.; SINGER, M. Clinical review: A systematic review of corticosteroid use in infections. **Critical Care**, v. 10, n. 1, p. 203, 2006.
- ANDREWS, R. C.; WALKER, B. R. Glucocorticoids and Insulin Resistance: Old Hormones, New Targets. p. 11, 1999.
- ARCE-ESQUIVEL, A. A. et al. Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction: Macro and Microangiopathy. 2013. Disponível em: <<http://www.intechopen.com/books/type-2-diabetes/insulin-resistance-and-endothelial-dysfunction-macro-and-microangiopathy>>. Acesso em: 26 set. 2017.
- ARNARSON, A. et al. Changes in Body Composition and Use of Blood Cholesterol Lowering Drugs Predict Changes in Blood Lipids during 12 Weeks of Resistance Exercise Training in Old Adults. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 26, n. 3, p. 287–292, jun. 2014.
- ASHOR, A. W. et al. Effects of Exercise Modalities on Arterial Stiffness and Wave Reflection: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, p. e110034, 15 out. 2014.
- AVELAR, A. et al. Efeito de 16 semanas de treinamento com pesos sobre a força muscular de mulheres não treinadas. **Revista da Educação Física/UEM**, v. 24, n. 4, p. 649–658, 17 dez. 2013.
- BAREL, M. et al. Exercise Training Prevents Hyperinsulinemia, Muscular Glycogen Loss and Muscle Atrophy Induced by Dexamethasone Treatment. **European Journal of Applied Physiology**, v. 108, n. 5, p. 999–1007, mar. 2010.
- BAUER, V.; SOTNÍKOVÁ, R. Nitric Oxide--the Endothelium-Derived Relaxing Factor and Its Role in Endothelial Functions. **General Physiology and Biophysics**, v. 29, n. 4, p. 319–340, dez. 2010.
- BECKMAN, J. A.; CREAGER, M. A.; LIBBY, P. Diabetes and Atherosclerosis: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. **JAMA**, v. 287, n. 19, p. 2570–2581, 15 maio 2002.
- BENSING, S. et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Epidemiology, Quality of Life and Complications of Primary Adrenal Insufficiency: A Review. **European Journal of Endocrinology**, v. 175, n. 3, p. R107–R116, 1 set. 2016.
- BLANCO-RIVERO, J. et al. Aerobic Exercise Training Increases Neuronal Nitric Oxide Release and Bioavailability and Decreases Noradrenaline Release in Mesenteric Artery from Spontaneously Hypertensive Rats. **Journal of Hypertension**, v. 31, n. 5, p. 916–926, maio 2013.
- BLECHARZ-LANG, K. G.; BUREK, M. Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Glucocorticoid- Induced Hypertension: An Overview of Experimental Data. **Nitric Oxide Synthase - Simple Enzyme-Complex Roles**, 17 maio 2017. Disponível em: <<https://www.intechopen.com/books/nitric-oxide-synthase-simple-enzyme-complex->

roles/role-of-endothelial-nitric-oxide-synthase-in-glucocorticoid-induced-hypertension-an-overview-of-expe>. Acesso em: 1 ago. 2019.

BÖHM, F.; PERNOW, J. The Importance of Endothelin-1 for Vascular Dysfunction in Cardiovascular Disease. **Cardiovascular Research**, v. 76, n. 1, p. 8–18, 1 out. 2007.

BÖRCSÖK, I. et al. Glucocorticoids Regulate the Expression of the Human Osteoblastic Endothelin A Receptor Gene. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 188, n. 9, p. 1563–1573, 2 nov. 1998.

BORNFELDT, K. E.; TABAS, I. Insulin Resistance, Hyperglycemia, and Atherosclerosis. **Cell Metabolism**, v. 14, n. 5, p. 575–585, nov. 2011.

BRAITH, R. W.; STEWART, K. J. Resistance Exercise Training Its Role in the Prevention of Cardiovascular Disease. **Circulation**, v. 113, n. 22, p. 2642–2650, 6 jun. 2006.

BROWN, P. D. et al. Acute Impairment of Insulin Signalling by Dexamethasone in Primary Cultured Rat Skeletal Myocytes. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 297, n. 1–2, p. 171–177, 14 mar. 2007.

BURÉN, J. et al. Insulin Action and Signalling in Fat and Muscle from Dexamethasone-Treated Rats. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 474, n. 1, p. 91–101, 1 jun. 2008.

CADORE, E. L. et al. Strength and Endurance Training Prescription in Healthy and Frail Elderly. **Aging and Disease**, v. 5, n. 3, p. 183–195, 1 jun. 2014.

CAHILL, P. A.; REDMOND, E. M. Vascular Endothelium – Gatekeeper of Vessel Health. **Atherosclerosis**, v. 248, p. 97–109, maio 2016.

CAIN, D. W.; CIDLOWSKI, J. A. Immune Regulation by Glucocorticoids. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 4, p. 233–247, abr. 2017.

CARDILLO, C. et al. Interactions Between Nitric Oxide and Endothelin in the Regulation of Vascular Tone of Human Resistance Vessels In Vivo. **Hypertension**, v. 35, n. 6, p. 1237–1241, jun. 2000.

CHEN, X. et al. Chronic Exercise Training Improved Aortic Endothelial and Mitochondrial Function via an AMPK α 2-Dependent Manner. **Frontiers in Physiology**, v. 7, 2016. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2016.00631/full>>. Acesso em: 4 dez. 2019.

CIOLAC, E. G.; CIOLAC, E. G. Exercise Training as a Preventive Tool for Age-Related Disorders: A Brief Review. **Clinics**, v. 68, n. 5, p. 710–717, maio 2013.

CONSTANTINO, P. B. et al. Exercise attenuates dexamethasone-induced hypertension through an improvement of baroreflex activity independently of the renin-angiotensin system. **Steroids**, v. 128, p. 147–154, 1 dez. 2017.

CORREA, C. S. et al. Effects of Strength Training on Blood Lipoprotein Concentrations in Postmenopausal Women. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 13, n. 4, p. 312–317, dez. 2014.

- CORTEZ-COOPER, M. Y. et al. The Effects of Strength Training on Central Arterial Compliance in Middle-Aged and Older Adults. **European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology**, v. 15, n. 2, p. 149–155, abr. 2008.
- COUTINHO, A. E.; CHAPMAN, K. E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 335, n. 1, p. 2–13, 15 mar. 2011.
- D ALMEIDA, A. D. G. et al. Aerobic Exercise and Endothelium. **Manual Therapy, Posturology & Rehabilitation Journal**, v. 15, 2017. Disponível em: <<http://www.mtprehabjournal.com/doi/10.17784/mtprehabjournal.2017.15.483>>. Acesso em: 8 out. 2019.
- DEANFIELD, J. E.; HALCOX, J. P.; RABELINK, T. J. Endothelial function and dysfunction testing and clinical relevance. **Circulation**, v. 115, n. 10, p. 1285–1295, 2007.
- DI DALMAZI, G. et al. Glucocorticoids and Type 2 Diabetes: From Physiology to Pathology. **Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 2012, p. 1–9, 2012.
- DI FRANCESCO MARINO, S. et al. The Effect of Physical Exercise on Endothelial Function: **Sports Medicine**, v. 39, n. 10, p. 797–812, out. 2009.
- DOVER, A. R. et al. Acute Effects of Glucocorticoids on Endothelial Fibrinolytic and Vasodilator Function in Humans. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 50, n. 3, p. 321–326, set. 2007.
- FARIA, T. de O. et al. Acute Resistance Exercise Reduces Blood Pressure and Vascular Reactivity, and Increases Endothelium-Dependent Relaxation in Spontaneously Hypertensive Rats. **European Journal of Applied Physiology**, v. 110, n. 2, p. 359–366, set. 2010.
- FARIA, T. de O. et al. A Single Resistance Exercise Session Improves Aortic Endothelial Function in Hypertensive Rats. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 108, n. 3, p. 228–236, mar. 2017.
- FARQUHARSON, C. A. J.; STRUTHERS, A. D. Aldosterone Induces Acute Endothelial Dysfunction in Vivo in Humans: Evidence for an Aldosterone-Induced Vasculopathy. **Clinical Science (London, England: 1979)**, v. 103, n. 4, p. 425–431, out. 2002.
- FLETCHER GERALD F. et al. Exercise Standards for Testing and Training. **Circulation**, v. 128, n. 8, p. 873–934, 20 ago. 2013.
- FONTES, M. T. et al. Resistance Exercise Acutely Enhances Mesenteric Artery Insulin-Induced Relaxation in Healthy Rats. **Life Sciences**, v. 94, n. 1, p. 24–29, 14 jan. 2014.
- GARCEZ, A. et al. Basal Cortisol Levels and Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **Psychoneuroendocrinology**, v. 95, p. 50–62, 1 set. 2018.

GEER, E. B.; ISLAM, J.; BUETTNER, C. Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 43, n. 1, p. 75–102, mar. 2014.

GHORAYEB, N. et al. The Brazilian Society of Cardiology and Brazilian Society of Exercise and Sports Medicine Updated Guidelines for Sports and Exercise Cardiology - 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2019. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20190048>>. Acesso em: 8 jan. 2020.

GONZALES, J. U. et al. Association between Exercise Hemodynamics and Changes in Local Vascular Function Following Acute Exercise. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme**, v. 36, n. 1, p. 137–144, fev. 2011.

GOODWIN, J. E.; GELLER, D. S. Glucocorticoid-Induced Hypertension. **Pediatric Nephrology**, v. 27, n. 7, p. 1059–1066, jul. 2012.

GOTO, C. et al. Acute Moderate-Intensity Exercise Induces Vasodilation Through an Increase in Nitric Oxide Bioavailability in Humans. **American Journal of Hypertension**, v. 20, n. 8, p. 825–830, ago. 2007.

HATTORI, T. et al. Glucocorticoid-Induced Hypertension and Cardiac Injury: Effects of Mineralocorticoid and Glucocorticoid Receptor Antagonism. **Nagoya Journal of Medical Science**, v. 75, n. 1–2, p. 81–92, fev. 2013.

HEINONEN, I. et al. Organ-Specific Physiological Responses to Acute Physical Exercise and Long-Term Training in Humans. **Physiology**, v. 29, n. 6, p. 421–436, 1 nov. 2014.

JANSSON, P.-A. Endothelial Dysfunction in Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. **Journal of Internal Medicine**, v. 262, n. 2, p. 173–183, ago. 2007.

JANUS, A. et al. Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction Constitute a Common Therapeutic Target in Cardiometabolic Disorders. **Mediators of Inflammation**, v. 2016, p. 1–10, 2016.

JIANG, Z. Y. et al. Characterization of Multiple Signaling Pathways of Insulin in the Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Vascular Cells and Angiogenesis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 34, p. 31964–31971, 22 ago. 2003.

JOHNSON, B. D.; MATHER, K. J.; WALLACE, J. P. Mechanotransduction of Shear in the Endothelium: Basic Studies and Clinical Implications. **Vascular Medicine (London, England)**, v. 16, n. 5, p. 365–377, out. 2011.

JOYNER, M. J.; CASEY, D. P. Regulation of Increased Blood Flow (Hyperemia) to Muscles during Exercise: A Hierarchy of Competing Physiological Needs. **Physiological Reviews**, v. 95, n. 2, p. 549–601, abr. 2015.

KUO, T. et al. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 872, p. 99–126, 2015.

- LAAKSO, M.; KUUSISTO, J. Insulin Resistance and Hyperglycaemia in Cardiovascular Disease Development. **Nature Reviews. Endocrinology**, v. 10, n. 5, p. 293–302, maio 2014.
- LEVINE, A. B.; PUNIHOLE, D.; LEVINE, T. B. Characterization of the Role of Nitric Oxide and Its Clinical Applications. **Cardiology**, v. 122, n. 1, p. 55–68, 2012.
- LIU, Y. et al. Resistance Exercise Intensity is Correlated with Attenuation of HbA1c and Insulin in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 1, jan. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6339182/>>. Acesso em: 20 fev. 2020.
- LONGUI, C. A. Glucocorticoid Therapy: Minimizing Side Effects. **Jornal de Pediatria**, v. 0, n. 0, 12 nov. 2007. Disponível em: <http://www.jped.com.br/conteudo/Ing_resumo.asp?varArtigo=1717&cod=&idSecao=1>. Acesso em: 3 out. 2019.
- LOPEZ, P. et al. Benefits of Resistance Training in Physically Frail Elderly: A Systematic Review. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 30, n. 8, p. 889–899, ago. 2018.
- LUAN, X. et al. Exercise as a prescription for patients with various diseases. **Journal of Sport and Health Science**, v. 8, n. 5, p. 422–441, 1 set. 2019.
- MACEDO, F. N. et al. Increased Nitric Oxide Bioavailability and Decreased Sympathetic Modulation Are Involved in Vascular Adjustments Induced by Low-Intensity Resistance Training. **Frontiers in Physiology**, v. 7, 28 jun. 2016. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphys.2016.00265/abstract>>. Acesso em: 26 nov. 2019.
- MALLAT, R. K. et al. The vascular endothelium: A regulator of arterial tone and interface for the immune system. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 54, n. 7–8, p. 458–470, 17 nov. 2017.
- MARCOS-PARDO, P. J. et al. Effects of a Moderate-to-High Intensity Resistance Circuit Training on Fat Mass, Functional Capacity, Muscular Strength, and Quality of Life in Elderly: A Randomized Controlled Trial. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 7830, dez. 2019.
- MARTIN, J. S. et al. Functional Adaptations in the Skeletal Muscle Microvasculature to Endurance and Interval Sprint Training in the Type 2 Diabetic OLETF Rat. **Journal of Applied Physiology**, v. 113, n. 8, p. 1223–1232, 15 out. 2012.
- MCDONOUGH, A. K.; CURTIS, J. R.; SAAG, K. G. The Epidemiology of Glucocorticoid-Associated Adverse Events. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 20, n. 2, p. 131, mar. 2008.
- MCGOWAN, C. L. et al. Acute Vascular Responses to Isometric Handgrip Exercise and Effects of Training in Persons Medicated for Hypertension. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 291, n. 4, p. H1797-1802, out. 2006.

MEBRAHTU, T. F. et al. Oral Glucocorticoids and Incidence of Hypertension in People with Chronic Inflammatory Diseases: A Population-Based Cohort Study. **CMAJ**, v. 192, n. 12, p. E295–E301, 23 mar. 2020.

MENEZES, I. A. C. et al. Cardiovascular Effects of the Aqueous Extract from *Caesalpinia Ferrea*: Involvement of ATP-Sensitive Potassium Channels. **Vascular Pharmacology**, v. 47, n. 1, p. 41–47, jul. 2007.

MIKUS, C. R. et al. Voluntary Wheel Running Selectively Augments Insulin-Stimulated Vasodilation in Arterioles from White Skeletal Muscle of Insulin-Resistant Rats. **Microcirculation**, v. 19, n. 8, p. 729–738, nov. 2012.

MIYACHI, M. Effects of Resistance Training on Arterial Stiffness: A Meta-Analysis. **British Journal of Sports Medicine**, v. 47, n. 6, p. 393–396, abr. 2013.

MIYACHI MOTOHIKO et al. Unfavorable Effects of Resistance Training on Central Arterial Compliance. **Circulation**, v. 110, n. 18, p. 2858–2863, 2 nov. 2004.

MOTA, M. M. et al. Endothelium Adjustments to Acute Resistance Exercise Are Intensity-Dependent in Healthy Animals. **Life Sciences**, v. 142, p. 86–91, 1 dez. 2015.

MUNIYAPPA, R.; IANTORNO, M.; QUON, M. J. An Integrated View of Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 37, n. 3, p. 685–711, ix– x, set. 2008.

MUNIYAPPA, R.; SOWERS, J. R. Role of Insulin Resistance in Endothelial Dysfunction. **Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders**, v. 14, n. 1, p. 5–12, mar. 2013.

NICASTRO, H. et al. Leucine supplementation combined with resistance exercise improves the plasma lipid profile of dexamethasone-treated rats. **Lipids in Health and Disease**, v. 11, n. 1, p. 7, 11 jan. 2012.

OAKLEY, R. H.; CIDLOWSKI, J. A. The Biology of the Glucocorticoid Receptor: New Signaling Mechanisms in Health and Disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 132, n. 5, p. 1033–1044, nov. 2013.

OKAMOTO, T.; MASUHARA, M.; IKUTA, K. Effect of Low-Intensity Resistance Training on Arterial Function. **European Journal of Applied Physiology**, v. 111, n. 5, p. 743–748, maio 2011.

OKAMOTO, T.; MASUHARA, M.; IKUTA, K. Low-Intensity Resistance Training after High-Intensity Resistance Training Can Prevent the Increase of Central Arterial Stiffness. **International Journal of Sports Medicine**, v. 34, n. 5, p. 385–390, maio 2013.

ONG, S. L. H.; WHITWORTH, J. A. How Do Glucocorticoids Cause Hypertension: Role of Nitric Oxide Deficiency, Oxidative Stress, and Eicosanoids. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 40, n. 2, p. 393–407, 1 jun. 2011.

PADILLA, J. et al. Vascular Effects of Exercise: Endothelial Adaptations Beyond Active Muscle Beds. **Physiology (Bethesda, Md.)**, v. 26, n. 3, p. 132–145, jun. 2011.

PAULI, J. R. et al. Glicocorticóides e síndrome metabólica: aspectos favoráveis do exercício físico nesta patofisiologia. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, v. 6, n. 2, p. 217–228, maio 2006.

PAULI, J. R.; GOMES, R. J.; LUCIANO, E. Eje hipotálamo-pituitario: efectos del entrenamiento físico en ratas Wistar con administración de dexametasona. **Revista de Neurología**, v. 42, n. 06, p. 325, 2006.

PHILLIPS, S. A. et al. Exercise Interventions and Peripheral Arterial Function: Implications for Cardio-Metabolic Disease. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 57, n. 5, p. 521–534, 1 mar. 2015.

PHILLIPS, S. A. et al. Exploring Vascular Function Biomarkers: Implications for Rehabilitation. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, 2017. Disponível em: <<https://bjcvs.org/pdf/2637/v32n2a11.pdf>>. Acesso em: 8 out. 2019.

PINHEIRO, C. H. da J. et al. Exercício físico previne alterações cardiometabólicas induzidas pelo uso crônico de glicocorticóides. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n. 4, p. 400–408, out. 2009.

QI, D. et al. Single-Dose Dexamethasone Induces Whole-Body Insulin Resistance and Alters Both Cardiac Fatty Acid and Carbohydrate Metabolism. **Diabetes**, v. 53, n. 7, p. 1790–1797, jul. 2004.

RAFACHO, A. et al. Functional Alterations in Endocrine Pancreas of Rats with Different Degrees of Dexamethasone-Induced Insulin Resistance. **Pancreas**, v. 36, n. 3, p. 284–293, abr. 2008.

RAFACHO, A. et al. Glucocorticoid Treatment and Endocrine Pancreas Function: Implications for Glucose Homeostasis, Insulin Resistance and Diabetes. **Journal of Endocrinology**, v. 223, n. 3, p. R49–R62, dez. 2014.

RAJENDRAN, P. et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases. **International Journal of Biological Sciences**, v. 9, n. 10, p. 1057–1069, 2013.

RAMIRES, E. K. N. M. et al. Prevalência e Fatores Associados com a Síndrome Metabólica na População Adulta Brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde - 2013. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 110, n. 5, p. 455–466, maio 2018.

RATTMANN, Y.D. **Mecanismos endoteliais envolvidos nos efeitos vasculares da dicksonia sellowiana** (presl.) hook. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, Curitiba: 2009. 125. Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Curitiba: 2009.

RHEE, M. S. et al. Dexamethasone Treatment Causes Resistance to Insulin-Stimulated Cellular Potassium Uptake in the Rat. **American Journal of Physiology. Cell Physiology**, v. 287, n. 5, p. C1229–1237, nov. 2004.

RIEBE, D. et al. Updating ACSM's Recommendations for Exercise Preparticipation Health Screening. v. 47, n. 11, p. 2473–2479, 2015.

RUZZIN, J.; WAGMAN, A. S.; JENSEN, J. Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance in Skeletal Muscles: Defects in Insulin Signalling and the Effects of a Selective Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibitor. **Diabetologia**, v. 48, n. 10, p. 2119–2130, out. 2005.

SAKLAYEN, M. G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. **Current Hypertension Reports**, v. 20, n. 2, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5866840/>>. Acesso em: 7 jan. 2020.

SCHÄFER, S. C. et al. Dexamethasone Suppresses ENOS and CAT-1 and Induces Oxidative Stress in Mouse Resistance Arterioles. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 288, n. 1, p. H436-444, jan. 2005.

SIASOS, G. et al. Acute Effects of Different Types of Aerobic Exercise on Endothelial Function and Arterial Stiffness. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 23, n. 14, p. 1565–1572, 1 set. 2016.

STANKEVICIUS, E. et al. [Role of nitric oxide and other endothelium-derived factors]. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 39, n. 4, p. 333–341, 2003.

TABRIZCHI, R. Corticosteroids and Endothelial Dysfunction. **Vascular Health and Risk Management**, v. 1, n. 4, p. 261–262, dez. 2005.

TAMAKI, T.; UCHIYAMA, S.; NAKANO, S. A Weight-Lifting Exercise Model for Inducing Hypertrophy in the Hindlimb Muscles of Rats. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 24, n. 8, p. 881–886, ago. 1992.

TIMMERMANS, S.; SOUFFRIAU, J.; LIBERT, C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 1545, 4 jul. 2019.

ULLIAN, M. E. The Role of Corticosteroids in the Regulation of Vascular Tone. **Cardiovascular Research**, v. 41, n. 1, p. 55–64, 1 jan. 1999.

VEGIOPOULOS, A.; HERZIG, S. Glucocorticoids, Metabolism and Metabolic Diseases. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 275, n. 1–2, p. 43–61, set. 2007.

VERHOEVEN, F. et al. Glucocorticoids and endothelial function in inflammatory diseases: focus on rheumatoid arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, v. 18, n. 1, p. 258, 5 nov. 2016.

WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. **Nutrition & Metabolism**, v. 2, p. 3, 2 fev. 2005.

WARBURTON, D. E. R.; BREDIN, S. S. D. Health Benefits of Physical Activity: A Systematic Review of Current Systematic Reviews. **Current Opinion in Cardiology**, v. 32, n. 5, p. 541–556, set. 2017.

WAY, K. L. et al. The Effect of Exercise on Vascular Function and Stiffness in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Current Diabetes Reviews**, v. 12, n. 4, p. 369–383, 2016.

WESTCOTT, W. L. Resistance Training Is Medicine: Effects of Strength Training on Health. v. 11, n. 4, p. 8, 2012.

WHYTE, J. J.; LAUGHLIN, M. H. The effects of acute and chronic exercise on the vasculature. **Acta physiologica (Oxford, England)**, v. 199, n. 4, p. 441–450, ago. 2010.

WINZER, E. B.; WOITEK, F.; LINKE, A. Physical Activity in the Prevention and Treatment of Coronary Artery Disease. **Journal of the American Heart Association**, v. 7, n. 4, 20 fev. 2018. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.007725>>. Acesso em: 30 set. 2019.

WOODMAN, C. R. et al. Importance of mechanical signals in promoting exercise-induced improvements in vasomotor function of aged skeletal muscle resistance arteries. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 315, n. 3, p. H602–H609, 15 jun. 2018.

YADAV, A. et al. Effect of Glucocorticoids on Serum Lipid Profile and Endothelial Function and Arterial Wall Mechanics. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 80, n. 12, p. 1007–1014, dez. 2013.

YANG, S.; ZHANG, L. Glucocorticoids and Vascular Reactivity. **Current Vascular Pharmacology**, v. 2, n. 1, p. 1–12, 1 jan. 2004.

YOSHIZAWA, M. et al. Effect of 12 Weeks of Moderate-Intensity Resistance Training on Arterial Stiffness: A Randomised Controlled Trial in Women Aged 32-59 Years. **British Journal of Sports Medicine**, v. 43, n. 8, p. 615–618, 1 ago. 2009.

ZECCHIN, H. G. et al. Defective Insulin and Acetylcholine Induction of Endothelial Cell-Nitric Oxide Synthase through Insulin Receptor Substrate/Akt Signaling Pathway in Aorta of Obese Rats. **Diabetes**, v. 56, n. 4, p. 1014–1024, abr. 2007.

ZHENG, C.; LIU, Z. Vascular Function, Insulin Action, and Exercise: An Intricate Interplay. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 26, n. 6, p. 297–304, jun. 2015.

ZOU, J. et al. Resistance Training Improves Hyperglycemia and Dyslipidemia, Highly Prevalent among Nonelderly, Nondiabetic, Chronically Disabled Stroke Patients. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 96, n. 7, p. 1291–1296, jul. 2015.

ANEXO A



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
 PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
 COORDENAÇÃO DE PESQUISA
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM ANIMAIS (CEPA)

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Avaliação do efeito protetor do treinamento resistido sobre a disfunção vascular induzida pela resistência à insulina", registrada com o nº 75/2015, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Lucindo José Quintans Júnior que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da Universidade Federal de Sergipe, em reunião de 28/03/2016.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Início: 04/2016, Término :02/2019
Espécie/linhagem/raca	Rato heterogênico
Nº de animais	184
Peso/Idade	150-200g / 90 dias
Sexo	M
Origem	Biotério Setorial da fisiologia-UFS

Josemar SENA BATISTA

Prof. Dr. JOSEMAR SENA BATISTA
 Coordenador do CEPA/UFS

Cidade Universitária "Prof. Aloísio de Campos"
 Jardim Rosa Elze - São Cristóvão - SE
 49100-000
 Fones: 3212 6661/6606

ANEXO B – Artigo publicado na revista Free Radical Biology and Medicine (Fator de impacto: 5,65 e classificação do Qualis: A1).

Free Radical Biology and Medicine 152 (2020) 1–7



Contents lists available at ScienceDirect

Free Radical Biology and Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/freeradbiomed



NOX-dependent reactive oxygen species production underlies arrhythmias susceptibility in dexamethasone-treated rats



Fabricio Nunes Macedo^{a,b,1}, Diego Santos de Souza^{a,1}, João Eliakim dos Santos Araújo^a, Cácia Oliveira Dantas^a, Rodrigo Miguel-dos-Santos^{a,c}, Elizabete Silva-Filha^a, Thallita Kelly Rabelo^a, Robervan Vidal dos Santos^{a,b}, Rui Zhang^{d,e}, André Sales Barreto^{a,f}, Carla Maria Lins de Vasconcelos^a, Sandra Lauton-Santos^a, Márcio Roberto Viana dos Santos^a, Lucindo José Quintans-Júnior^a, Valter Joviniano Santana-Filho^{a,**}, Thássio Ricardo Ribeiro Mesquita^{a,d,*}

^a Department of Physiology, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Brazil

^b Estácio University of Sergipe, Aracaju, Brazil

^c Department of Circulation and Medical Imaging, St. Olav's Hospital, Norwegian University of Science and Technology (NTNU), Trondheim, Norway

^d Cedars-Sinai Medical Center, Smidt Heart Institute, Los Angeles, United States

^e Department of Cardiology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai, China

^f Department of Health Education, Federal University of Sergipe, Lagarto, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Dexamethasone
Hypertension
Autonomic nervous system
NADPH oxidase
Arrhythmia

ABSTRACT

Dexamethasone is the most clinically used glucocorticoid with an established role in the treatment of a wide spectrum of inflammatory-related diseases. While the therapeutic actions are well known, dexamethasone treatment causes a number of cardiovascular side effects, which are complex, frequent and, in some cases, clinically unnoticeable. Here, we investigated whether a therapeutic regimen of dexamethasone affects cardiac arrhythmogenesis, focusing on the contribution of Nox-derived reactive oxygen species (ROS). Male Wistar rats were treated with dexamethasone (2 mg/kg, i.p.) for 7 days. Afterward, hemodynamic measurements, autonomic modulation, left ventricular function, cardiac fibrosis, reactive oxygen species (ROS) generation, Nox protein expression, superoxide dismutase (SOD) and catalase activities, and arrhythmias incidence were evaluated. Here, we show that dexamethasone increases blood pressure, associated with enhanced cardiac and vascular sympathetic modulation. Moreover, a marked increase in the cardiac ROS generation was observed, whereas the enhanced SOD activity did not prevent the higher levels of lipid peroxidation in the dexamethasone group. On the other hand, increased cardiac Nox 4 expression and hydrogen peroxide decomposition rate was observed in dexamethasone-treated rats, while Nox 2 remained unchanged. Interestingly, although preserved ventricular contractility and β -adrenergic responsiveness, we found that dexamethasone-treated rats displayed greater interstitial and perivascular fibrosis than control. Surprisingly, despite the absence of arrhythmias at basal condition, we demonstrated, by *in vivo* and *ex vivo* approaches, that dexamethasone-treated rats are more susceptible to develop harmful forms of ventricular arrhythmias when challenged with pharmacological drugs or burst pacing-induced arrhythmias. Notably, concomitant treatment with apocynin, an inhibitor of NADPH oxidase, prevented these ectopic ventricular events. Together, our results reveal that hearts become arrhythmogenic during dexamethasone treatment, uncovering the pivotal role of ROS-generating NADPH oxidases for arrhythmias vulnerability.

* Corresponding author. Department of Physiology, Federal University of Sergipe. Av. Marechal Rondon, S/N, Rosa Elze, 49.100-100, São Cristóvão, Sergipe, Brazil.

** Corresponding author.

E-mail addresses: vjsf@infonet.com.br (V.J. Santana-Filho), thassio.mesquita@gmail.com (T.R.R. Mesquita).

¹ These authors contributed equally.

<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.03.005>

Received 15 February 2020; Accepted 4 March 2020

Available online 05 March 2020

0891-5849/ © 2020 Published by Elsevier Inc.

ANEXO C – Artigo publicado na revista Plos One (Fator de impacto: 2,77 e classificação do Qualis: A1).

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Effects of high doses of glucocorticoids on insulin-mediated vasodilation in the mesenteric artery of rats

João Eliakim dos S. Araujo¹, Rodrigo Miguel-dos-Santos², Fabrício N. Macedo³, Patrícia S. Cunha¹, Milene Tavares Fontes⁴, Gilson Masahiro Murata⁵, Sandra Lauton-Santos², Valter J. Santana-Filho¹, Ana Mara de O. Silva¹, Angelo Roberto Antonioli¹, Rui Curi⁵, Julliyana de S. S. Quintans¹, Rosana de S. S. Barreto¹, Marcio R. V. Santos¹, Lucindo J. Quintans-Junior¹, André S. Barreto^{1*}



1 Laboratory of Cardiovascular Pharmacology, Department of Physiology, Federal University of Sergipe, Sao Cristovao, Sergipe, Brazil, **2** Laboratory of Cardiovascular Biology and Oxidative Stress, Department of Physiology, Federal University of Sergipe, Sao Cristovao, Sergipe, Brazil, **3** Faculdade Estacio de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil, **4** Vascular Physiology Laboratory, Department of Physiology and Biophysics, Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, Brazil, **5** Department of Physiology and Biophysics, Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

* asbfisio@hotmail.com

OPEN ACCESS

Citation: Araujo JEdS, Miguel-dos-Santos R, Macedo FN, Cunha PS, Fontes MT, Murata GM, et al. (2020) Effects of high doses of glucocorticoids on insulin-mediated vasodilation in the mesenteric artery of rats. PLoS ONE 15(3): e0230514. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230514>

Editor: Christopher Torrens, University of Southampton, UNITED KINGDOM

Received: September 10, 2019

Accepted: March 2, 2020

Published: March 18, 2020

Copyright: © 2020 Araujo et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

Funding: This study was financed in part by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil (CNPq), the Fundação de Apoio à Pesquisa e a Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe (Fapitec/SE) – Brasil, the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES – Finance Code 001), and the Financiadora de Estudos e

Abstract

Several pathological conditions predict the use of glucocorticoids for the management of the inflammatory response; however, chronic or high dose glucocorticoid treatment is associated with hyperglycemia, hyperlipidemia, and insulin resistance and can be considered a risk factor for cardiovascular disease. Therefore, we investigated the mechanisms involved in the vascular responsiveness and inflammatory profile of mesenteric arteries of rats treated with high doses of glucocorticoids. Wistar rats were divided into a control (CO) group and a dexamethasone (DEX) group, that received dexamethasone for 7 days (2mg/kg/day, i.p.). Blood samples were used to assess the lipid profile and insulin tolerance. Vascular reactivity to Phenylephrine (Phe) and insulin, and $O_2^{\cdot-}$ production were evaluated. The intracellular insulin signaling pathway PI3K/AKT/eNOS and MAPK/ET-1 were investigated. Regarding the vascular inflammatory profile, TNF- α , IL-6, IL-1 β and IL-18 were assessed. Dexamethasone-treated rats had decreased insulin tolerance test and endothelium-dependent vasodilation induced by insulin. eNOS inhibition caused vasoconstriction in the DEX group, which was abolished by the ET-A antagonist. Insulin-mediated relaxation in the DEX group was restored in the presence of the $O_2^{\cdot-}$ scavenger TIRON. Nevertheless, in the DEX group there was an increase in Phe-induced vasoconstriction. In addition, the intracellular insulin signaling pathway PI3K/AKT/eNOS was impaired, decreasing NO bioavailability. Regarding superoxide anion generation, there was an increase in the DEX group, and all measured proinflammatory cytokines were also augmented in the DEX group. In addition, the DEX-group presented an increase in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) and total cholesterol (TC) and reduced high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) levels. In summary, treatment with high doses of dexamethasone promoted changes in insulin-

ANEXO D – Artigo submetido publicado na revista Anais da Academia Brasileira de Ciências (Fator de impacto: 1,28 e classificação do Qualis: A2).



Resistance training prevents the reduction of insulin-mediated vasodilation in the mesenteric artery of dexamethasone-treated rats.

Journal:	<i>Anais da Academia Brasileira de Ciências</i>
Manuscript ID	AABC-2020-0316
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	05-Mar-2020
Complete List of Authors:	Araujo, Joao Eliakim; Universidade Federal de Sergipe, department of physiology Macedo, Fabrício; Estácio de Sergipe University Center Oliveira, Davi ; Universidade Federal de Sergipe, Department of Physiology de Britto, Raquel ; Universidade Federal de Sergipe, Sergipe University Hospital Quintans , Jullyana ; Universidade Federal de Sergipe, Department of Physiology Barreto , Rosana ; Universidade Federal de Sergipe, Department of Physiology Santos, Marcio Roberto ; Universidade Federal de Sergipe Quintans Júnior, Lucindo; Universidade Federal de Sergipe Barreto, André ; Universidade Federal de Sergipe
Keyword:	Glucocorticoid, Resistance training, Insulin, Nitric oxide, Vascular reactivity
Classifications:	Ciências da Saúde (Health Sciences)