



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE– UFS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO RESISTIDO DE ALTA
INTENSIDADE SOBRE A GLICEMIA E SENSIBILIDADE À
INSULINA EM RATOS COM RESISTÊNCIA À INSULINA

JOÃO ELIAKIM DOS SANTOS ARAUJO

São Cristóvão – SE

2015



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – UFS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO RESISTIDO DE ALTA
INTENSIDADE SOBRE A GLICEMIA E SENSIBILIDADE À
INSULINA EM RATOS COM RESISTÊNCIA À INSULINA

JOÃO ELIAKIM DOS SANTOS ARAUJO

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Educação Física da
Universidade Federal de Sergipe como
requisito para a obtenção do grau de
Mestre em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Anderson Carlos Marçal

São Cristóvão - SE

2015

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

A663e Araujo, João Eliakim dos Santos
Efeito agudo do exercício resistido de alta intensidade sobre a glicemia e sensibilidade à insulina em ratos com resistência à insulina / João Eliakim dos Santos ; orientador Anderson Carlos Marçal. – São Cristóvão, 2015.

73 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Universidade Federal de Sergipe, 2015.

1.Educação Física. 2. Exercício resistido. 3. Glicemia. 4. Resistência à insulina. I. Marçal, Anderson Carlos, orient. II. Título.

CDU: 796:612.349.8

JOÃO ELIAKIM DOS SANTOS ARAUJO

EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO RESISTIDO DE ALTA
INTENSIDADE SOBRE A GLICEMIA E SENSIBILIDADE À
INSULINA EM RATOS COM RESISTÊNCIA À INSULINA

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Educação Física da
Universidade Federal de Sergipe como
requisito para a obtenção do grau de
Mestre em Educação Física.

Aprovada em ____/____/____

1º Examinador: Prof. Dr. Roberto Jerônimo dos Santos Silva
Universidade Federal de Sergipe – DEF/UFS

2º Examinador: Prof^a. Dra. Cristiane Bani Corrêa
Universidade Federal de Sergipe – DMO/UFS

3º Examinador: Prof. Dr. Anderson Carlos Marçal
Universidade Federal de Sergipe – DMO/UFS

Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes.

Marthin Luther King

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por te me dado coragem, força e sabedoria e por te colocado pessoas tão especiais a meu lado, sem as quais certamente não teria dado conta.

A meus pais e minha avó Maria da Graça, 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.

A meus irmãos, Luciana, Abraão e Camila, e aos meus sobrinhos Gustavo, Júlia e João Lucas, pois, sempre se orgulharam de mim e confiaram em meu trabalho.

A Todos os meus amigos que sempre deram força, Elton e Thiago, Matheus Tourinho, Glauber Monteiro, Alfonso, por terem me ajudado de alguma forma sempre que foi preciso. Obrigado pela amizade!

A todos os meus amigos do laboratório que contribuíram com o desenvolvimento dessa pesquisa, Michel Nadson, Ítalo Moreira, Fabrício Macedo, Patrícia Cunha, Robervan Vidal, Vítor Ulisses, Milene, Tharciano, Marcelo, André Sales, Rafaela e também aos amigos que fiz no mestrado, Rodrigo, Patrícia. Fica a certeza de um vínculo científico, profissional e de amizade ao longo de nossas vidas;

Aos professores, Márcio Roberto Viana Santos, Antonio Cesar Cabral de Oliveira, Emerson Pardono, Cristiane Bani, Sandra Lauton. Obrigado pela oportunidade!

Ao meu professor e orientador Anderson Carlos Marçal, pela oportunidade, ensinamentos, dedicação, paciência e por ser um grande exemplo a ser seguido. Obrigado pela confiança.

Agradeço, também, a CAPES e FAPITEC pelo apoio financeiro e também à Universidade Federal de Sergipe por abrir as portas para que eu pudesse realizar este sonho que era a minha dissertação de mestrado. Proporcionaram-me mais que a busca de conhecimento técnico e científico.

ARAUJO J.E.S. EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO RESISTIDO DE ALTA INTENSIDADE SOBRE A GLICEMIA E SENSIBILIDADE À INSULINA EM RATOS COM RESISTÊNCIA À INSULINA. 2015. 73p. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão.

RESUMO

Introdução: O exercício físico resistido tem emergido como um importante tratamento para a melhora do metabolismo, desempenhando um papel essencial no aumento da sensibilidade à insulina, e, por conseguinte uma estratégia para prevenção e controle do diabetes mellitus do tipo 2. **Objetivo:** Avaliar os efeitos agudos do exercício resistido de alta intensidade sobre a glicemia e a sensibilidade à insulina em ratos com resistência à insulina. **Métodos:** Ratos foram distribuídos em 3 grupos: controle sedentário (CON), dexametasona sedentário (DS), dexametasona + exercício (DE). O protocolo de exercício resistido foi realizado no aparelho de agachamento, composto por cinco séries, 10 repetições, com intensidade de 70% de 1RM. Ao final do protocolo foi aferido o peso corporal a glicemia de jejum e também a glicemia antes e imediatamente após a finalização da sessão de exercício resistido. Além disso, foi realizado o teste de sensibilidade à insulina. **Resultados:** Os animais do grupo DS apresentaram resistência à insulina e redução da massa corporal em relação ao grupo CON. Após o grupo DE após a realização do exercício resistido agudo de alta intensidade (ERAI) a glicemia plasmática foi reduzida. Já no teste de sensibilidade à insulina, o grupo DS apresentou uma redução na sensibilidade à insulina em relação ao grupo CON, onde foi confirmado na área sob a curva, por outro lado, grupo DE conseguiu restaurar a sensibilidade à insulina e também apresentou área sob a curva menor quando comparado com o grupo DS, de maneira similar ao evidenciado pelo grupo CON. **Conclusão:** O exercício resistido agudo de alta intensidade reduziu a glicemia plasmática e promoveu melhora na sensibilidade à insulina em ratos com resistência à insulina induzidos por dexametasona.

Palavras chaves: Exercício resistido, glicemia, resistência à insulina.

ARAUJO J.E.S. ACUTE EFFECT OF HIGH INTENSITY EXERCISE RESISTANCE ON BLOOD GLUCOSE AND INSULIN SENSITIVITY IN RATS WITH INSULIN RESISTANCE. 2015. 73p. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju.

ABSTRACT

Introduction: The resistance exercise has emerged as an important treatment for the improvement of metabolism, plays a vital role in increasing insulin sensitivity, and therefore a strategy for prevention and control of diabetes mellitus type 2.

Objective: To evaluate the acute effects of resistance exercise high intensity on blood glucose and insulin sensitivity in insulin resistance in rats. **Methods:** Rats

were divided into 3 groups: sedentary control (CON), sedentary dexamethasone (DS), dexamethasone + exercise (DE). Resistance exercise protocol was performed in the squat machine, composed of five series, 10 repetitions with intensity of 70% of 1RM. At the end of the protocol was measured body weight and fasting blood glucose as well as blood glucose before and immediately after the completion of resistance exercise session. In addition, the insulin sensitivity test was carried out. **Results:** The animals DS and DE group were induced insulin

resistance reduced their body weight compared to the CON group. THE group who performed the high intensity acute resistance exercise (ERAI) reduced plasma glucose relative after its completion. Since the insulin sensitivity test, the DS group showed a decrease in insulin sensitivity compared to the CON group, which was confirmed in the area under the curve, on the other hand, the group was able to restore insulin sensitivity and also showed a similar smallest area under the curve relative to the DS group and similar to the CON group.

Conclusion: Acute resistance exercise high intensity reduced plasma glucose and promoted improvement in insulin sensitivity in rats with insulin resistance induced by dexamethasone.

Keywords: Resistance exercise, blood glucose, insulin resistance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Vias de sinalização da insulina.....	6
Figura 2: Via de sinalização da insulina no diabetes tipo 2.....	7
Figura 3: Sequência de atividades do protocolo de exercício resistido.....	17
Figura 4: Peso corporal ao final do experimento. Grupo controle (CON), sedentário tratado com dexametasona (DS) exercício tratado com dexametasona (DE).....	20
Figura 5: Glicemia de jejum ao final do experimento. Grupo controle (CON), sedentário tratado com dexametasona (DS) exercício tratado com dexametasona (DE).....	21
Figura 6: Glicemia condição inicial e após a sessão de exercício resistido ao final do experimento. Grupo controle (CON), sedentário tratado com dexametasona (DS) exercício tratado com dexametasona (DE).....	21
Figura 7: Teste de sensibilidade à insulina ao final do experimento. Grupo controle (CON), sedentário tratado com dexametasona (DS) exercício trata do com dexametasona(DE).....	22
Figura 8: Área sob a curva da glicemia durante o teste sensibilidade à insulina (TTI) ao final do experimento. Grupo controle (CON), sedentário tratado com dexametasona (DS) exercício trata do com dexametasona(DE).....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACSM- Colégio Americano de Medicina do Esporte

CON- Controle

DE- Dexametasona e exercício

DM- Diabetes mellitus

DM1- Diabetes mellitus tipo 1

DM2- Diabetes mellitus tipo 2

DS- Desametasona sedentário

EF- Exercício Físico

ER- Exercício resistido

ERAI- Exercício resistido de alta intensidade

GLUT- Transportador de glicose

IR- Receptor de insulina

IRS- Substrato de receptor de insulina

PI3K- Fosfatidilinositol 3-quinase

PDK1- Fosfoinosítídeo dependente de quinase

PKC- Proteína quinase C

SBD- Sociedade Brasileira de Diabetes

TRAI- Treinamento resistido de alta intensidade

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1. Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)	4
2.1.1. Categorização do indivíduo quanto à concentração plasmática de glicose	5
2.2. Via de sinalização da insulina	5
2.3. DM2 e via de sinalização da insulina	7
2.4. Dexametasona	9
2.5. Exercício Físico	10
2.6. Exercício físico e via de sinalização da insulina	12
2.6.1. Efeito crônico do treinamento físico	12
2.6.2. Efeito agudo do exercício físico	13
3. OBJETIVOS	15
3.1. Objetivo Geral	15
3.2. Objetivos Específicos	15
4. MATERIAL E MÉTODOS	16
4.1. População e Amostra	16
4.2.1. Categorização dos grupos de estudo	16
4.3. Instrumentos e Material	17
4.3.1. Protocolos de exercício resistido	17
4.3.2. Protocolo experimental de resistência à insulina	18
4.4. Procedimentos para Coleta de Dados	18
4.4.1. Monitoramento da massa corporal	18
4.4.2. Glicemia	18
4.4.3. Avaliação da sensibilidade à insulina	19
4.5. Análises dos Dados	19
5. RESULTADOS	20
5.1. Peso corporal	20
5.2. Glicemia	21
5.3. Teste de sensibilidade à insulina	22
6. DISCUSSÃO	24

7. CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	288
ANEXO A	377
ANEXO B	388
ANEXO C	399
ANEXO D	577
ANEXO E	655

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) o diabetes do tipo 2 (DM2) e as suas complicações causa 4 milhões de mortes por ano o que representa 9% da mortalidade mundial, influenciando de forma direta na redução da expectativa e qualidade de vida (1). Diante deste quadro, tem notado-se um aumento nos custos referentes ao tratamento da doença pelo Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS), cerca de 4 bilhões de dólares por ano são destinados para o tratamento do DM, o que representa mais de dois mil dólares/paciente de despesa ambulatorial (2). Desse modo, no intuito de se prevenir o DM2, ações com enfoque na modificação do estilo de vida devem ser implementadas pelos serviços de saúde em nível nacional e internacional. Isso porque, na maioria das vezes os pacientes com DM2 não necessitam de insulina exógena, sendo possível o controle da doença com fármacos, dieta e/ou exercício físico (2–5).

Dentre estas recomendações, mudança no comportamento alimentar que priorize o consumo de alimentos saudáveis e adoção de práticas regulares de exercício físico tem sido importantes ferramentas não farmacológicas que contribuem para a redução dos efeitos do DM2 sobre o organismo, por reduzirem a incidência da doença, caracterizando-se como medidas preventivas, sobretudo, em indivíduos de alto risco. Além disso, o exercício físico acaba sendo uma prática importante para o tratamento da hiperglicemia que está associado com a resistência à insulina (3,6–8).

E segundo as organizações que orientam e prescreve o exercício físico como American College of Sports Medicine (ACSM) e a American Diabetes Association (ADA) recomendam que o exercício seja realizado diariamente acumulando 150 minutos de exercício de moderada intensidade ou 75 minutos de exercício de alta intensidade por semana e também devem se incluídos exercícios resistidos pelo menos 2-3 vezes por semana em moderada ou alta intensidade. No entanto essas organizações recomendam que o EF seja realizado preferencialmente em uma intensidade moderada por serem mais seguros e trazerem menos riscos para o individuo e com a possibilidade de aumento da intensidade para beneficio adicional no controle da glicemia (4).

Entretanto, nos últimos anos os estudos procuraram utilizar o exercício físico de alta intensidade e de característica aeróbica por promover melhores benefícios no controle da glicemia em relação ao de moderada intensidade em indivíduos com resistência à insulina e DM2. Diante disso, os estudos têm demonstrado respostas agudas benéficas como aumento captação de glicose e sensibilidade da insulina, e também aumento da atividade e expressão protéica do receptor para insulina (IR), substratos de receptores de insulina (IRS-1, IRS-2), da proteína quinase B (também conhecida como Akt), que são moléculas intracelulares importantes proteína chave envolvida na translocação de vesículas para a membrana plasmática que culminam com a captação de glicose (6,9,10). E com a prática regular do exercício do exercício aeróbico essas modificações citadas anteriormente podem permanecer contribuindo para o tratamento e controle do DM2.

Por outro lado, tem sido demonstrado que exercício resistido de alta intensidade (ERAI) vem emergindo como uma forma de tratamento para indivíduos com resistência à insulina e DM2, visto que, pesquisas têm demonstrado que esse tipo de exercício promove respostas semelhantes ao exercício aeróbico no controle da glicemia e melhora na sensibilidade à insulina no músculo esquelético (Van Dijk et al 2011). Além disso, o treinamento resistido também aumenta a atividade e expressão moléculas intracelular da sinalização da insulina (IR/IRS/PI3K/Akt/GLUT4) (11–13). Esses resultados mostram que o ERAI pode promover efeitos terapêuticos importantes no controle da glicemia e na redução da resistência à insulina e DM2 promovendo uma melhor resposta ao de intensidade moderada e semelhante ao exercício aeróbico.

Apesar dos avanços em descobrir os efeitos do ERAI no tratamento e controle da resistência à insulina e DM2, diversas questões quanto a prática do ERAI sobre o controle da glicemia nesses em indivíduos ainda precisam ser esclarecidas a fim de se buscar o melhor tratamento através de uma forma segura, ajudando desta maneira na redução da prevalência, melhora da qualidade de vida das pessoas, uma vez que, o diabetes do tipo 2 (DM2) corresponde a mais de 90% de todos os casos de diabetes no mundo, sendo considerada como

uma das principais ameaças à saúde pública, tendo um crescimento exacerbado da prevalência de DM2 ao redor do planeta (2,14).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

O Diabetes mellitus (DM) é uma doença endócrina, que tem como características aumento da glicemia de jejum (hiperglicemia). Essas alterações são devido a uma redução na sensibilidade à insulina em seus tecidos alvos e/ou também por uma diminuição da secreção de insulina. Esta patologia compromete atualmente mais de 173 milhões de pessoas no mundo, e tendo como projeção chegar a mais de 300 milhões no ano de 2030 (2). De acordo com SBD, existem 4 tipos de diabetes: tipo 1 ou insulino-dependente (DM1); tipo 2 ou não insulino-dependente; gestacional; e secundário a outras patologias. Todavia, o DM2 é a patologia mais comum do sistema endócrino no homem (2).

O DM tipo 2 está rapidamente emergindo como um dos os maiores desafios da saúde mundial do século 21, uma vez que, representa mais 90% dos casos diagnosticados e ocorre em indivíduos de meia-idade (2). O principal fator para a instalação do DM2 é a resistência à insulina e obesidade, ambos estimulam o pâncreas a secretar altas concentrações de insulina para diminuir o acúmulo de glicose sangue, no entanto, os tecidos-alvos não conseguem responder de forma adequada à insulina, permitindo que o acúmulo de glicose sanguínea pós-prandial permaneça elevada (15). Esta secreção excessiva de insulina pelo pâncreas acarreta uma exaustão das células β , como consequência, culminam com a morte celular e diminuição da produção de insulina, fazendo com que o indivíduo apresente a necessidade de receber insulina exógena e/ou medicamentos para aumentar a sensibilidade à insulina. Esta patologia também induz várias outras complicações, tais como a doença isquêmica do coração, acidente vascular cerebral, neuropatia, retinopatia, e nefropatia, disfunção endotelial e anormalidades no metabolismo de lipídeos (excesso de ácidos graxos livres circulantes no sangue) (16,17).

Clinicamente, o termo "resistência à insulina" implica que concentrações mais elevadas do que o normal de insulina são necessárias para manter a glicemia em níveis normais como foi citado anteriormente. Essas complicações no receptor de insulina geram uma incapacidade desse hormônio em exercer as

suas funções de maneira adequada, impedindo o desencadeamento de respostas enzimáticas na via da insulina, comprometendo a captação de glicose (16,18). Diante disso, o entendimento dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na ação da insulina nos tecidos alvos é importante, uma vez que, nessa patologia a principal via de sinalização está comprometida, sendo um desafio para as ciências médicas a busca de estratégias farmacológicas e não farmacológicas para a melhora da ação da insulina.

2.1.1. Categorização do indivíduo quanto à concentração plasmática de glicose

Quadro 1 - Diagnóstico de diabetes mellitus ou risco de diabetes de acordo com a valores da glicose plasmática ((mg/dl), (mmol/l) ou %).

Categoria	Jejum	Pós-prandial	HbA1C
Normal	< 100 (mg/dl)	100-139 (mg/dl)	5,6%
Glicose alterada	100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)	140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l)	5,7-6,4%
Diabetes	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (11,0 mmol/l)	≥ 6,5%

Adaptado (ADA - Associação Americana de Diabetes, 2010)

2.2. Via de sinalização da insulina

A insulina é um hormônio essencial para a homeostase da glicemia, diferenciação e crescimento celular. Esse hormônio é secretada pelas células β localizadas nas ilhotas pancreáticas, em condições fisiológicas, a sua secreção é aumentada após a realização de refeições, em resposta ao aumento da concentração plasmática de glicose, aminoácidos e de ácidos graxos livres. Este aumento da produção de insulina acaba gerando efeitos metabólicos imediatos como, aumento da síntese de proteínas, ácidos graxos e glicogênio, bem como diminuição da produção hepática de glicose, lipólise e proteólise na musculatura esquelética, lisa e cardíaca, e também no tecido adiposo (6,10).

A ação da insulina em tecidos alvos é iniciado através da interação com o seu receptor específico de membrana, o receptor de insulina (IR), uma glicoproteína de membrana heterotetramérica constituída de duas subunidades α , situado na parte externa da membrana e duas subunidades β uma proteína transmembrana e com atividade tirosina quinase, que são ligadas por pontes

dissulfeto (10,18,19). A insulina quando interage com a subunidade α do IR, inibe a sua ação, possibilitando a ativação da subunidade β , necessária para a amplificação da atividade quinase. Além disso, a subunidade β tem a capacidade de se autofosforilar, facilitando a interação entre o IR e substratos intracelulares, por meio da fosforilação de vários sítios de ligações, localizados na face citoplasmática, desencadeando assim, respostas mitogênicas e metabólicas que são as principais ações da insulina (Figura 1) (6).

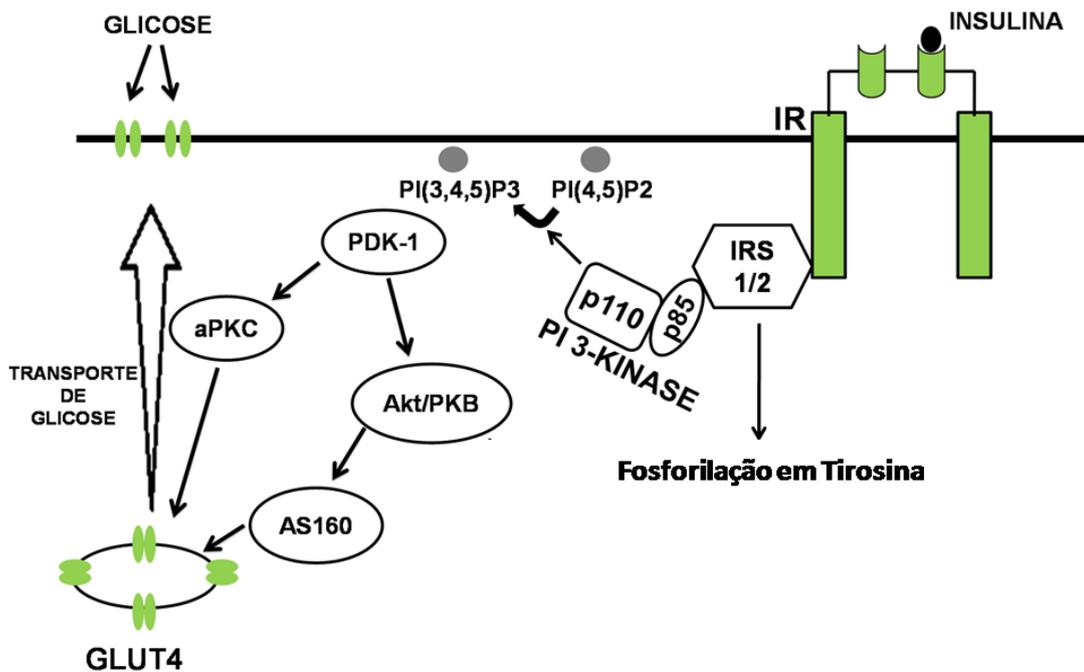


Figura 1 - Vias de sinalização da insulina.

Após a ativação do IR substratos protéicos conhecidos como substratos de receptores de insulina (IRS), que são proteínas localizadas na face citoplasmática da célula são fosforilados em tirosina. Atualmente foram descritas 4 isoformas (IRS - 1, 2, 3 e 4) sendo que o IRS1 e IRS2 são as proteínas mais importantes e atuantes no tecido muscular e adiposo, contribuindo na manutenção do controle glicêmico por possuírem um papel importante no metabolismo da glicose. A fosforilação em tirosina dos IRS1/2 gera sítios de reconhecimento, que vão se associar com a fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) uma enzima com efeitos

intermediário na via de sinalização da insulina. Além disso, a PI3K possui dois sítios de ligação composto por uma subunidade catalítica (p110) e uma subunidade regulatória (p85).

A interação entre o IRS1/2 com os sítios de ligação da PI3K, para catalisar a fosforilação do fosfatidilinositol-3,4-difosfato (PIP2) em fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3) é passo essencial na regulação de eventos intracelulares importantes como: da mitogênese, diferenciação celular e transporte de glicose para o interior da célula, através da translocação de GLUT-4 para a membrana do músculo esquelético, estimulado pela insulina (18,19). Além do mais, este evento cursa com a ativação da fosfoinositídeo dependente de quinase 1 (PDK1), que por sua vez, promove a fosforilação da proteína Akt (também conhecida como PKB) e da proteínas quinase atípicas C (aPKC), que são proteínas que participam e regulam o transporte de glicose dependente de insulina, através da translocação do transportador de glicose (GLUT4) (18,19). Diante disso, fica claro a importância da insulina na homeostase metabólica da glicose em diferentes tecidos e principalmente na musculatura esquelética.

2.3. DM2 e via de sinalização da insulina

A diminuição da ação da insulina no seu receptor contribui para o desenvolvimento da resistência à insulina e do DM2, podendo ser causada pelo aumento de ácidos graxos livres e citocinas inflamatórias, fatores que estão associados ao aparecimento desta doença (20,21). Os mecanismos para o desenvolvimento da resistência à insulina são caracterizados por alterações em certas etapas na sinalização da insulina, caracterizado pela redução na expressão e/ou atividade quinase do receptor IR, que além de ser fosforilado em tirosina, também pode se fosforilado em serina, diminuindo a capacidade do receptor em desencadear a suas principais ações (18). Além disso, a redução da ação do IR contribui na diminuição da fosforilação dos IRS-1 e IRS-2 que possuem um papel importante no controle da glicemia, essas adversidades podem levar ao desenvolvimento da resistência a insulina e/ou DM2 (18,20), como pode ser observado na Figura 2.

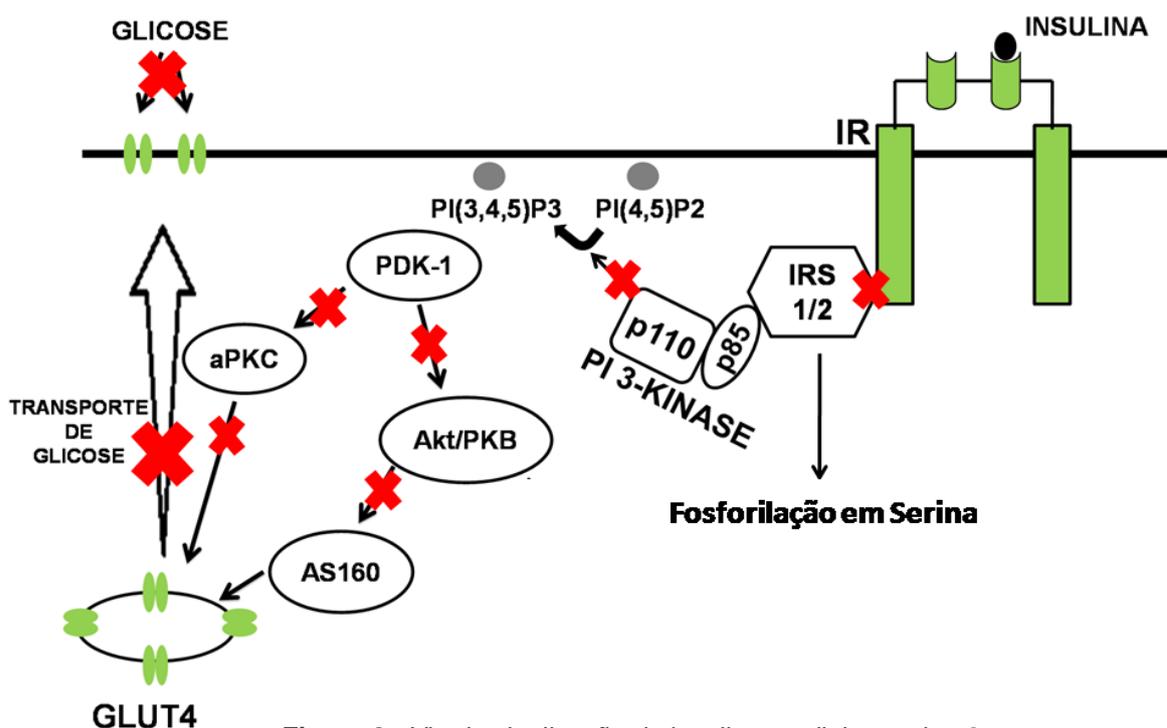


Figura 2 - Via de sinalização da insulina no diabetes tipo 2.

A diminuição da atividade do IR e dos IRS1/2, acaba reduzindo a atividade da PI3K que é uma enzima de grande importância no transporte de glicose. Isso porque, a associação entre IRS e PI3K é atenuada, influenciando na modulação da translocação de transportadores de glicose para a superfície da membrana plasmática em tecidos insulino-dependentes, como tecido adiposo e músculo esquelético levando a uma hiperglicemia (18,20). Atualmente, a PI3K é vista como essencial para o transporte de glicose, uma vez que, ela atua na ativação de proteínas imprescindíveis no controle da glicemia que são a Akt e a PKC (6,18). Tem sido observado que essas proteínas têm as suas atividades reduzidas na resistência à insulina e DM2 prejudicando a translocação do GLUT-4, e como resultado, uma captação de glicose reduzida na condição basal gerando uma situação de hiperglicemia, Figura 2 (22–25).

Portanto, o entendimento dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na ação da insulina e na resistência a esse hormônio ainda é um relevante desafio para as ciências médicas, assim como estratégias farmacológicas e não farmacológicas para a melhora da ação da insulina. Desta forma, o exercício físico tem emergido como uma importante estratégia não farmacológica para tratamento e melhora do metabolismo glicêmico,

desempenhando um papel essencial no aumento da sensibilidade à insulina, e, por conseguinte uma estratégia para prevenção e controle do DM2.

2.4. Dexametasona

A dexametasona (DEX) é um glicocorticóide sintético e pertence à classe dos corticosteroides que nos últimos anos, vem sendo bastante utilizada na forma de remédios (antibióticos, anti-inflamatórios e antialérgico) que promovem significativas alterações na resposta imune linfocitária, representada pela ação antiinflamatória e imunossupressora, podendo prevenir ou suprimir processos infecciosos, alérgicos e inflamatórios (26).

No entanto, o uso crônico de dexametasona causa um aumento de aminoácidos e glicerol (proveniente da quebra de ácidos graxos livres), através do processo de proteólise e lipólise, respectivamente. O aumento dos aminoácidos e do glicerol contribui para o aumento da taxa da gliconeogênese hepática (formação de uma molécula de glicose, por meio de outros substratos energéticos), essas alterações causam elevação excessiva da glicose sanguínea, acarretando uma produção exacerbada de insulina (26). Desta forma, o uso crônico de dexametasona induz hiperglicemia associada a hiperinsulinemia (26,27).

Adicionalmente, o tratamento com glicocorticóides também pode resultar na resistência à insulina devido a várias alterações em mecanismos intracelulares, como diminuição da atividade quinase do receptor de insulina e da fosforilação do IRS-1 e 2, da atividade da PI 3-quinase e diminuição da translocação de vesículas que contém transportadores de glicose (GLUTs) (27,28). Além do mais, a insulina é o hormônio responsável por promover uma cascata de eventos que promove a entrada da glicose na célula. Se acontecer alguma falha nesse mecanismo pode resultar em um quadro de resistência a insulina, e possivelmente, no desenvolvimento do DM2.

2.5. Exercício Físico

A prática de exercício físico (EF) contribui de forma significativa para a redução da probabilidade de desenvolver o risco de doenças crônicas degenerativas como hipertensão, obesidade e diabetes. Desta forma, possui um importante papel na prevenção e também no tratamento dessas doenças (29). Estudos demonstram que o EF promove benefícios como redução do peso corporal, atenuação da dislipidemia e da resistência à insulina (30,31). Diante destas evidências científicas, várias organizações como Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) tem apresentado a importância para a prescrição do EF, a fim de desenvolver um treinamento mais seguro para as diferentes populações, que sejam saudáveis e/ou em condições de doença, objetivando determinar a melhor modalidade de exercício físico que mais possa contribuir para melhora da saúde e manutenção da qualidade de vida (2,29).

O ACSM e o O'Donovan et al., (2010) recomendam que pessoas saudáveis com idade entre 18 e 65 anos pratiquem atividades aeróbias não inferiores à 150 minutos/semana, utilizando-se intensidade moderada e/ou por um período de 75 minutos/semana com intensidade vigorosa, ou até mesmo uma associação entre intensidade moderada e vigorosa. Atividades moderadas resultam no aumento da frequência cardíaca e respiratória, já as atividades de intensidade vigorosa caracterizam-se pela frequência cardíaca mais elevada e a respiração mais intensa (29,32). Além do mais, as organizações que prescrevem as atividades físicas recomendam sessões de atividade aeróbicas de pelo menos 10 minutos e, idealmente, devem ser realizada em cinco ou mais dias da semana, com a finalidade de promover benefício para a saúde em geral (29,32).

Em razão disso, estudos demonstram que a prática regular de exercícios físicos aeróbicos é uma intervenção de baixo custo e não farmacológica, que contribui na melhora da pressão arterial de repouso (33), aptidão cardiorrespiratória (34,35), redução do peso corporal (35) e melhora na sensibilidade à insulina e glicemia (36), desta forma, o exercício aeróbio acaba sendo um agente protetor no controle e na prevenção de diversas patologias, beneficiando a saúde e qualidade de vida.

A utilização de outro tipo de exercício vem crescendo nas últimas décadas, conhecido como exercício resistido (ER) ou treinamento de força, em que, um determinado segmento do corpo é deslocado em alguma direção contra alguma resistência externa. É evidenciado ainda nesta modalidade contrações voluntárias e intermitentes da musculatura esquelética, através de inúmeras combinações de duração, intensidade do exercício e/ou frequência da atividade, (37). Esta modalidade de exercício também contribui uma forma geral, em benefícios para o indivíduo, como o aumento de massa muscular (35,37), força (34,38), composição corporal (30,39) e adaptações cardiovasculares (40). Diante disso, nos últimos anos tem se dado uma considerável atenção para a prática do ER, pois foi verificado que 20 a 30 minutos de treinamento de força realizado de 2 ou mais dias por semana e com a realização de 8 a 10 exercícios, executando cerca de 8 a 12 repetições, proporcionando uma melhoria e/ou manutenção da saúde (29,32).

Além disso, há fortes evidências de que o ER realizado de forma regular contribui para o tratamento de algumas alterações metabólicas como diminuição dos lipídeos sanguíneos (30) e glicemia (41). Desta forma, os estudos nos últimos anos acerca dos benefícios do exercício resistido têm contribuído para a prevenção e melhor tratamento para os diferentes tipos de doença.

2.6. Exercício físico e via de sinalização da insulina

2.6.1. Efeito crônico do treinamento físico

O exercício realizado de forma regular leva a um aumento da sensibilidade à insulina, através de uma série de adaptações importantes sobre a via da insulina no músculo esquelético, como aumento na expressão e principalmente na fosforilação de moléculas de sinalização intracelular essenciais para o aumento da captação da glicose plasmática. Embora o nosso entendimento com relação a via de sinalização e regulação do metabolismo da glicose seja limitada, estudos destinados a observar os efeitos do treinamento em relação à via de sinalização de insulina estão surgindo a fim de buscar a melhor forma de prescrição de exercício para atuar na prevenção e tratamento do DM2.

Diante disso, diversos estudos procuraram investigar os efeitos do exercício sobre controle glicêmico no DM2, com o intuito de encontrar o melhor tipo de exercício para ser prescrito em pacientes com esta patologia. A maioria dos estudos utiliza o treinamento aeróbico de corrida (42–45) ou natação (46), mostrando que esse tipo de exercício é capaz de gerar adaptações importantes sobre a via de sinalização da insulina como: aumento da expressão e ativação da subunidade β do IR e de modular proteínas internas como os IRS (42,43,46–48). Além disso, o treinamento aeróbico aumenta também a expressão e/ou fosforilação de moléculas posteriores as que foram citadas anteriormente como a PI3K (6,49), Akt (9,45,48) que vão estimular a translocação de GLUT4 para a membrana plasmática permitindo uma maior disponibilidade de glicose para os tecidos alvos, auxiliando na restauração da sensibilidade à insulina. Esses benefícios podem perdurar por 24 ou até 48 horas após a última sessão de exercício contribuindo no controle da glicemia (6).

Por outro lado, algumas pesquisas têm investigado os efeitos do treinamento resistido, por que de acordo com a ACSM e ADA pode ser menos eficaz para manter o controle da glicemia (4), no entanto, alguns estudos evidenciaram resultados benéficos na manutenção da homeostase da glicose. As pesquisas realizadas com o treinamento resistido relatam que o mesmo é capaz de melhorar a glicemia após a sua realização (50,12,51). Além disso, Dunstan et

al (1998) utilizando treinamento resistido com 50-55% de uma repetição máxima (1RM) considerada moderada intensidade, evidenciaram redução da concentração plasmática de glicose. No entanto, o treinamento resistido de alta intensidade (TRAI) pode proporcionar melhor resposta no controle da glicemia do que o de moderada intensidade por promover maior aumento da massa muscular, colaborando desta forma, para uma maior captação e estocagem da glicose. Além disso, o TRAI também promove alterações benéficas sobre as moléculas intracelulares na via sinalização da insulina (IR/IRS/PI3K/Akt), estimulando a translocação de GLUT4 para a membrana plasmática, como consequência, resultam no aumento do transporte da glicose para os tecidos alvos e melhora na homeostase da glicemia plasmática.

Diante disso, fica claro que o treinamento aeróbio e/ou resistido contribui na melhora da sensibilidade à insulina, através da restauração da ação de moléculas intracelulares importantes na captação de glicose, visto que, efeitos o treinamento resistido parece ser similar ao do exercício aeróbio sobre o controle da glicemia, podendo o paciente com DM2 escolher um tipo de exercício ou até mesmo utilizar os dois aeróbio e resistido.

2.6.2. Efeito agudo do exercício físico

Tem sido demonstrado que exercício físico promove efeitos agudos benéficos na homeostase da glicose logo após a sua realização, por meio do aumento da captação da glicose para o interior das células musculares esqueléticas (52). Essa melhora no controle da glicemia resultante do exercício agudo pode ser devido a eventos intracelulares envolvidos no transporte da glicose como aumento da atividade do IR (7,8,53) e dos IRS-1 e IRS-2 (46), aumento da ligação do IRS-1/2 com a PI3K (54) e aumento atividade da enzima Akt (7,8,54,55), estas moléculas são importantes na melhora da sensibilidade à insulina contribuindo para o aumento do transporte e estocagem da glicose no músculo esquelético.

Esses efeitos imediatos do exercício físico sobre a via de sinalização da insulina promovem o aumento do transporte de GLUT-4 para a membrana, permitindo assim o aumento da captação da glicose. Desta forma, os estudos que

utilizaram única sessão de exercício aeróbio, mostraram elevação da expressão de GLUT-4 no músculo esquelético, tanto em animais quanto em humanos (56–58) e essas respostas podem também ser observadas em pacientes com DM2, sendo semelhante ao grupo saudável, demonstrando que o exercício físico aeróbio é de grande importância para a homeostase da glicose atuando na prevenção e no tratamento da resistência à insulina e/ou DM2 (57–59). Além disso, a captação da glicose pode permanecer aumentada após uma única sessão de exercício físico aeróbio por 24 a 48 horas de dependendo do tipo e da intensidade, contribuindo ainda mais no controle da glicemia (52,60).

Entretanto, a maioria dos estudos que observaram os efeitos agudos do exercício físico para o controle da glicemia tem utilizado o exercício de característica aeróbica como corrida ou natação, todavia o exercício físico resistido tem mostrado resposta agudas semelhantes ao aeróbico. Em um estudo por Van Dijk et al (2011) avaliaram os efeitos de uma única sessão de exercício resistido de alta intensidade a 75% de uma repetição máxima (1RM) e do exercício aeróbio de moderada intensidade a 50% da carga máxima de trabalho no cicloergômetro em indivíduos com resistência à insulina e DM2, evidenciaram que ambos apresentaram respostas similares na redução da concentração plasmática de glicose e na melhora da sensibilidade à insulina, contribuindo no controle da glicemia (61). No entanto, o mesmo não foi observado por Gordon et al (2012) que utilizaram cargas progressivas onde os indivíduos tiveram um comprometimento na sensibilidade à insulina. Diante disso, desenvolvimento de estudos experimentais a fim de investigar as alterações do efeito agudo do exercício resistido de alta intensidade (ERAI) sobre a resistência a insulina são essenciais para estabelecer um melhor tratamento e controle para a patologia, visto que, o ERAI pode induzir ajustes benéficos no controle da glicemia do que os de leve ou moderada intensidade.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

- Avaliar os efeitos agudos do exercício resistido de alta intensidade sobre o metabolismo glicêmico em animais com resistência à insulina induzidos por dexametasona.

3.2. Objetivos Específicos

- Avaliar o efeito agudo do ER sobre a glicemia em animais com resistência à insulina induzidos por dexametasona.

- Avaliar o efeito agudo do ER sobre a sensibilidade à insulina em animais com resistência à insulina induzidos por dexametasona.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. População e Amostra

Foram utilizados ratos da linhagem Wistar com três meses de vida e peso entre 300 e 350g provenientes do biotério Central da Universidade Federal de Sergipe. Foram transferidos ao biotério Setorial do Núcleo de Pesquisa em Sinalização Intracelular (NUPESIN/DMO/UFS). Os animais foram mantidos em gaiolas de polietileno (cinco animais por caixa), com água e alimentação "ad libitum", e em um ciclo de claro/escuro de 12 horas e temperatura na faixa de $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante todo o experimento. O protocolo experimental dessa pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Universidade Federal de Sergipe e sobre o protocolo 07/2013, seguindo a Declaração de Helsinki e os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (Cobea).

4.2.1. Categorização dos grupos de estudo

Os ratos foram divididos em 3 grupos compostos:

- 1) Controle (CON) - composto por 10 animais saudáveis e sedentários, que foram estimulados eletricamente e não executaram o exercício resistido.
- 2) Dexametasona Sedentário (DS) - composto por 10 animais tratados com dexametasona por sete dias consecutivos (4mg/kg de peso corporal - intraperitonealmente), que foram estimulados eletricamente e não foram submetidos ao exercício resistido.
- 3) Dexametasona + Exercício (DE) - composto por 10 animais tratados com dexametasona por sete dias consecutivos (4mg/kg de peso corporal - intraperitonealmente) e que realizaram o exercício resistido no oitavo dia através de estímulos elétricos.

4.3. Instrumentos e Material

4.3.1. Protocolos de exercício resistido

No oitavo após o protocolo de indução de resistência à insulina, os animais do grupo DE realizaram uma única sessão de ER no aparelho de agachamento segundo modelo de Tamaki (62) e com pequenas modificações (63). Os animais passaram por 3 dias de adaptação por 5min/dia sem carga de trabalho, para minimizar o estresse causado pela exposição dos animais ao exercício (64). O protocolo de exercício consistiu em 5 séries de 10 repetições, com intervalos de repouso de 60s que estão mais associados à hipertrofia muscular por causarem maiores estresses agudos e, como consequência disso, uma maior resposta hormonal (65), e intensidade de 70% da carga estabelecida através do teste de uma repetição máxima (1RM) realizado antes de 48 horas do teste de 1RM (66). Os animais do grupo CON e DS foram submetidos aos mesmos procedimentos do protocolo do treinamento que os animais do grupo DE, mas sem a realização do movimento de extensão e flexão das patas, visto que estes permaneciam suspensos na posição de repouso.



Figura 3 – Sequência de atividades do protocolo de exercício resistido.

Os parâmetros de estimulação elétrica foram realizados conforme descrito por Barauna et al., 2005. Os animais foram estimulados a executar as séries através da aplicação de estímulos elétricos (20 V, 0.3" de duração e 3" de intervalo) utilizando eletrodos auto-adesivos da marca (ValuTrobe, Modelo CF3200, Axelgaard, Fallbrook, CA, EUA), colocados na cauda e conectados a um eletroestimulador (BIOSET, Physiotonus four, Modelo 3050, Rio Claro, São Paulo). Foram utilizados estes parâmetros haja vista que não induzem alterações na concentração de catecolaminas plasmáticas nem modificações na

morfoarquitetura da medula adrenal, o que possibilita a aplicação de longa duração sem risco de alterações teciduais (67).

4.3.2. Protocolo experimental de resistência à insulina

No presente estudo, os animais dos grupos DS e DE foram tratados com dexametasona (Dex 4 mg/kg/dia i.p.) (Decadron®, Prodome, Brasil), durante 7 dias, e sempre no mesmo horário. Essa dose causa resistência à insulina em 7 dias (68).

4.4. Procedimentos para Coleta de Dados

4.4.1. Monitoramento da massa corporal

A massa corporal dos animais de todos os grupos foi acompanhada diariamente, onde foi utilizada uma balança de precisão da marca (Bioprecisa, Modelo Bs 3000A), sendo que, a primeira determinação dos Grupos DS e DE foi realizada antes da primeira dose de DEX. O mesmo foi adotado com os animais controle.

4.4.2. Glicemia

No dia seguinte, após os sete dias de tratamento com dexametasona, foi aferida a glicemia de jejum de 12 horas sem a realização do exercício resistido, para aferir a glicemia foi utilizado fitas reagentes (ACCU-CHEK Advantage II, Roche, São Paulo/SP, Brasil). Em outro grupo de animais, foi aferida a glicemia antes e imediatamente após a realização de uma única sessão de exercício resistido. O sangue foi obtido por punção caudal, utilizando o glicosímetro (ACCU-CHEK Advantage II, Roche, São Paulo/SP, Brasil).

4.4.3. Avaliação da sensibilidade à insulina

No oitavo dia, após a indução da resistência à insulina, foi realizado o teste de sensibilidade à insulina. Os animais permaneceram sob restrição alimentar de 6 horas, foram submetidos a pulsão caudal dos animais pertencentes aos grupo CON, DS e DE. Considerada a primeira coleta de sangue que representa o tempo zero, utilizando fitas reagentes (ACCU-CHEK Advantage II, Roche, São Paulo/SP, Brasil) e o glicosímetro (ACCU-CHEK Advantage II, Roche, São Paulo/SP, Brasil), de acordo com as especificações do fabricante. Após isso, os animais receberam 0,75UI/kg de insulina humana regular (Humulin R – 100U/ml, Celiofarm) intraperitoneal, e as amostras de sangue foram coletadas através da extremidade da cauda dos animais nos tempos 30, 60 e 120 minutos para determinação da glicose.

4.5. Análises dos Dados

A avaliação estatística foi realizada pelo teste “t” de Student pareado para analisar a glicemia antes e após o exercício e eletroestimulação. Além disso, foi utilizado o teste ANOVA de uma via (One way) para a glicemia de jejum e a área sob a curva. Já para a massa corporal e teste de sensibilidade à insulina foi utilizado a de duas vias (Two way), para ambos os testes foi realizado um pós-teste de Bonferroni. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Para todos estes procedimentos foi utilizado o programa estatísticos GraphPad Prism versão 5.00 (GraphPad software, San Diego, CA, E.U.A.).

5. RESULTADOS

5.1. Massa corporal

A massa corporal dos animais no início do estudo foi similar em todos os grupos. No entanto, a massa corporal no segundo dia de tratamento foi reduzida significativamente após a indução da resistência à insulina com DEXA em relação ao CON, essa redução no peso permaneceu até o último dia de tratamento (Figura 4).

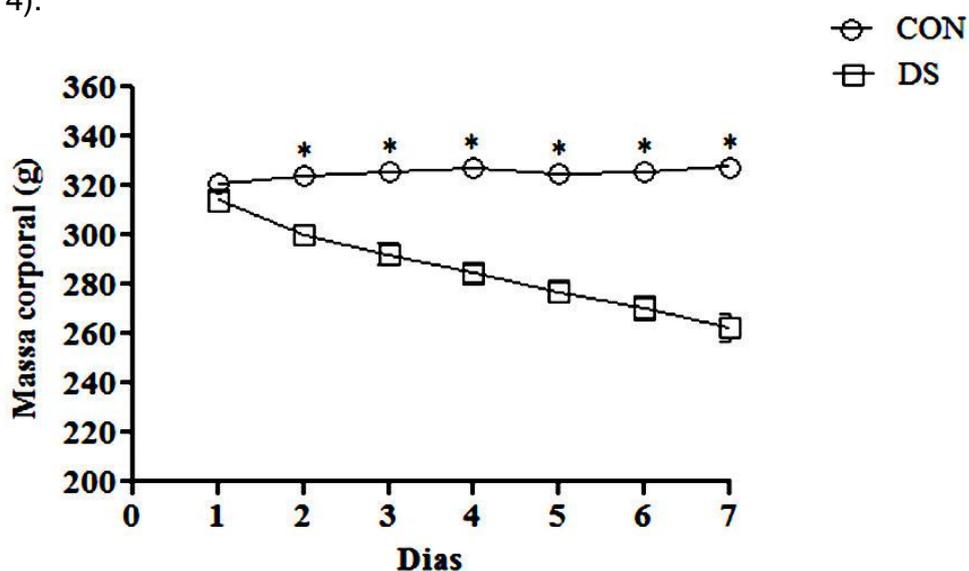


Figura 4 - Efeito da indução da resistência à insulina induzido com dexametasona na massa corporal ao final do experimento. Grupo controle (CON), grupo sedentário tratado com dexametasona (DS). * $p < 0,05$ comparado ao grupo DS. As diferenças estatísticas entre as médias foram determinadas pelo ANOVA de duas-vias seguido do pós-teste de Bonferroni (inter-grupo).

5.2. Glicemia

A glicemia de jejum de 12 horas, após os sete dias de tratamento estão ilustradas na Figura 5. Ao final do estudo, os grupos CON (88 ± 2.33), DS (86.4 ± 3.86) não apresentaram diferença significativa após sete dias de tratamento na glicemia de jejum (Figura 5).

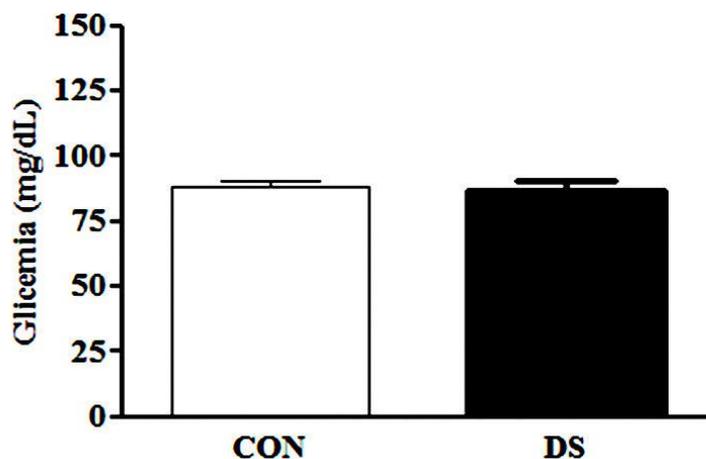


Figura 5 - Efeito da indução da resistência à insulina na glicemia de jejum de ratos no oitavo dia após a indução. Grupo controle (CON), grupo sedentário tratado com dexametasona (DS). Para a análise estatísticas Foi utilizado a ANOVA de uma-via seguido do pós-teste de Bonferroni (inter-grupo).

Além disso, a glicemia não foi alterada no grupo CON e DS após a eletroestimulação, Entretanto, após uma única sessão de exercício resistido os animais do grupo DE tiveram uma redução de 23% na glicemia. Os resultados estão mostrados na Figura 6. Estes resultados confirmam que os efeitos agudos observados no presente estudo são diretamente relacionados ao exercício resistido.

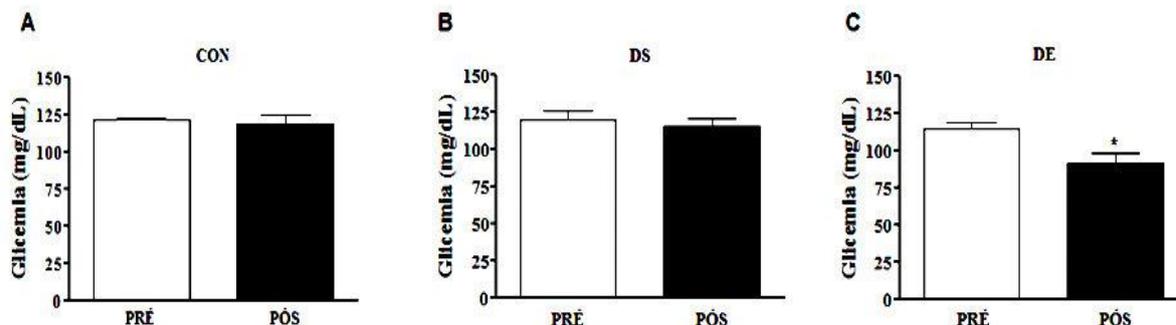


Figura 6 – Efeito da indução da resistência à insulina sobre a glicemia antes e após a sessão de exercício resistido ao final do experimento. Grupo controle (CON), grupo sedentário tratado com dexametasona (DS); grupo tratado com dexametasona (DE). A figura 6A representa o grupo CON, a figura 6B representa o grupo DS e a figura 6C representa o grupo DE. As diferenças estatísticas entre as médias foram determinadas pelo teste t de student não pareado.

5.3. Teste de sensibilidade à insulina

O tratamento com dexametasona alterou a sensibilidade à insulina. Verificou-se no grupo DS uma maior glicemia no tempo 30, 60 e 120 ($p < 0,05$) quando comparado ao grupo CON, o que representa uma menor sensibilidade à insulina. Já, o grupo DE que também foram tratados com DEX apresentaram uma resposta glicêmica semelhante à do grupo CON no tempo 30, 60 e 120, o que representa um aumento a sensibilidade à insulina ($p < 0,05$). Os dados do teste de sensibilidade à insulina estão mostrados na Figura 7.

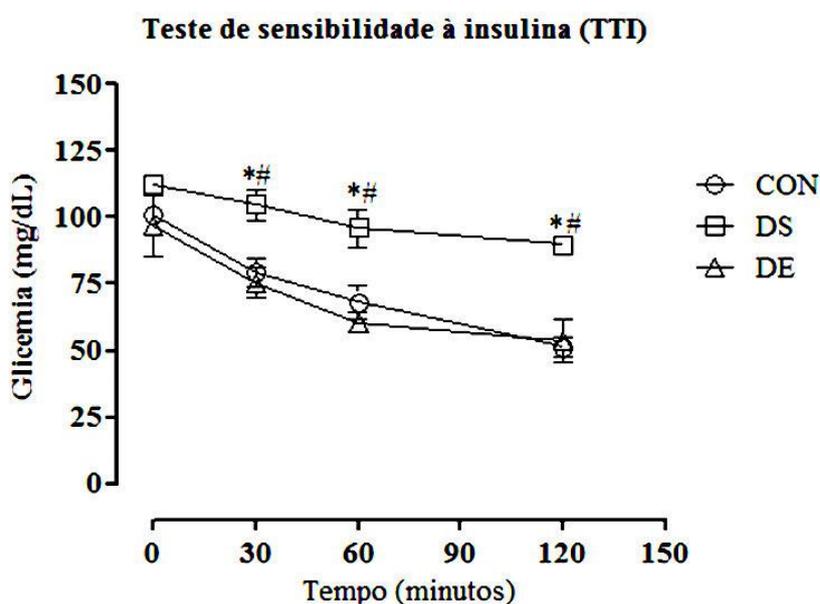


Figura 7 - Teste de sensibilidade à insulina do grupo controle (CON), sedentário tratado com dexametasona (DS) e tratado com dexametasona submetidos ao exercício resistido agudo (DE). Os valores foram expressos pelas médias (\pm Erro padrão). Foi utilizado o teste de duas vias ANOVA seguido do pós-teste de Bonferroni. * $p < 0,05$ representa a comparação das médias do grupo CON com o DS. # $p < 0,05$ representa a comparação das médias do grupo DE com o DS.

Além disso, a área sob a curva da glicemia nos teste de sensibilidade à insulina (TTI) mostrou-se superior 22% no grupo DS quando comparado ao grupo CON ($p < 0,05$). Além disso, quando comparamos os resultados do grupo DS com o os obtidos com o grupo DE (que realizaram única sessão de exercício resistido) houve uma redução de 31%, como evidenciado na Figura 8.

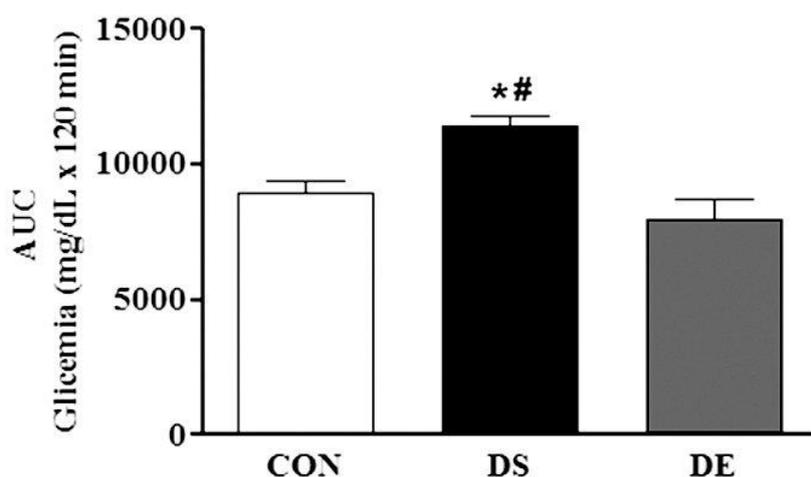


Figura 8 – Área sob a curva da glicemia durante o teste sensibilidade à insulina (TTI). Grupo controle (CON), sedentário tratado com dexametasona (DS) e tratado com dexametasona mais exercício (DE). Os valores foram expressos pelas médias (\pm Erro padrão). Foi utilizado o teste de duas vias ANOVA seguido do pós-teste de Bonferroni.* $p < 0,05$ representa a comparação das médias do grupo CON com o DS. # $p < 0,05$ representa a comparação das médias do grupo DE com o DS.

6. DISCUSSÃO

No presente estudo, o protocolo de resistência à insulina induzido por Dexametasona (DEX) em ratos resultou em redução do peso corporal e diminuição da sensibilidade à insulina sem promover alterações na glicemia plasmática (após restrição alimentar por um período de 6 horas) após a eletroestimulação. Entretanto, as animais com resistência à insulina que realizaram única sessão de exercício resistido agudo de alta intensidade (DE) apresentaram redução na concentração de glicemia plasmática e melhora da sensibilidade à insulina quando comparado ao grupo DS. A principal colaboração do presente estudo foi mostrar que as alterações metabólicas decorrentes da resistência à insulina induzida após o uso de dexametasona podem ser atenuadas e/ou prevenidas após a execução do exercício físico resistido de alta intensidade (ERAI).

Estudos têm demonstrado que o modelo experimental de resistência a insulina induzido por dexametasona promove uma redução do peso corporal (26,28,31,68). No presente estudo, os animais DS tiveram uma acentuada perda de peso corporal em relação ao grupo controle (Figura 4) corroborando com os estudos anteriores. Essa redução no peso corporal em ratos com resistência a insulina induzidos com dexametasona pode ser parcialmente explicada pela redução da ingestão de alimentos (69) e também por uma inibição da síntese proteica e aumento da proteólise auxiliando na redução da massa muscular (68). Além disso, o catabolismo dos lipídios pode ter contribuído no agravamento da perda do peso corporal e na resistência à insulina. Além de alterar o metabolismo de proteínas e lipídios, tem sido observado que a resistência à insulina induzida com DEX também pode modificar o metabolismo glicêmico, contribuindo para o aumento da concentração de glicose plasmática (27). Essa hiperglicemia é ocasionada possivelmente, devido ao aumento da gliconeogênese hepática associada a uma resistência periférica à insulina (27).

Em situações em que há um desequilíbrio da homeostase metabólica como na obesidade e/ou diabetes tipo 2, evidenciam resistência à insulina associada a hiperinsulinemia e hiperglicemia (18,19,21,28), essas alterações estão associadas

a um comprometimento sobre a via sinalização da insulina nos tecidos alvos que apresentam diminuição da sensibilidade à insulina e da translocação dos transportadores de glicose (GLUT4) para a membrana, como consequência, é evidenciado uma redução da captação de glicose (18,19,21). No entanto, o exercício físico atua como uma alternativa não farmacológica importante no controle da glicemia nessas situações citadas anteriormente (9,39). No presente estudo os animais com resistência a insulina após o tratamento com dexametasona apresentaram redução da glicemia imediatamente após a única sessão de ERAI e melhora da sensibilidade à insulina (Figura 7), sendo importante na diminuição da glicose plasmática, podendo ser visto na área sob a curva do teste de sensibilidade à insulina (Figura 8).

Tem sido observado que uma única sessão exercício físico aeróbico de alta intensidade desenvolve efeitos agudos importantes na homeostase da glicose logo após a sua prática, por meio da elevação do transporte da glicose para o interior das células musculares esqueléticas (52). Um dos principais mecanismos responsáveis pelo aumento da captação de glicose após o exercício físico é o aumento da sensibilidade do receptor à insulina, resultado em parte associado à ajustes intracelulares envolvidos com transporte da glicose (tais como aumento da atividade do IR (7,8,53) e dos IRS-1 e IRS-2 (46), aumento da ligação do IRS-1/2 com a PI3K (54) e aumento atividade da enzima Akt (7,8,54,55)). Estes eventos cursam com a melhora da sensibilidade à insulina e também com a translocação dos transportadores de glicose (GLUT4) para a bicamada lipídica.

O exercício aeróbico tem sido bastante preconizado para as pessoas portadoras de DM2 por promover melhores respostas no controle da glicemia do que o ERAI. No presente estudo uma única sessão de ERAI reduziu a concentração plasmática de glicose e restaurou a sensibilidade à insulina corroborando com o estudo de Van Dijk et al (2011) onde eles avaliaram os efeitos de uma única sessão de exercício resistido de alta intensidade a 75% de uma repetição máxima (1RM) e do exercício aeróbico de moderada intensidade a 50% da carga máxima de trabalho em indivíduos com resistência à insulina e DM2, desta forma, ambos tiveram repostas similares na redução da concentração

plasmática de glicose e na melhora da sensibilidade à insulina, contribuindo no controle da glicemia.

Essas respostas agudas do ERAI podem perdurar com o treinamento resistido de alta intensidade, uma vez que, Yaspelkis III et al (2002) utilizando o treinamento resistido de alta intensidade observou um aumento na captação da glicose e de moléculas intracelulares importantes na captação da glicose após a sua prática, o mesmo foi observado por outros estudos utilizando cargas progressivas, em que além de reduzir a glicemia plasmática melhorou a sensibilidade à insulina (11,70). No entanto, o treinamento resistido de moderada intensidade mostrou uma redução da concentração plasmática de glicose. Desta forma, o ERAI pode promover respostas semelhantes ao exercício aeróbico e também, até mesmo melhores benefícios para o controle da glicemia do que o exercício resistido de moderada intensidade (71).

Além disso, o ERAI pode ter contribuído para o aumento da atividade das moléculas intracelulares na via sinalização da insulina (IR/IRS/PI3K/Akt), favorecendo a translocação de GLUT4 para a membrana plasmática que resultaram no transporte da glicose para os tecidos alvos (11–13). Essas alterações benéficas decorrentes do ERAI sobre a via intracelular da insulina podem contribuir para a redução da concentração plasmática de glicose na condição basal e também no controle da glicemia de pessoas com resistência à insulina e diabetes do tipo 2 (11,70). Desta forma, resultados gerados no presente estudo sugerem que o ERAI pode ser um componente fundamental e não farmacológico como estratégia de prevenção e tratamento do diabetes tipo 2.

7. CONCLUSÃO

No presente estudo, o exercício resistido de alta intensidade foi capaz de reduzir a glicemia e melhorar a sensibilidade à insulina. Diante disso, nossos resultados sugerem que exercício resistido de alta intensidade pode ser uma ferramenta não farmacológica promissora na prevenção e controle da glicemia em pessoas com resistência à insulina e diabetes tipo 2 e que, quando aplicado por longo período de tempo, poderá induzir ajustes benéficos importantes no metabolismo e na manutenção da glicemia plasmática em condições alteradas como no diabetes tipo 2.

Além disso, O exercício resistido de alta intensidade pode promover uma melhor resposta no controle da glicemia, sendo uma estratégia de grande importância clínica para melhorar a homeostase da glicose e promoção da saúde e da qualidade de vida em pessoas com resistência à insulina e diabetes tipo 2.

REFERÊNCIAS

1. Nakagaki MS, Portero McLellan KC. Diabetes Tipo 2 e Estilo de Vida: Papel do Exercício na Atenção Primária e Secundária. *Saúde Em Rev.* 2013;13(33):67–75.
2. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014. 2014;
3. Camporez JPG, Almeida FN, Marçal AC. Efeitos do exercício físico sobre a via de sinalização da insulina. *Rev Mackenzie Educ Física E Esporte.* 2013;12(2):172-186.
4. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care.* 2010 Dec;33(12):2692–6.
5. Hordern MD, Dunstan DW, Prins JB, Baker MK, Singh MAF, Coombes JS. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes and pre-diabetes: A position statement from Exercise and Sport Science Australia. *J Sci Med Sport.* 2012 Jan;15(1):25–31.
6. Zierath JR. Invited review: Exercise training-induced changes in insulin signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2002 Aug;93(2):773–81.
7. Ropelle ER, Pauli JR, Prada PO, de Souza CT, Picardi PK, Faria MC, et al. Reversal of diet-induced insulin resistance with a single bout of exercise in the rat: the role of PTP1B and IRS-1 serine phosphorylation. *J Physiol.* 2006 Dec 15;577(3):997–1007.
8. Pauli JR, Ropelle ER, Cintra DE, De Souza CT, da Silva ASR, Moraes JC, et al. Acute exercise reverses aged-induced impairments in insulin signaling in rodent skeletal muscle. *Mech Ageing Dev.* 2010 May;131(5):323–9.
9. Christ-Roberts CY, Pratipanawatr T, Pratipanawatr W, Berria R, Belfort R, Kashyap S, et al. Exercise training increases glycogen synthase activity and

GLUT4 expression but not insulin signaling in overweight nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Metabolism*. 2004 Sep;53(9):1233–42.

10. Ropelle ER, Pauli JR, Carvalheira JBC. Efeitos moleculares do exercício físico sobre as vias de sinalização insulínica. *Mot J Phys Educ UNESP*. 2007 May 7;11(1):49–55.

11. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JFP, Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004 Feb;53(2):294–305.

12. Yaspelkis BB 3rd, Singh MK, Trevino B, Krisan AD, Collins DE. Resistance training increases glucose uptake and transport in rat skeletal muscle. *Acta Physiol Scand*. 2002 Aug;175(4):315–23.

13. Krisan AD, Collins DE, Crain AM, Kwong CC, Singh MK, Bernard JR, et al. Resistance training enhances components of the insulin signaling cascade in normal and high-fat-fed rodent skeletal muscle. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2004 May;96(5):1691–700.

14. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):782–7.

15. Ashcroft FM, Rorsman P. Diabetes Mellitus and the β Cell: The Last Ten Years. *Cell*. 2012 Mar;148(6):1160–71.

16. Ars G, Lima L, de Almeida SS, Moreira SR, Sílvia C, Campbell G, et al. Diabetes Mellitus tipo 2: Aspectos fisiológicos, genéticos e formas de exercício físico para seu controle. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano*. 2009;11(1):103-111.

17. Laakso M. Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes From Population to Man to Mechanisms: The Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes Care*. 2010 Feb 1;33(2):442–9.

18. Saini V. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2010 Jul 15;1(3):68–75.
19. Fröjdö S, Vidal H, Pirola L. Alterations of insulin signaling in type 2 diabetes: A review of the current evidence from humans. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 2009 Feb;1792(2):83–92.
20. Pauli JR, Cintra DE, Souza CT de, Ropelle ER. Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. *Arq Bras Endocrinol Amp Metabol*. 2009 Jun;53(4):399–408.
21. Freitas MC, Ceschini FL, Ramallo BT. RESISTÊNCIA À INSULINA ASSOCIADO À OBESIDADE: EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS DO EXERCÍCIO FÍSICO. *Rev Bras Ciênc E Mov*. 2014;22(3):139–47.
22. Lehnen AM, De Angelis K, Markoski MM, Schaan B. Changes in the GLUT4 Expression by Acute Exercise, Exercise Training and Detraining in Experimental Models. *J Diabetes Metab*. 2012;S:10.
23. Gaster M, Staehr P, Beck-Nielsen H, Schrøder HD, Handberg A. GLUT4 is reduced in slow muscle fibers of type 2 diabetic patients: is insulin resistance in type 2 diabetes a slow, type 1 fiber disease? *Diabetes*. 2001 Jun;50(6):1324–9.
24. Huang S, Czech MP. The GLUT4 Glucose Transporter. *Cell Metab*. 2007 Apr;5(4):237–52.
25. Machado UF. Transportadores de glicose. *Arq Bras Endocrinol Amp Metabol*. 1998 Dec;42(6):413–21.
26. Barel M, Perez OAB, Giozzet VA, Rafacho A, Bosqueiro JR, do Amaral SL. Exercise training prevents hyperinsulinemia, muscular glycogen loss and muscle atrophy induced by dexamethasone treatment. *Eur J Appl Physiol*. 2010 Mar;108(5):999–1007.
27. Ruzzin J, Wagman AS, 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*. 2005 Oct;48(10):2119–30.

28. Coderre L, Vallega GA, Pilch PF, Chipkin SR. Regulation of glycogen concentration and glycogen synthase activity in skeletal muscle of insulin-resistant rats. *Arch Biochem Biophys*. 2007 Aug 1;464(1):144–50.
29. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Jul;43(7):1334–59.
30. Arnarson A, Ramel A, Geirsdottir OG, Jonsson PV, Thorsdottir I. 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 Clin Exp Res*. 2014 Jun;26(3):287–92.
31. Pinheiro CH da J, Filho S, De WM, Neto O, De J, Marinho M de JF, et al. Exercise prevents cardiometabolic alterations induced by chronic use of glucocorticoids. *Arq Bras Cardiol*. 2009 Oct;93(4):400–8.
32. O'Donovan G, Blazeovich AJ, Boreham C, Cooper AR, Crank H, Ekelund U, et al. The ABC of Physical Activity for Health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences. *J Sports Sci*. 2010 Apr;28(6):573–91.
33. Casonatto J, Polito MD. Post-exercise hypotension: a systematic review. *Rev Bras Med Esporte*. 2009 Apr;15(2):151–7.
34. Miller CT, Fraser SF, Levinger I, Straznicky NE, Dixon JB, Reynolds J, et al. The effects of exercise training in addition to energy restriction on functional capacities and body composition in obese adults during weight loss: a systematic review. *PloS One*. 2013;8(11):e81692.
35. Schwingshackl L, Dias S, Strasser B, Hoffmann G. Impact of Different Training Modalities on Anthropometric and Metabolic Characteristics in Overweight/Obese Subjects: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PloS One*. 2013;8(12):e82853.

36. Mann S, Beedie C, Balducci S, Zanuso S, Allgrove J, Bertiato F, et al. Changes in Insulin Sensitivity in Response to Different Modalities of Exercise: a review of the evidence. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(4):257–68.
37. Cadore EL, Pinto RS, Bottaro M, Izquierdo M. Strength and Endurance Training Prescription in Healthy and Frail Elderly. *Aging Dis*. 2014 Jun 1;5(3):183–95.
38. Avelar A, Ribeiro AS, Trindade MC de C, Silva DRP da, Tirapegui J, Cyrino ES. Efeito de 16 semanas de treinamento com pesos sobre a força muscular de mulheres não treinadas. *Rev Educ Física UEM*. 2013 Dec 17;24(4):649–58.
39. Van Der Heijden G-J, Wang ZJ, Chu Z, Toffolo G, Manesso E, Sauer PJJ, et al. Strength exercise improves muscle mass and hepatic insulin sensitivity in obese youth. *Med Sci Sports Exerc*. 2010 Nov;42(11):1973–80.
40. Vuckovic KM, Piano MR, Phillips SA. Effects of exercise interventions on peripheral vascular endothelial vasoreactivity in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Lung Circ*. 2013 May;22(5):328–40.
41. Mota MM, Silva TLTB da, Fontes MT, Barreto AS, Araújo JE dos S, Oliveira ACC de, et al. Resistance Exercise Restores Endothelial Function and Reduces Blood Pressure in Type 1 Diabetic Rats. *Arq Bras Cardiol [Internet]*. 2014 [cited 2014 Sep 22]; Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20140087>
42. Arias EB, Gosselin LE, Cartee GD. Exercise training eliminates age-related differences in skeletal muscle insulin receptor and IRS-1 abundance in rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(10):B449–55.
43. Kim Y, Inoue T, Nakajima R, Nakae K, Tamura T, Tokuyama K, et al. Effects of endurance training on gene expression of insulin signal transduction pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995 May 25;210(3):766–73.

44. Kump DS, Booth FW. Alterations in insulin receptor signalling in the rat epitrochlearis muscle upon cessation of voluntary exercise. *J Physiol*. 2005 Feb 1;562(Pt 3):829–38.
45. Hevener AL, Reichart D, Olefsky J. Exercise and thiazolidinedione therapy normalize insulin action in the obese Zucker fatty rat. *Diabetes*. 2000;49(12):2154–9.
46. Chibalin AV, Yu M, Ryder JW, Song XM, Galuska D, Krook A, et al. Exercise-induced changes in expression and activity of proteins involved in insulin signal transduction in skeletal muscle: differential effects on insulin-receptor substrates 1 and 2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Jan 4;97(1):38–43.
47. Saengsirisuwan V. Interactions of exercise training and -lipoic acid on insulin signaling in skeletal muscle of obese Zucker rats. *AJP Endocrinol Metab*. 2004 Apr 20;287(3):E529–36.
48. Luciano E, Carneiro EM, Carvalho CR, Carvalheira JB, Peres SB, Reis MA, et al. Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-1 pathway. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(1):149–57.
49. Kirwan JP, del Aguila LF, Hernandez JM, Williamson DL, O’Gorman DJ, Lewis R, et al. Regular exercise enhances insulin activation of IRS-1-associated PI3-kinase in human skeletal muscle. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2000 Feb;88(2):797–803.
50. Jorge MLMP, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz ALD, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011 Sep;60(9):1244–52.
51. Honkola A, Forsén T, Eriksson J. Resistance training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 1997 Dec;34(4):245–8.

52. Maarbjerg SJ, Sylow L, Richter EA. Current understanding of increased insulin sensitivity after exercise - emerging candidates. *Acta Physiol Oxf Engl*. 2011 Jul;202(3):323–35.
53. Matos A, Ropelle ER, Pauli JR, Frederico MJS, De Pinho RA, Velloso LA, et al. Acute exercise reverses TRB3 expression in the skeletal muscle and ameliorates whole body insulin sensitivity in diabetic mice: Acute exercise reduces TRB3 expression. *Acta Physiol*. 2010 Jan;198(1):61–9.
54. Howlett KF, Sakamoto K, Hirshman MF, Aschenbach WG, Dow M, White MF, et al. Insulin signaling after exercise in insulin receptor substrate-2-deficient mice. *Diabetes*. 2002;51(2):479–83.
55. Flores MBS, Fernandes MFA, Ropelle ER, Faria MC, Ueno M, Velloso LA, et al. Exercise Improves Insulin and Leptin Sensitivity in Hypothalamus of Wistar Rats. *Diabetes*. 2006 Sep 1;55(9):2554–61.
56. Thorell A, Hirshman MF, Nygren J, Jorfeldt L, Wojtaszewski JF, Dufresne SD, et al. Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1999 Oct;277(4 Pt 1):E733–41.
57. Ren JM, Semenkovich CF, Gulve EA, Gao J, Holloszy JO. Exercise induces rapid increases in GLUT4 expression, glucose transport capacity, and insulin-stimulated glycogen storage in muscle. *J Biol Chem*. 1994 May 20;269(20):14396–401.
58. Hansen PA, Nolte LA, Chen MM, Holloszy JO. Increased GLUT-4 translocation mediates enhanced insulin sensitivity of muscle glucose transport after exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1998 Oct;85(4):1218–22.
59. Hussey SE, McGee SL, Garnham A, McConell GK, Hargreaves M. Exercise increases skeletal muscle GLUT4 gene expression in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Aug;14(8):768–71.

60. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. 2000 Feb;105(3):311–20.
61. Van Dijk J-W, Manders RJF, Tummers K, Bonomi AG, Stehouwer CDA, Hartgens F, et al. Both resistance- and endurance-type exercise reduce the prevalence of hyperglycaemia in individuals with impaired glucose tolerance and in insulin-treated and non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2012 May;55(5):1273–82.
62. Tamaki T, Uchiyama S, Nakano S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. *Med Sci Sports Exerc*. 1992 Aug;24(8):881–6.
63. Dos Santos J, Dantas R, Lima C, de Araújo S, de Almeida E, Marçal A, et al. Protective effect of a hydroethanolic extract from *Bowdichia virgilioides* on muscular damage and oxidative stress caused by strenuous resistance training in rats. *J Int Soc Sports Nutr*. 2014;11(1):58.
64. Costa Rosa LFBP. Exercise as a Time-conditioning Effector in Chronic Disease: a Complementary Treatment Strategy. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2004 Jun 1;1(1):63–70.
65. Salles BF de, Simão R, Miranda F, Novaes J da S, Lemos A, Willardson JM. Rest Interval between Sets in Strength Training. *Sports Med*. 2012 Oct 23;39(9):765–77.
66. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Mar;41(3):687–708.
67. Barauna VG, Batista ML, Junior MLB, Costa Rosa LFBP, Casarini DE, Krieger JE, et al. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005 Apr;32(4):249–54.

68. Nicastro H, Zanchi NE, da Luz CR, de Moraes WMAM, Ramona P, de Siqueira Filho MA, et al. Effects of leucine supplementation and resistance exercise on dexamethasone-induced muscle atrophy and insulin resistance in rats. *Nutr* Burbank Los Angel Cty Calif. 2012 Apr;28(4):465–71.
69. De Lellis Santos C, Rafacho A, Bosqueiro JR. Efeitos da administração de dexametasona in vivo sobre glicemia, insulinemia e substratos circulantes são dependentes do tempo de tratamento. *Biosci J*. 2007;23(3):101-110.
70. Brooks N, Layne JE, Gordon PL, Roubenoff R, Nelson ME, Castaneda-Sceppa C. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *Int. J. Med. Sci*. 2007 4(1):19-27.
71. Dunstan DW, Puddey IB, Beilin LJ, Burke V, Morton AR, Stanton KG. Effects of a short-term circuit weight training program on glycaemic control in NIDDM. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998;40(1):53–61.

ANEXO A



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

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que o Projeto de Pesquisa intitulado **“EFEITOS DO EXERCÍCIO RESISTIDO AGUDO NA ATROFIA MUSCULAR”**, sob coordenação do **Prof. Dr. ANDERSON CARLOS MARÇAL** (protocolo **CEPA 07/2013**) foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da Universidade Federal de Sergipe, em reunião realizada dia 06/06/2013.

São Cristóvão, 13 de junho de 2013.

Prof.ª. Dr.ª. Flávia Teixeira Silva
Presidente do CEPA/UFS

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

ANEXO B

11/07/2015 #28495 Sinopse

CAPA SOBRE PÁGINA DO USUÁRIO PESQUISA ATUAL ANTERIORES NOTÍCIAS TUTORIAL NORMAS/ENVIAR ARTIGO

Capa > Usuário > Autor > Submissões > #28495 > **Resumo**

#28495 Sinopse

RESUMO AVALIAÇÃO EDIÇÃO

Submissão

Autores	João Eliakim dos Santos Araujo
Título	Efeitos do exercício resistido agudo de alta intensidade sobre a glicemia e sensibilidade à insulina em ratos com resistência à insulina
Documento original	28495-122623-1-SM.DOCX 2015-07-10
Docs. sup.	Nenhum(a) INCLUIR DOCUMENTO SUPLEMENTAR
Submetido por	João Eliakim dos Santos Araujo
Data de submissão	Julho 10, 2015 - 04:13
Seção	Artigos Originais
Editor	Nenhum(a) designado(a)

Situação

Situação	Aguardando designação
Iniciado	2015-07-10
Última alteração	2015-07-10

Metadados da submissão

[EDITAR METADADOS](#)

Autores

Nome	João Eliakim dos Santos Araujo
Instituição/Afiliação	Universidade Federal de Sergipe
País	Brasil
POLÍTICA DE CONFLITO DE INTERESSES	Não há conflito de interesse.
Resumo da Biografia	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Educação Física
Contato principal para correspondência.	

Título e Resumo

Título	Efeitos do exercício resistido agudo de alta intensidade sobre a glicemia e sensibilidade à insulina em ratos com resistência à insulina
Resumo	O objetivo do estudo foi avaliar o efeito do exercício resistido agudo sobre o metabolismo glicêmico em animais com resistência à insulina induzidos com dexametasona. Foram utilizados 30 ratos Wistar divididos em três grupos: Controle (CON), Dexametasona Sedentário (DS) e Dexametasona + Exercício (DE). O exercício resistido foi realizado no aparelho de agachamento composto por cinco séries, 10 repetições, com intensidade de 70% de 1RM. Concomitantemente, os grupos DS e DE recebiam diariamente dexametasona intraperitoneal (4,0mg/kg). Foram aferidos o peso corporal, a glicemia e o teste de sensibilidade à insulina de todos os grupos. Única sessão de exercício resistido reduziu a glicemia e melhorou a sensibilidade à insulina, o grupo DT apresentou menor área sob a curva em relação ao grupo DS. O exercício resistido agudo de alta intensidade promoveu redução da glicemia e melhorou a sensibilidade da insulina em ratos com resistência a insulina induzidos com dexametasona. Palavras-chaves: Resistência à Insulina, glicemia, exercício resistido

Indexação

Área e sub-área do Conhecimento	Educação Física; Fisiologia do exercício
Palavras-chave	Exercício resistido; Resistência à insulina; Glicemia.
Tipo, método ou ponto de vista	experimental
Idioma	pt

Agências de fomento

Agências	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); Fundação de Apoio a Pesquisa e à Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe (FAPITEC/SE)
----------	--

[Ajuda do sistema](#)

CONTEÚDO DA REVISTA

Pesquisa

Todos

Pesquisar

Procurar

- Por Edição
- Por Autor
- Por título
- Outras revistas

USUÁRIO

Logado como:

araujo_jes

- Meus periódicos
- Perfil
- Sair do sistema

AUTOR

Submissões

- Ativa (1)
- Arquivada (0)
- Nova submissão

IDIOMA

Português (Brasil)

INFORMAÇÕES

- Para leitores
- Para Autores
- Para Bibliotecários

[OPEN JOURNAL SYSTEMS](#)

<http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/RevEducFis/author/submission/28495>

1/2

ANEXO C

FUNÇÃO ENDOTELIAL E OS AJUSTES MOLECULARES PROMOVIDOS PELA PRÁTICA DO EXERCÍCIO FÍSICO: UM BREVE RELATO DE SEUS EFEITOS SOBRE O SISTEMA VASCULAR

*João Eliakim dos Santos Araújo¹
Milene Tavares Fontes¹
Márcio Viana Santos¹
Anderson Carlos Marçal²*

RESUMO

O endotélio vascular é essencial para a regulação do tônus vascular e na manutenção da estrutura dos vasos, bem como é importante para a manutenção do fluxo sanguíneo, da perfusão tissular e na proteção contra espasmo, trombose e aterogênese. Todavia, alterações metabólicas como a hipertensão, diabetes e obesidade podem contribuir para o desenvolvimento da disfunção endotelial. O risco dessas doenças é significativamente reduzido por meio de modificações de estilo de vida adequadas, como aumento dos níveis de exercícios físicos. Nosso objetivo foi revisar as importantes mudanças promovidas pela prática do exercício físico sobre a função vascular, bem como seus efeitos na manutenção da saúde na prevenção de doenças cardiovasculares. Foram utilizados artigos científicos disponíveis na base de dados do Pubmed, Scienc Direct, Scielo, além de livros sobre o tema, sendo o período limitado de 1994 a 2012. Como critérios de inclusão, foram utilizados trabalhos que versavam sobre a função vascular e o exercício físico. Assim, foram selecionados um livro e 62 artigos científicos. O exercício físico regular está associado a resultados positivos na regulação do tônus vascular e na manutenção de sua estrutura, assim como é importante para a manutenção do fluxo sanguíneo em condições desfavoráveis, o que pode ser devido, em parte, ao efeito positivo sobre a função endotelial, podendo contribuir de forma benéfica para a saúde.

Palavras-chave: fisiologia cardiovascular, exercício físico, função endotelial.

Recebido para publicação em 04/2013 e aprovado em 10/2013.

¹ Departamento de Fisiologia, Laboratório de Fisiologia Cardiovascular - UFS.

² Departamento de Morfologia, Núcleo de Pesquisa em Sinalização Intracelular-NUPESIN - UFS

INTRODUÇÃO

A prevalência mundial de hipertensos é de aproximadamente 1 bilhão de pessoas; além disso, o número de óbitos decorrentes dessa patologia por ano é estimado em 7,1 milhões (CUNHA et al., 2006; DBH, 2010). No Brasil, estima-se que cerca de 23,3% da população adulta é hipertensa (BRUM et al., 2004; DBH, 2010). O desenvolvimento dessa patologia é multifatorial e, na maioria das vezes, pode ser decorrente de outras doenças associadas, como a obesidade e diabetes. Um dos fatores que podem contribuir para o desenvolvimento da hipertensão arterial é a disfunção do endotélio, que é resultado de um desequilíbrio da liberação dos fatores relaxantes derivados do endotélio e dos fatores contracturantes derivados do endotélio (CARAMORI; ZAGO, 2000; CORRÊA et al., 2005; VIGITEL, 2010). Dados epidemiológicos evidenciaram que a elevação da pressão arterial representa um fator de risco independente, linear e contínuo para a doença cardiovascular (SILVA, 2012; DBH, 2010).

Diante disso, diferentes abordagens terapêuticas são utilizadas para o tratamento da hipertensão, na qual o exercício físico (EF) tem se destacado nos últimos anos como importante adjuvante na manutenção da saúde do indivíduo tanto na prevenção de alterações metabólicas como na atenuação da dislipidemia e da resistência à insulina (ACSM, 2009; BAJPEYI et al., 2009; RIGLA et al., 2000; PÁDUA et al., 2009; SBD, 2007). Além desses benefícios, vários estudos demonstram que o EF promove ajustes sobre o sistema cardiovascular, o que contribui para normalização e/ou atenuação da hipertensão em humanos e em modelos experimentais (PITANGA et al., 2010; PINHEIRO et al., 2009; COSTA et al., 2010; DBH, 2010). Os efeitos do EF sobre a vasodilatação se devem em parte à melhora da reatividade vascular, tendo, como consequência, efeitos na pressão arterial e no fluxo sanguíneo (VIRDIS et al., 2012; TANG et al., 2012; KURU et al., 2009). Além disso, é evidenciada uma produção aumentada de óxido nítrico durante a prática de exercício no endotélio vascular, contribuindo para o vasorrelaxamento e redução da pressão arterial.

A complexidade e a importância do endotélio vascular na gênese da hipertensão sugerem que diversos processos estão envolvidos com as adaptações endoteliais ao exercício. Portanto, o objetivo deste trabalho foi elaborar um artigo de revisão sobre os ajustes promovidos pela prática do exercício físico sobre a reatividade vascular.

METODOLOGIA

O estudo constituiu-se de uma revisão sistemática acerca dos efeitos do exercício físico sobre a função vascular. Foram utilizados como fonte de pesquisa livros relacionados com o assunto e artigos científicos específicos disponíveis e indexados pela base de dados PubMed ISI e Medline, Scienc Direct, Scielo, no período de 1994 a 2012. Foram analisados trabalhos publicados em inglês e/ou português, e na busca bibliográfica foram utilizados os seguintes descritores: "exercise and vascular function", "vascular function", "strength exercise", "resistance exercise", "aerobic exercise". A seleção dos artigos teve como critérios de inclusão: pesquisas com exercício físico e função vascular. Por meio dos descritores supracitados, foram encontrados 3.023 artigos científicos, dos quais 120 foram elegíveis para compor a presente revisão. No entanto, 57 trabalhos não dispunham de informações que relacionavam os efeitos do exercício físico sobre a função vascular; dessa forma, para a composição final foram utilizados 63 trabalhos, sendo um livro e 62 artigos científicos (18 artigos de revisão e 44 artigos originais).

Função do endotélio vascular

O endotélio vascular, estrutura tecidual que recobre internamente todos os vasos do organismo, é constituído de uma monocamada de epitélio do tipo pavimentoso localizado entre o sangue circulante e a camada média do músculo liso vascular (LUZ, 2005; BATLOUNI, 2001). Atua diretamente como um sensor nas modificações hemodinâmicas, em respostas a estímulos humorais, neurais e mecânicos; são capazes de transmitir os sinais responsáveis para a síntese de substâncias vasoativas, que desempenham papel fundamental na regulação do tônus vascular, fluidificação, coagulação, manutenção da circulação sanguínea, assim como respostas inflamatórias (GHISI et al., 2010).

Em condições fisiológicas, o endotélio secreta substâncias que contribuem para um equilíbrio preciso na liberação de fatores relaxantes e contráteis. Entre esses fatores contracturantes conhecidos estão o óxido nítrico (NO), a prostaciclina (PGI₂), os fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio (EDHFs); e entre os fatores relaxantes, a endotelina-1 (ET-1) e a angiotensina II (Ang II) (BATLOUNI, 2001).

Esses fatores são secretados principalmente quando o endotélio é ativado por agonistas, que interagem com os receptores específicos acoplados a proteínas G. Entre esses mediadores, podemos citar a acetilcolina (ACh), a substância P (SP), a bradicinina (BK), a histamina (HIS), a adenosina difosfato (ADP) e a insulina (LUZ, 2005). Além desses estímulos químicos, o estímulo físico também tem grande importância na melhora da função dos leitos vasculares; também conhecido como *shear stress* ou estresse de cisalhamento, é caracterizado pela força de fricção gerada do fluxo sanguíneo, que atua sobre as células endoteliais, gerando a síntese e liberação de mediadores vasorrelaxantes (MATLUNG, 2009).

Fatores envolvidos na regulação vascular

Fatores relaxantes derivados do endotélio (EDRFs)

EDRFs é uma família de moléculas capazes de induzir o relaxamento do músculo liso do leito arterial, promovendo assim a vasodilatação (Figura 1). Entre os fatores relaxantes conhecidos, o NO parece ser um importante regulador metabólico e hemodinâmico, pois consegue se difundir livremente pelas membranas celulares, onde sua síntese ocorre em vários tipos celulares e tecidos, como no endotélio vascular, em macrófagos, nas plaquetas e nas células neuronais (FLORA FILHO; ZILBERSTEIN, 2000). O NO é formado através da oxidação da L-arginina pela atividade catalítica de óxido nítrico sintase, enzima limitante e fundamental para essa via molecular, o qual possui dois domínios: um redutase, que contém domínios flavinas NADPH, FAD, FMN; e um domínio oxidase, que contém o cofator BH₄, que é responsável por retirar um elétron do substrato L-arginina, formando assim L-citrullina e NO (DIAS et al., 2011). O NO, quando liberado, se difunde das células endoteliais, onde vai estimular a guanilil ciclase solúvel, que por sua vez promove aumento da produção de GMPc, principal estimulador da quinase, dependente de GMP cíclico (PKG), que por diversos mecanismos promove o relaxamento musculatura lisa (JIN et al., 2011).

São conhecidas três isoformas de NO sintase, que foram identificadas em humanos e em outros organismos: a isoforma neuronal (nNOS), também conhecida como NOS-1, originalmente identificada no cérebro; a isoforma induzível (iNOS), também conhecida como

NOS-2, encontrada nos macrófagos; e a isoforma endotelial (eNOS), encontrada no endotélio e conhecida como NOS-3. As isoformas são classificadas em duas categorias: uma constitutiva dependente de Ca^{2+} (nNOS e eNOS), e a outra forma induzível não dependente de Ca^{2+} (iNOS) (RUBANYI; POLOKOFF, 1994). A atividade celular da eNOS ocorre nas cavéolas, pequenas invaginações localizadas próximo à membrana plasmática, caracterizadas por distintas composições de lipídeos e pela presença de proteína transmembrana (caveolina). Em alguns tecidos, as cavéolas servem como regiões de fixação de moléculas sinalizadoras, tais como receptores transmembrana acoplados a proteínas G e proteínas com atividade quinase (GOLIGORSKY et al., 2002).

A acetilcolina é o principal agente vasodilatador, capaz de interagir com receptores muscarínicos acoplados à proteína G. O produto dessa interação promove a ativação da fosfolipase C (PLC), molécula envolvida na produção de diacilglicerol (DAG) e trifosfato de inositol (IP_3). O IP_3 resultante contribui para o aumento da concentração intracelular de íons Ca^{2+} , favorecendo assim a interação Ca^{2+} /calmodulina. Esses eventos cursam com a ativação da eNOS e produção de NO (LUZ, 2005). No músculo liso vascular, o NO promove o aumento da liberação de cGMP através da clivagem de GTP; isso faz com que ocorra a ativação da proteína quinase envolvida na regulação dos canais para K^+ sensíveis a ATP, induzindo uma hiperpolarização celular e redução do influxo de Ca^{2+} através dos canais para Ca^{2+} sensíveis à voltagem, culminando assim com o relaxamento no vaso (CARVALHO et al., 2001) (Figura 1).

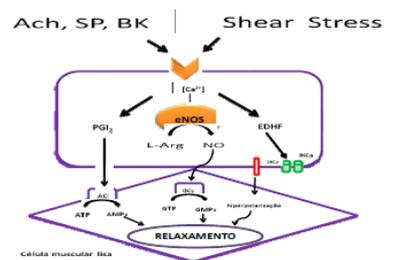


Figura 1 - Principais vias endoteliais envolvidas na vasodilatação.
 Fonte: adaptado de BEHRENDT, 2002.

A prostaciclina (PGI₂) é uma molécula eicosanoide produzida pelo endotélio, que também pode induzir relaxamento do endotélio vascular, quando ativado pela ação da enzima Ciclo-oxigenase-2 (COX2); geralmente esta enzima é produzida em condições inflamatórias e também pode induzir alterações na homeostase vascular. Em certas condições, a COX2 pode interagir com o ácido araquidônico, molécula envolvida na ativação da adenilato ciclase, como consequência, promove a produção de AMP cíclico (AMPc). Esse segundo mensageiro é capaz de ativar a proteína quinase dependente de AMP cíclico (PKA) nas células lisas musculares. Esses eventos cursam com a abertura dos canais para K⁺ sensíveis ao ATP, causando assim a hiperpolarização da membrana celular e saída do Ca²⁺ do citosol para o meio extracelular (CARVALHO et al., 2001) (Figura 1).

A PGI₂ também pode apresentar efeito sinérgico com o NO, exercendo potente efeito antiaterogênico e tromborresistente, favorecendo desse modo a inibição da adesão e agregação plaquetária. Contudo, a sua importância fisiológica na vasodilatação é muito pequena, já que a sua inibição não altera os níveis pressóricos (LUZ, 2005).

Além dos efeitos NO e da PGI₂ sobre o endotélio vascular na indução do vasorrelaxamento, o EDHF no músculo liso vascular desempenha importante papel fisiológico no controle do tônus vascular, pois proporciona o relaxamento da musculatura lisa, sem nenhum aumento nos níveis intracelulares de nucleotídeos, como o GMPc e o AMPc. A hiperpolarização causada pelo EDHF é capaz de estimular a ativação de canais para K⁺ de pequena condutância e alta condutância e o fechamento dos canais de Ca²⁺; isso causa diminuição do [Ca²⁺] intracelular e relaxamento do músculo liso vascular (GRGIC et al., 2009). Além disso, a hiperpolarização pode se difundir para as células do músculo liso vascular através das *gap junctions* mioendoteliais ou pelo efluxo de K⁺ (canais SK_{Ca} e IK_{Ca}); esses efeitos foram constatados em artérias hepática e mesentérica de ratos, que, quando incubados em solução contendo indometacina e N^w-nitro-L-arginina – inibidores NOS e da PGI₂, respectivamente –, causaram hiperpolarização dos miócitos dependentes da ativação de canais K_r e/ou Na⁺/K⁺-ATPase (EDWARDS et al., 1998) (Figura 1).

Apesar de seu papel no controle do tônus vascular, ainda não se sabe qual o mediador químico responsável por desempenhar o papel

do fator hiperpolarizante derivado do endotélio. As substâncias mais prováveis são: metabólitos do ácido araquidônico derivados do citocromo P450, peróxido de hidrogênio, íons potássio e comunicações via *gap junctions* (MOMBOULI; VANHOUTTE, 1997).

Além dos efeitos vasodilatadores dependentes de cálcio mencionados, nos últimos anos tem-se observado que a insulina, molécula com peso molecular de aproximadamente 5.800 daltos e sintetizada pelas células beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas, tem importante papel no tônus vascular através da via do óxido nítrico derivado do endotélio, acionado através de uma via independente de cálcio (ZECCHIN et al., 2003; YANG et al., 2008).

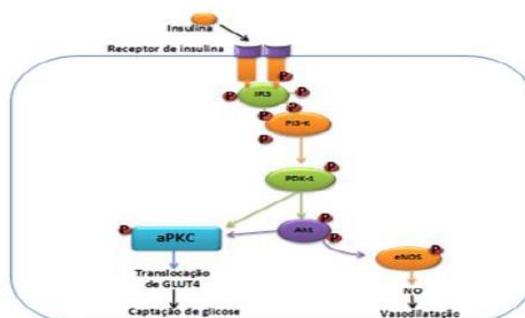


Figura 2 - Principais vias endoteliais independentes de cálcio envolvidas na vasodilatação.

Fonte: adaptado de MUNIYAPPA, 2007.

Após a interação da insulina com o seu receptor, ocorre a ativação da enzima fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), quinase capaz de converter o fosfolípido de membrana fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2) em fosfatidil inositol 3,4,5-trifosfato (PIP3). O aumento da concentração do PIP3 intracelular ativa a PDK-1, que por sua vez promove a fosforilação do aminoácido Ser na posição 473 da proteína Akt (também conhecida como PKB). Esses eventos resultam na fosforilação (em resíduos de Serina na posição 1177) e ativação da eNOS e produção de NO (SILVA, 2012), tendo como consequência relaxamento no vaso (MUNIYAPPA; QUON, 2007; ZECCHIN et al., 2007) (Figura 2).

Fatores contráteis derivados do endotélio (EDCFs)

EDCFs é uma família de substâncias responsáveis pela vasoconstrição da musculatura lisa do leito vascular. Entre elas, podemos citar a endotelina (ET) e a angiotensina II (ANG2) (BATLOUNI, 2001).

A ET é um peptídeo que contém 21 aminoácidos em sua cadeia, os quais são produzidos por vários tecidos; essa molécula possui três isoformas diferentes, denominadas ET1, ET2 e ET3 (RUBANYI; POLOKOFF, 1994). A ET1 induz a contração dos vasos sanguíneos, interagindo com um determinado receptor da superfície celular, apresentando maior afinidade pelo receptor do subtipo ETA. O produto da interação da ET1 com seu receptor acoplado à proteína G promove a ativação da fosfolipase C (PLC), que por sua vez resulta na clivagem do fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato associado à membrana celular; como consequência, ocorre a produção de diacilglicerol (DAG) e trifosfato de inositol (IP_3). O IP_3 , quando liberado, é uma das principais moléculas do meio intracelular envolvidas com o aumento da concentração intracelular de íons (Ca^{2+}), favorecendo a contração da musculatura lisa (RUBANYI; POLOKOFF, 1994) (Figura 3).

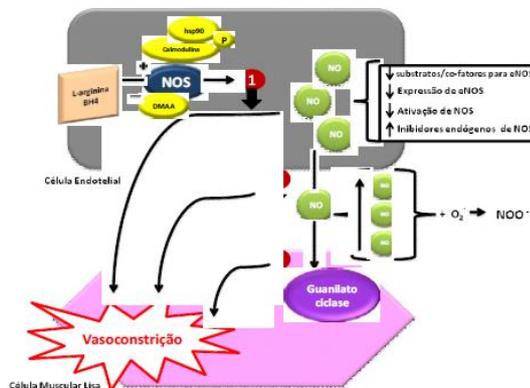


Figura 3 - Principais vias endoteliais envolvidas na diminuição da biodisponibilidade de NO.

Fonte: adaptado de TANG; VANHOUTTE, 2010.

A angiotensina II (AngII) é uma outra molécula envolvida na gênese da contração vascular; ela é formada através da ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) sobre a angiotensina I. O mecanismo pelo qual a angiotensina II desencadeia a sua resposta é evidenciado pela ativação dos receptores transmembranas, denominados de AT1, o qual desencadeia alterações estruturais provenientes da interação AngII/AT1; esse evento desencadeia a ativação da proteína Gq intracelular, enzima responsável pela ativação da fosfolipase C (PLC) e aumento da concentração de diacilglicerol (DAG) e trifosfato de inositol (IP_3) no meio intracelular. Essas moléculas promovem o aumento do $[Ca^{2+}]$ intracelular e contração da musculatura lisa do leito vascular (Figura 3).

Quando observados seus efeitos sobre a fisiologia cardiovascular, existem relatos de que a angiotensina 2 parece atuar diretamente na modulação da pressão arterial e no equilíbrio hidroeletrólítico (DENTON et al., 2000). Além disso, a ativação das vias intracelulares promovidas por angiotensina II e ET-1, concomitantemente e em condições crônicas, parece contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares; isso se deve em parte ao agravamento da lesão vascular, associado ao aumento da mortalidade de indivíduos (D'ORLEANS-JUSTE et al., 2008).

Exercício físico e a função arterial

O exercício físico envolve uma série de ajustes fisiológicos promovidos pela contratilidade da musculatura esquelética e cardíaca, bem como de alterações momentâneas do volume sanguíneo circulatório, que, conjuntamente, promovem uma variedade de modificações metabólicas que podem contribuir de forma benéfica para a saúde, entre elas, a prevenção de doenças cardiovasculares (BAJPEYI et al., 2009; FUCHSJÄGER-MAYRL et al., 2002). Alguns estudos indicam que o EF promove também aumento da expressão da proteína eNOS, uma das principais enzimas envolvidas na vasodilatação (YANG et al., 2011), assim como contribui para o aumento da biodisponibilidade de NO devido ao aumento da SOD-1, que é uma enzima responsável por catalisar a dismutação do superóxido em oxigênio e peróxido nítrico, contribuindo para melhora na

vasodilatação (YANG et al., 2011; MORAES et al., 2008). Dessa forma, o EF pode ser um adjuvante na prevenção da disfunção endotelial por meio da manutenção da biodisponibilidade de NO e, conseqüentemente, contribui para a redução do risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Essas evidências sugerem que os efeitos do exercício físico se devem em parte à melhora da vasodilatação endotélio-dependente (MAIORANA et al., 2003; DA SILVA et al., 2012). Por outro lado, a participação do óxido nítrico não se limita apenas ao vasorrelaxamento; alguns autores verificaram que essa molécula é capaz de inibir a agregação plaquetária e possui propriedades antiproliferativas e antiapoptóticas (VANNI et al., 2007; MCALLISTER, 2008).

Pacientes com infarto agudo do miocárdio apresentam melhora na função endotelial após a prática de exercício físico (VONA et al., 2009). Esses efeitos benéficos por sua vez desaparecem após a descontinuidade do EF já no primeiro mês de inatividade; este estudo sugere, assim, a importância do EF na função endotelial. Em outro estudo experimental, com a aorta torácica e com a artéria mesentérica de ratos tratados cronicamente com L-NAME (inibidor da eNOS), observou-se hipertensão. Esses animais, quando submetidos a quatro semanas de EA, apresentaram diminuição da pressão arterial. Esse efeito se deve ao aumento da produção de NO nesse tecido, associado ao aumento da expressão da eNOS¹⁶. Em outro estudo, Heylen et al. (2008) utilizaram o mesmo leito vascular, proveniente de ratos saudáveis submetidos ao EA de intensidade moderada e com diferentes frequências de exercício (1, 3 e 5 dias por semana), e verificaram que, quanto maior a frequência de exercício, maior foi a resposta vasodilatadora endotélio-dependente. Estes autores sugerem que essas evidências se devem à maior produção de substâncias vasodilatadoras (NO, PGI₂ e EDHF) (HEYLEN, 2007).

Além desses efeitos do EA sobre a função vascular, algumas pesquisas científicas demonstram que o exercício resistido (ER) também promove efeitos semelhantes no sistema cardiovascular, como o aumento do fluxo sanguíneo basal da musculatura esquelética e a melhora da função endotelial por mecanismos ainda não compreendidos (SELIG et al., 2004; VINET et al., 2011; DE FILIPPIS et al., 2006; KEMI et al., 2005). Alguns autores sugerem que esses efeitos do ER sobre a função endotelial se devem ao aumento na produção de

substâncias vasodilatadoras, como, por exemplo, o óxido nítrico (NO), a manutenção do tônus da parede vascular e o aumento da sua biodisponibilidade (MORAES et al., 2008; ZAGO, 2009; ARVOLA et al., 1999).

Farias et al. (2010) verificaram que artérias carótidas isoladas de ratos submetidos ao ER (20 séries de 15 repetições e com intensidade moderada) apresentaram melhora da função endotelial, tendo como consequência melhora nos níveis pressóricos. Essas evidências, segundo esses autores, podem estar relacionadas ao aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico (FARIA et al., 2010; ZAGO, 2009). A perda da capacidade funcional do endotélio ou disfunção endotelial é decorrente de uma menor produção de fatores vasodilatadores, e o exercício resistido parece desempenhar importante papel na melhora do quadro hipertensivo em condições fisiológicas alteradas.

CONCLUSÃO

O EF regular está associado a resultados positivos na regulação do tônus vascular e na manutenção de sua estrutura, bem como é importante para a manutenção do fluxo sanguíneo em condições desfavoráveis, o que pode ser devido, em parte, ao efeito positivo sobre a função endotelial, podendo contribuir de forma benéfica para a saúde. Além disso, o exercício físico, realizado sob a supervisão de Educadores Físicos, pode ser considerado um importante meio para o tratamento não farmacológico da pressão arterial e, em especial, como uma ferramenta eficaz para a prevenção de doenças cardiovasculares decorrentes de alterações metabólicas, como a obesidade e o diabetes.

Agradecimentos/Financiamentos

Este artigo tem apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e da Fundação de Apoio à Pesquisa e à Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe (FAPITEC/SE). Agradecemos à senhorita Rafaela Eugênia Arce Dantas, por ter realizado a tradução do resumo para língua inglesa. JESA

participou da análise e seleção de artigos científicos; do preparo do artigo; e elaborou as figuras do artigo. MTF participou da análise e seleção de artigos científicos; e do preparo do artigo. MVS participou na análise científica e intelectual do artigo. ACM participou da análise científica e intelectual do artigo, da revisão científica do artigo e do resumo traduzido na língua inglesa.

ABSTRACT

ENDOTHELIAL FUNCTION AND MOLECULAR ADJUSTMENTS PROMOTED BY THE PRACTICE OF PHYSICAL EXERCISE: A BRIEF REPORT OF THEIR EFFECTS ON THE VASCULAR SYSTEM

The vascular endothelium is essential for the regulation of vascular tone and in maintaining the structure of the vessels, and is also important for the maintenance of blood flow, tissue perfusion and protection against spasm, thrombosis and atherogenesis. However, metabolic disorders such as hypertension, diabetes and obesity may contribute to the development of the endothelial dysfunction. The risk of these diseases is significantly reduced by modifying appropriately lifestyle such as increasing levels of physical exercise (PE). However, the exact mechanisms by which the PE influences in the development and progression of cardiovascular disease are not clear. In this article, we emphasize important changes promoted by the practice of physical exercise on vascular function as well as its effects on the maintenance of health in the prevention of cardiovascular diseases.

Keywords: cardiovascular physiology, physical exercise, endothelial function.

REFERÊNCIAS

DBH VI – VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 17, n. 1, p. 11-17, 2010.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **ACSM's guidelines for exercise testing and prescription**. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins, 2006.

ARVOLAP.; WU X.; KÄHÖNEN M.; MÄKYNEN H.; RIUTTAA.; MUCHA I.; SOLAKIVI T.; KAINULAINEN H.; PÖRSTI I. Exercise enhances vasorelaxation in experimental obesity associated hypertension. **Cardiovascular Research**, v. 43, n. 4, p. 992-1002, 1999.

BAJPEYI, S.; TANNER, C. J.; SLENTZ, C. A.; DUSCHA, B. D.; MCCARTNEY, J. S. et al. Effect of exercise intensity and volume on persistence of insulin sensitivity during training cessation. **Journal Applied Physiology**, v. 106, p. 1079-1085, 2009.

BATLOUNI, M. Endotélio e hipertensão arterial. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 8, p. 328-38, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. **Vigitel Brasil 2010**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRUM, P. C.; FORJAZ, C. L. M.; TINUCCI, T.; NEGRÃO, C. E. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. **Rev. Paul. Educ. Fís., São Paulo**, v.18, p. 21-31, ago. 2004.

CARAMORI, P.R.A.; ZAGO, A.J. Disfunção endotelial e doença arterial coronariana. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 75, n. 2, 2000.

CARVALHO, M.H.C.; NIGRO, D.; LEMOS, V.S.; TOSTES, R.C.A.; FORTES, Z.B. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 8, p. 76-88, 2001.

CORRÊA, T. D.; NAMURA, J. J.; DA SILVA, C. A. P.; CASTRO, M. G. Hipertensão arterial sistêmica: atualidades sobre sua epidemiologia, diagnóstico e tratamento. **Arq. Med. ABC**, v. 31, n. 2, p. 91-101, 2005.

COSTA, J. B. Y.; GERAGE, A. M.; GONÇALVES, C. G. S. et al. Influência do estado de treinamento sobre o comportamento da pressão arterial após uma sessão de exercícios com pesos em idosas hipertensas. **Rev. Bras. Med. Esporte**, v. 16, n. 2, mar./abr. 2010.

CUNHA, G. A.; RIOS, A. C. S.; MORENO, J. R. et al. Hipotensão pós-exercício em hipertensos submetidos ao exercício aeróbio de

intensidades variadas e exercício de intensidade constante. **Rev. Bras. Med. Esport.**, v. 12, n. 6, 2006.

DA SILVA, C. A.; RIBEIRO, J. P.; CANTO, J. C. A. U. et al. High-intensity aerobic training improves endothelium dependent vasodilation in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 95, p. 237-245, 2012.

DENTON, K. M.; WARWICK, P.; ANDERSON, W. P.; SINNIH, R. Effects of angiotensin II on regional afferent and efferent arteriole dimensions and the glomerular pole. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 279, p. R629-R638, 2000.

DE FILIPPIS, E.; CUSI, K.; OCAMPO, G, et al. Mandarin. Exercise-induced improvement in vasodilatory function accompanies increased insulin sensitivity in obesity and type 2 diabetes mellitus. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 91, n. 12, p. 4903-4910, 2006.

DIAS, R.; PRESTES, J.; MANZATTO, R. et al. Efeitos de diferentes programas de exercício nos quadros clínico e funcional de mulheres com excesso de peso. **Rev. Bras. Cineantropom. Desempenho Hum.**, v. 8, n. 3, p. 58-65, 2006.

DIAS, R. G.; NEGRÃO, C. E.; KRIEGER, M. H. Óxido nítrico e sistema cardiovascular: ativação celular, reatividade vascular e variante genética. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 96, n. 1, p. 68-75, 2011.

D'ORLEANS-JUSTE, P.; HOUDE, M.; RAE, G. A. et al. Endothelin-1 (1-31): from chymase-dependent synthesis to cardiovascular pathologies. **Vascul. Pharmacol.**, v. 49, p. 51-62, 2008.

EDWARDS, G.; DORA, K. A.; GARDENER, M. J.; GARLAND, C. J.; WESTON, A. H. K⁺ is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in rat arteries. **Nature**, v. 396, nov. 1998.

FARIA T. O.; TARGUETA, G. P.; ANGELI, J. K.; ALMEIDA, E. D. S.; STEFANON, I. et al. Acute resistance exercise reduces blood pressure and vascular reactivity, and increases endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. **European Journal Applied Physiology**, v. 110, n. 2, p. 359-366, 2010.

FLORA FILHO, R.; ZILBERSTEIN, B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções. **Rev Ass. Med. Brasil**, v. 46, n. 3, p. 265-71, 2000.

FUCHSJÄGER-MAYRL, G.; PLEINER, J.; WIESINGER, G. F. et al. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 25, p. 1795-801, 2002.

GHISI, G. L. M.; DURIEUX, A.; PINHO, R. et al. Exercício físico e disfunção endotelial. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 95, n. 5, p. e130-e137, 2010.

GOLIGORSKY, M. S.; LI, H.; BRODSKY, S.; CHEN, J. Relationships between caveolae and eNOS: everything in proximity and the proximity of everything. **American Journal of Physiology Renal Physiology**, v. 283, p. F1-F10, 2002.

GRGIC I.; KAISTHA, B. P.; HOYER, J.; KÖHLER, R. Endothelial Ca²⁺-activated K⁺ channels in normal and impaired EDHF-dilator responses – relevance to cardiovascular pathologies and drug. **British Journal of Pharmacology**, v. 157, p. 509-526, 2009.

HEYLEN, E.; GUERRERO, F.; MANSOURATI, J. et al. Effect of training frequency on endothelium-dependent vasorelaxation in rats. **European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation**, v. 15, n. 1, p. 52-58, 2007.

HOWLEY, E.T. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, p. 364-369, 2001.

JIN, X.; OTONASHI, Y. S.; ZAMAMI, Y. et al. New molecular mechanisms for cardiovascular disease: contribution of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the regulation of vasoconstriction in peripheral resistance arteries. **J. Pharmacol. Sci.**, v. 116, p. 332-336, 2011.

KEMI O.J.; HARAM P.M.; LOENNECHEN J. P. et al. Moderate vs. high exercise intensity: Differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. **Cardiovascular Research**, v. 67, n. 1, p. 161-172, 2005.

KURU, O.; SENTÜRK, U. K.; KOCER, G. et al. Effect of exercise training on resistance arteries in rats with chronic NOS inhibition. **J. Appl. Physiol.**, v. 107, p. 896-902, 2009.

- LUZ, P.L.; LAURINDO, R.M.; CHAGAS, A.C.P. Endotélio e doenças cardiovasculares. São Paulo: Atheneu, 2005.
- MAIORANA, A.; O'DRISCOLL, G.; TAYLOR, R. et al. Exercise and the nitric oxide. **Sports Med.**, v. 33, n. 14, p. 1013-1035, 2003.
- MATLUNG, H. L.; BAKKER, E. N. T. P.; VANBAVEL, E. Shear stress, reactive oxygen species, and arterial structure and function. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 11, n. 7, 2009.
- MCALLISTER, R. M.; NEWCOMER, S. C.; LAUGHLIN, M. H. Vascular nitric oxide: effects of exercise training in animals. **Appl. Physiol, Nutr. Metab.**, v. 33, n. 1, p. 173-178, 2008.
- MIKUS, C. R.; FAIRFAX, S. T.; LIBLA, J. L.; BOYLE, L. J, et al. Seven days of aerobic exercise training improves conduit artery blood flow following glucose ingestion in patients with type 2 diabetes. **J. Appl Physiol.**, v. 111, p. 657-664, 2011.
- MOMBOULI, J. V.; VANHOUTTE, P. M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor(s): updating the unknown. **TIPS**, v. 18, 1997.
- MORAES, C.; DAVEL, A. P. C.; ROSSONI, L. V. et al. Exercise training improves relaxation response and SOD-1 expression in aortic and mesenteric rings from high caloric diet-fed rats. **BMC Physiology**, v. 8, n. 12, 2008.
- MUNIYAPPA, R.; QUON, M. J. Insulin action and insulin resistance in vascular endothelium. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, v. 10, n. 4, p. 523-30, 2007.
- PÁDUA, M. F.; PÁDUA, T. F.; PAULI, JR. et al. Exercício físico reduz a hiperglicemia de jejum em camundongos diabéticos através da ativação da AMPK. **Rev. Bras. Med. Esport.**, v. 15, n. 3, 2009.
- PINHEIRO, C. H. J.; SOUSA FILHO, W. M.; NETO, J. O. et al. Exercício físico previne alterações cardiometabólicas induzidas pelo uso crônico de glicocorticoides. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 93, n. 3, p. 400-408, 2009.
- PITANGA, C. P. S.; OLIVEIRA, R. J.; LESSA, I. et al. Atividade física como fator de proteção para comorbidades cardiovasculares em mulheres obesas. **Rev. Bras. Cineantropom. Desempenho Hum.**, v. 12, n. 5, p. 324-330, 2010.

RIGLA, M.; SANCHEZ-QUESADA, J. L.; ORDOÑEZ-LLANOS, J. et al. Effect of physical exercise on lipoprotein(a) and low-density lipoprotein modifications in type 1 and type 2 diabetic patients. *Metabolism*, v. 49, n. 5, p. 640-647, 2000.

RUBANYI, G.M.; POLOKOFF, M.A. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol. Rev.*, v. 46, p. 328-415, 1994.

SILVA, B. R.; PERNOMIAN, L.; BENDHACK, L. M. Contribution of oxidative stress to endothelial dysfunction in hypertension. *Front Physiol.*, v. 3, n. 441, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes para o tratamento e acompanhamento do Diabetes Mellitus**, 2007.

TANG, E. H. C.; VANHOUTTE, P. M. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? *Eur. J. Physiol.*, v. 459, p. 995-1004, 2010.

VANNI, D. S.; HORSTMANN, B.; BENJO, A. M, et al. Óxido nítrico: inibição das plaquetas e participação na formação do trombo. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, v. 43, n. 3, p. 181-189, 2007.

VINET, A.; KARPOFF, L.; WALTHER, G. et al. Vascular reactivity at rest and during exercise in middle-aged obese men: effects of short-term, low-intensity, exercise training. *Int. J. Obes. (Lond)*, v. 35, n. 6, p. 820-8, 2011.

VIRDIS, A.; NEVES, M. F.; DURANTI, E. et al. Microvascular endothelial dysfunction in obesity and hypertension. *Curr. Pharm. Des.*, v. 19, n. 13, p. 2382-9, 2012.

VONA, M.; CODELUPPI, G. M.; IANNINO, T. et al. Effects of different types of exercise training followed by detraining on endothelium-dependent dilation in patients with recent myocardial infarction. *Circulation*, v. 31, n. 119(12), p. 1601-8, 2009.

ZAGO, A. S.; KOKUBUN, E.; BROWN, M. D. Exercício físico como estímulo para o aumento da produção e biodisponibilidade do óxido nítrico e seu efeito no controle da pressão arterial. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, Umuarama, v. 13, n. 1, p. 59-66, 2009.

ZECCHIN, H. G.; BEZERRA, R. M. N.; CARVALHEIRA, J. B. C. et al. Insulin signalling pathways in aorta and muscle from two animal models of insulin resistance – the obese middle-aged and the spontaneously hypertensive rats. **Diabetologia**, v. 46, p. 479-491, 2003.

ZECCHIN, H. G.; PRIVIERO, F. B. M.; SOUZA, C. T. 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, 2007.

YANG, A. L.; CHIA, W. L.; LEE, S. D. et al. Enhancement of vasorelaxation in hypertension following high-intensity exercise. **Chinese J. Physiol.**, v. 54, n. 2, p. 87-95, 2011.

YANG, A. L.; SU, C. T.; LIN, K. L. et al. Enhancement of vascular function mediated by insulin and insulin-like growth factor-1 following single exercise session. **Chinese J. Physiol.**, v. 51, p. 71-77, 2008.

Endereço para correspondência:

Av. Marechal Rondon s/n Jardim Rosa Elze,
Cidade Universitária Prof. José Aloísio de Campos
CEP: 49100-000 São Cristovão SE

E-mail: araujo_jes@yahoo.com.br

E-mail: acmarcal@yahoo.com.br



Exercício Resistido Restaura a Função Endotelial e Reduz a Pressão Arterial de Ratos Diabéticos Tipo 1

Resistance Exercise Restores Endothelial Function and Reduces Blood Pressure in Type 1 Diabetic Rats

Marcelo Mendonça Mota¹, Tharciano Luiz Teixeira Braga da Silva¹, Milene Tavares Fontes¹, André Sales Barreto¹, João Eliakim dos Santos Araújo¹, Antônio Cesar Cabral de Oliveira², Rogério Brandão Wichi², Márcio Roberto Viana Santos¹

Departamento de Fisiologia - Universidade Federal de Sergipe (UFS)¹; Departamento de Educação Física - UFS², São Cristóvão, SE – Brasil

Resumo

Fundamento: Os efeitos do exercício resistido sobre os parâmetros cardiovasculares não são consistentes.

Objetivos: Foram avaliados os efeitos do exercício resistido sobre as alterações na glicemia, reatividade vascular e pressão arterial de ratos diabéticos.

Métodos: Ratos Wistar foram divididos em três grupos: grupo controle (n = 8), diabético sedentário (n = 8) e diabético treinado (n = 8). O exercício resistido foi realizado no aparelho de agachamento para ratos e consistiu em três séries de dez repetições com uma intensidade de 50%, três vezes por semana, durante 8 semanas. As alterações na reatividade vascular foram avaliadas em anéis de artéria mesentérica superior.

Resultados: Foi observada uma redução significativa da resposta máxima dos relaxamentos induzidos por acetilcolina no grupo diabético sedentário ($78,1\% \pm 2$) e um aumento do grupo diabético treinado ($95 \pm 3\%$), sem alterar a potência. Na presença de N^o-nitro-L-arginina metil éster, os relaxamentos induzidos por acetilcolina foram significativamente reduzidos nos grupos controle e diabético treinado, mas não no grupo diabético sedentário. Além disso, foi observado um aumento significativo ($p < 0,05$) da pressão arterial média no grupo diabético sedentário de $104,9 \pm 5$ para $126,7 \pm 5$ mmHg, quando comparado ao grupo controle. Por outro lado, o grupo diabético treinado apresentou redução significativa ($p < 0,05$) nos níveis da pressão arterial média de $126,7 \pm 5$ mmHg para $105,1 \pm 4$ mmHg, quando comparado ao diabético sedentário.

Conclusões: O exercício resistido foi capaz de restaurar a funcionalidade endotelial e impedir o aumento da pressão arterial em ratos com diabetes tipo 1. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(1):25-32)

Palavras-chave: Ratos; Exercício; Resistência Física; Endotélio Vascular / fisiologia; Pressão Arterial / fisiologia; Diabetes.

Abstract

Background: Resistance exercise effects on cardiovascular parameters are not consistent.

Objectives: The effects of resistance exercise on changes in blood glucose, blood pressure and vascular reactivity were evaluated in diabetic rats.

Methods: Wistar rats were divided into three groups: control group (n = 8); sedentary diabetic (n = 8); and trained diabetic (n = 8). Resistance exercise was carried out in a squat device for rats and consisted of three sets of ten repetitions with an intensity of 50%, three times per week, for eight weeks. Changes in vascular reactivity were evaluated in superior mesenteric artery rings.

Results: A significant reduction in the maximum response of acetylcholine-induced relaxation was observed in the sedentary diabetic group ($78.1 \pm 2\%$) and an increase in the trained diabetic group ($95 \pm 3\%$) without changing potency. In the presence of N^o-nitro-L-arginine methyl ester, the acetylcholine-induced relaxation was significantly reduced in the control and trained diabetic groups, but not in the sedentary diabetic group. Furthermore, a significant increase ($p < 0.05$) in mean arterial blood pressure was observed in the sedentary diabetic group (104.9 ± 5 to 126.7 ± 5 mmHg) as compared to that in the control group. However, the trained diabetic group showed a significant decrease ($p < 0.05$) in the mean arterial blood pressure levels (126.7 ± 5 to 105.1 ± 4 mmHg) as compared to the sedentary diabetic group.

Conclusions: Resistance exercise could restore endothelial function and prevent an increase in arterial blood pressure in type 1 diabetic rats. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(1):25-32)

Keywords: Rats; Exercise; Physical Endurance; Endothelium, vascular / physiology; Arterial Pressure / physiology; Diabetes.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Márcio Roberto Viana Santos •
Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Sergipe, Avenida Marechal Rondon, s/n, Rosa Elze. CEP 49100-000, São Cristóvão, SE – Brasil
E-mail: marciorsantos@bol.com.br, marcio@infonet.com.br
Artigo recebido em 29/06/13; revisado em 19/11/13; aceito em 28/11/13.

DOI: 10.5935/abc.20140087

Introdução

O diabetes melito é caracterizado como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia associada a complicações secundárias no sistema cardiovascular^{1,2}. O aumento nos níveis glicêmicos está associado à disfunção endotelial *in vivo* e *in vitro*^{3,4}. A disfunção endotelial é um fenômeno sistêmico e refere-se ao desequilíbrio da produção endotelial de mediadores que regulam o tônus vascular e contribui, em parte, para o aumento nos níveis de pressão arterial⁵. A disfunção endotelial no diabetes melito tipo 1 pode ser considerada um marcador precoce de doenças cardiovasculares⁶.

Muitos fatores podem explicar a disfunção endotelial no diabetes melito tipo 1, como hiperlipidemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hipertensão⁷. Em adição, a literatura indica que o exercício resistido contribui para a prevenção/o tratamento de patologias que acometem o metabolismo e a função cardiovascular⁸⁻¹⁰. O exercício resistido tem demonstrado ser um importante potencial terapêutico, por promover ganho de massa muscular esquelética, aumento na sensibilidade à insulina e redução da glicemia plasmática em ratos diabéticos^{9,11}. Esses efeitos também são apresentados pelo exercício aeróbio^{11,12}.

Estudos sugerem que o exercício aeróbio é eficaz no tratamento da disfunção endotelial no diabetes¹³⁻¹⁵. Por outro lado, pouco se sabe sobre os efeitos crônicos do exercício resistido na pressão arterial e na função endotelial de ratos diabéticos do tipo 1. Nós consideramos a hipótese de que a utilização do exercício resistido em longo prazo pode minimizar os efeitos deletérios que acometem o sistema cardiovascular e o controle metabólico apresentados por animais induzidos ao diabetes melito tipo 1. Dentre essa perspectiva, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos crônicos do exercício resistido sobre as alterações na glicemia, reatividade vascular e pressão arterial de ratos diabéticos.

Métodos

Animais e delineamento experimental

Ratos Wistar machos (*Rattus norvegicus*), com idade de 3 meses, pesando entre 250 e 300 g, foram utilizados em todos os experimentos. Os animais foram mantidos sob condições controladas de temperatura (22 ± 1 °C) e ciclo claro-escuro de 12 horas, tendo livre acesso à água e à ração específica para roedores (Labina, Purina). Todos os procedimentos descritos no presente trabalho foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da Universidade Federal de Sergipe (UFS), com protocolo número 01/2008. Os animais foram divididos em três grupos com oito animais cada: Grupo Controle (C), Diabético Sedentário (DS) e Diabético Treinado (DT). Os animais dos grupos C e DS foram mantidos em suas caixas sem exposição ao exercício, enquanto que os animais do grupo DT foram submetidos a 8 semanas de exercício resistido.

Drogas

As drogas utilizadas foram: Cloreto de Acetilcolina (ACh), L-fenilefrina (FEN), N^o-nitro-L-Arginina Metil Éster (L-NAME), aloxano – todos da SIGMA® (Estados Unidos) – e tiopental sódico (Thiopentax, Cristália, Itapira, SP, Brasil).

Indução do diabetes e medida da glicemia

A indução do diabetes experimental foi realizada conforme descrito por Da Silva Costa e cols.¹⁶. Os animais, após jejum prévio de 24 horas, foram induzidos ao diabetes por meio da administração de aloxano na dose única de 40 mg/kg intravenosa (veia peniana), 2 semanas antes do início do protocolo de exercício. Os animais com glicemia ≥ 200 mg/dL foram selecionados como diabéticos. A glicemia foi medida 1 semana após o tratamento com aloxano utilizando fitas reagentes (ACCU-CHEK Advantage II, Roche®, São Paulo, SP, Brasil) acoplada a um glicosímetro portátil digital (ACCU-CHEK Advantage II, Roche®, São Paulo, SP, Brasil).

Protocolo de exercício

O exercício resistido foi realizado em aparelho de agachamento segundo modelo de Tamaki e cols.¹⁷. Os animais do DT, após 1 semana de familiarização, foram treinados com três séries de dez repetições, com intervalos de repouso de 60 segundo, e intensidade de 50% da carga estabelecida por meio do teste de 1 Repetição Máxima (1RM), três vezes por semana. Para a determinação da força máxima, cargas sucessivas foram acrescentadas ao equipamento, e os animais foram estimulados eletricamente a executar uma repetição. Entre os incrementos de carga, repouso adequados de 5 minutos foram aplicados na tentativa de permitir a recuperação da musculatura trabalhada. Foi considerada como carga máxima para cada animal aquela que foi realizada com o maior peso e permitiu o movimento completo. As cargas de treinamento foram reajustadas a cada 2 semanas por meio de um novo teste de 1RM¹⁸. Os parâmetros de estimulação elétrica foram realizados conforme descrito por de Cássia Cypriano Ervati Pinter e cols.¹⁹. Os animais foram estimulados a executar as séries por meio da aplicação de estímulos elétricos (20 V, 0,3 segundo de duração, 3 segundos de intervalo)²⁰ por eletrodos (Valu Trode, Modelo CF3200, Axelgaard, Fallbrook, CA, Estados Unidos) fixados na cauda e conectados a um eletroestimulador (BIOSET, Physiotonus Four, Modelo 3050, Rio Claro, SP, Brasil).

Procedimento cirúrgico e registro direto da pressão arterial média

Neste procedimento, os animais foram anestesiados com tiopental sódico (45 mg/kg, intraperitoneal), e cateteres de polietileno (PE-10/50, Intramedic, Becton Dickinson and Company, Sparks, MD, Estados Unidos), preenchidos com solução salina heparinizada (1:20 v/v), foram implantados, através de incisão inguinal, na artéria femoral esquerda, para o registro da pressão arterial. Após a inserção e fixação, o cateter foi exteriorizado na região cervical posterior do animal (*scapulae*) e incisão suturada. Após as suturas das incisões e

o término dos procedimentos cirúrgicos, todos os animais receberam cloridrato de oxitetraciclina (antibiótico de ação prolongada) em dose única (0,2 g/kg) por via intramuscular e diclofenaco sódico na dose de 10 mg/kg/dia por via oral; em seguida, eles foram colocados em caixas individuais, onde permaneceram por um período mínimo de 24 horas (recuperação pós-operatória).

Após recuperação pós-operatória com os animais apresentando mobilidade espontânea, o cateter foi acoplado a um transdutor de pressão (Edwards Lifescience®, Irvine, CA, USA) e, após 30 minutos de estabilização do sinal, foram registrados 5 minutos para análise dos dados. Após 24 horas da coleta dos registros de pressão arterial média os animais foram anestesiados e preparados para os experimentos de reatividade vascular.

Reatividade vascular da artéria mesentérica superior

A preparação do tecido foi realizada conforme descrito por Araujo e cols.¹⁰. A funcionalidade do endotélio foi verificada pela habilidade, medida em porcentagem, de 1 μ M de ACh em relaxar mais do que 75% dos anéis pré-contraídos com 1 μ M de FEN²¹.

As alterações na reatividade vascular foram avaliadas por meio da obtenção de curvas concentração-resposta para ACh (10^{-9} - 10^{-4} M), um agonista muscarínico não seletivo. Para avaliar a participação do óxido nítrico nos relaxamentos induzidos por ACh, as curvas para esse agente foram também obtidas na presença de L-NAME (100 μ M), um inibidor da Óxido Nítrico Sintetase (NOS).

Análises estatísticas

Inicialmente, todos os dados foram submetidos ao teste de Kolmogorov-Smirnov, com o intuito de determinar se suas distribuições de probabilidade apresentavam-se como paramétricas ou não paramétricas. Todos os dados apresentaram uma distribuição normal. Os valores foram expressos como a média \pm Erro Padrão da Média (EPM). Quando necessário, os testes *t* de Student para amostras independentes e a Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas ou de duas vias, seguidas do pós-teste de Bonferroni, foram realizados para avaliar a significância das diferenças entre as médias. A correlação de Pearson foi utilizada para determinar a associação entre o relaxamento induzido por ACh e a glicemia. Os valores foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. Para todos esses procedimentos, foi utilizado o programa estatístico GraphPad Prism versão 3.02 (GraphPad Software, San Diego, CA, Estados Unidos).

Resultados

Força máxima

Pôde ser observado que, no início dos experimentos, os níveis de força foram similares em todos os grupos (C: $956,3 \pm 63,3$ g, com $n = 8$; DS: $1.022,2 \pm 32,3$ g, com $n = 8$; e DT: $945,4 \pm 108,7$ g, com $n=8$). Após 8 semanas de experimento, os animais dos grupos C e DS não apresentaram diferenças estatisticamente

significativas em seus níveis de força ($1.032,2 \pm 44,0$ e $1030,5 \pm 61,2$ g, respectivamente). Além disso, é possível observar que o exercício resistido promoveu um aumento ($p < 0,01$) nos níveis de força de $945,4 \pm 108,7$ para $1.327,3 \pm 98,7$ g.

Glicemia

O efeito do exercício resistido está demonstrado na Figura 1. Pode ser observado que o aloxano induziu ao aumento ($p < 0,001$) da glicemia em ambos os grupos experimentais. Além disso, é possível observar que o exercício resistido promoveu redução ($p < 0,05$) da glicemia após 8 semanas de tratamento (Figura 1).

Relaxamento dependente do endotélio

Como demonstrado na Figura 2, a ACh induziu ao relaxamento dependente da concentração em anéis isolados de artéria mesentérica superior, com endotélio intacto em todos os grupos. Nem o diabetes, nem o exercício resistido interferiu na sensibilidade arterial, tendo em vista que a pD_2 (concentração a partir da qual o agonista produz uma resposta igual a 50% da resposta máxima) permaneceu inalterada. No entanto, no grupo DS, o diabetes promoveu redução ($p < 0,001$) na $R_{m\acute{a}x}$ quando comparado ao grupo C. Esse feito foi revertido ($p < 0,01$) nos animais treinados que receberam aloxano (DT). Além disso, a Figura 3 mostra uma forte correlação negativa entre o relaxamento induzido por ACh e a glicemia nos grupos DS ($r = -0,9710$; $p = 0,001$, com $n = 8$) e DT ($r = -0,9874$; $p = 0,001$, com $n = 8$).

Relaxamento dependente do endotélio na presença de L-NAME

Como observado na Tabela 1, o L-NAME foi capaz de reduzir ($p < 0,001$) a potência ao agonista (pD_2) e a $R_{m\acute{a}x}$ ($p < 0,01$ e $p < 0,001$) dos relaxamentos induzidos por ACh nos grupos C e DT, respectivamente. Essa redução não foi observada no DS. Entre os grupos, a presença de L-NAME aumentou significativamente ($p < 0,001$) a pD_2 dos relaxamentos induzidos por ACh do grupo DS em relação ao grupo C, sem modificar a resposta máxima. Por outro lado, o L-NAME reduziu significativamente ($p < 0,001$) a pD_2 e a $R_{m\acute{a}x}$ ($p < 0,01$) dos relaxamentos induzidos por ACh no grupo DT quando comparado ao grupo DS.

Pressão arterial média

A indução do diabetes com aloxano promoveu aumento ($p < 0,05$) da pressão arterial média no grupo DS. Inversamente, o exercício resistido reduziu ($p < 0,05$) a pressão arterial dos animais treinados que receberam aloxano (Figura 4).

Discussão

Os resultados indicam que o exercício resistido em animais diabéticos do tipo 1 promove redução da glicemia, restaura a função endotelial e diminui a pressão arterial após 8 semanas de treinamento.

Artigo Original

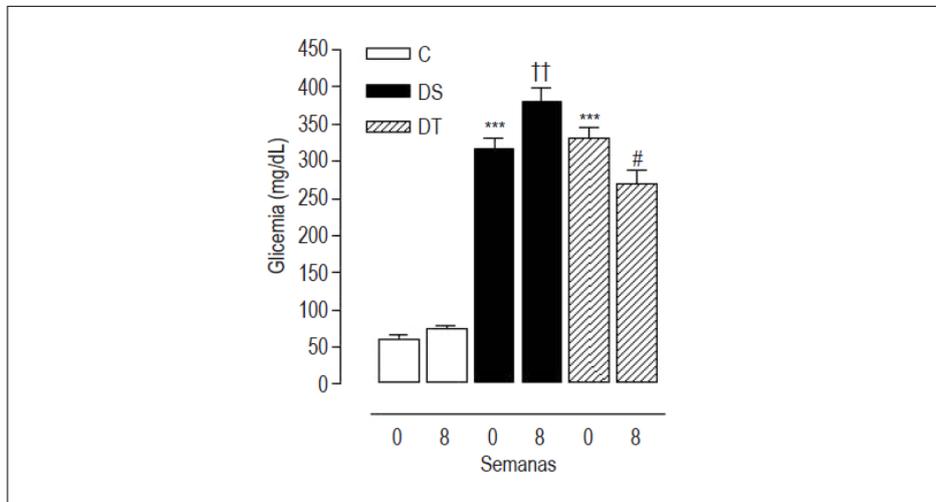


Figura 1 – Variação da glicemia de ratos no início (0) e ao final (8) de 8 semanas de treinamento: grupos controle (C); diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT). Os dados são expressos como média \pm erro padrão da média. As diferenças estatísticas foram determinadas pela análise de variância para medidas repetidas seguidas pelo pós-teste de Bonferroni. $^{\#} p < 0,001$ vs. C; $^{\ddagger} p < 0,01$ vs. DS; $^{\#} p < 0,05$ vs. DT.

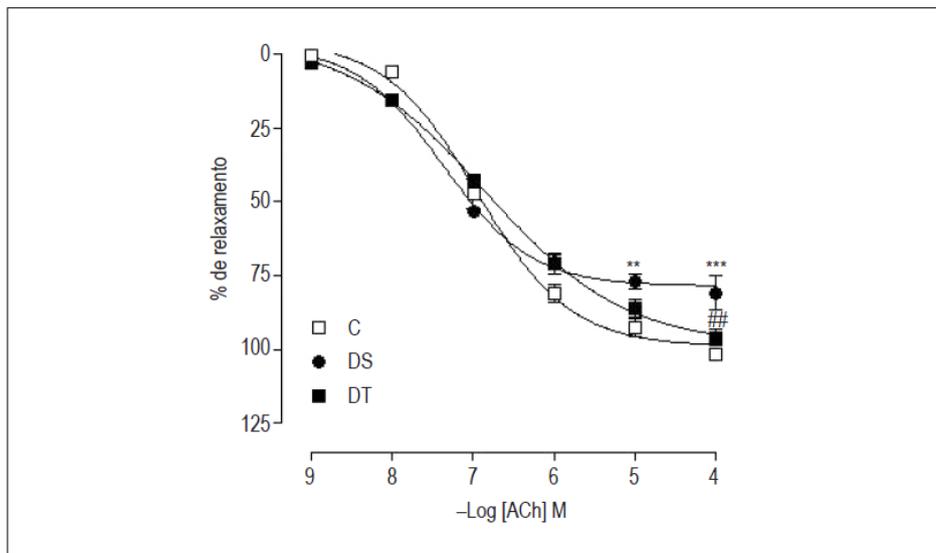


Figura 2 – Curvas concentração-resposta para acetilcolina (ACh: $10^9 - 10^{-4}$ M) em anéis isolados da artéria mesentérica superior, com endotélio intacto e pré-contratadas com L-fenilefrina ($1 \mu\text{M}$). Os anéis foram obtidos de ratos dos grupos controle (C); diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT). Os dados representam as médias \pm erro padrão da média. As diferenças estatísticas foram determinadas pela análise de variância de duas vias seguida do pós-teste de Bonferroni. $^{\#} p < 0,01$ e $^{\ddagger} p < 0,001$ vs. C; $^{\#} p < 0,01$ vs. DS.

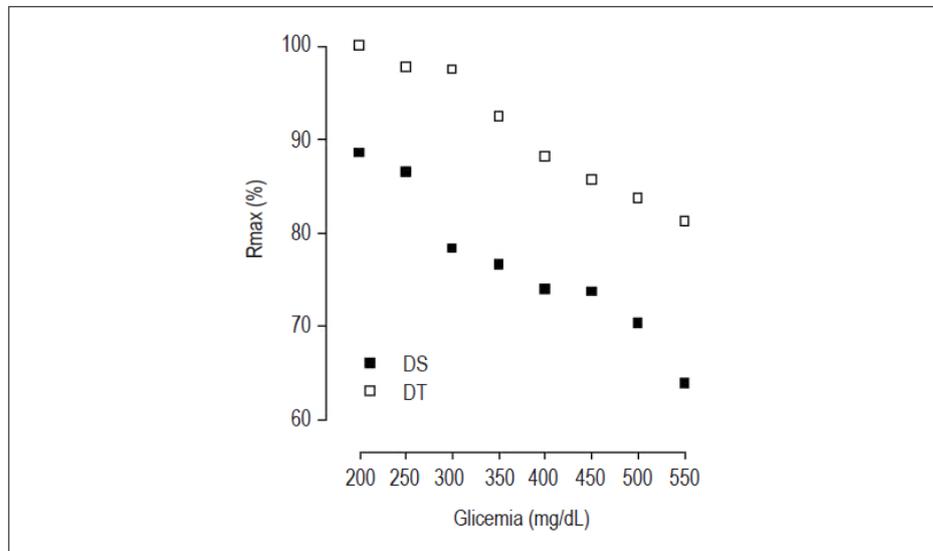


Figura 3 – Correlação entre o percentual de resposta máxima dos relaxamentos induzidos por acetilcolina e glicemia em anéis de artéria mesentérica dos grupos diabético sedentário (A) e diabético treinado (B).

Tabela 1 – Valores de potência (pD_2) e resposta máxima ($R_{m\acute{a}x}$) obtidos de curvas concentração-resposta para acetilcolina antes e após o pré-tratamento com N^o-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME)

Grupos	Condição	pD_2	$R_{m\acute{a}x}$
C	- L-NAME	$7,0 \pm 0,0$	$99,0 \pm 2,7$
	+ L-NAME	$5,5 \pm 0,1^*$	$70,0 \pm 6,2^*$
DS	- L-NAME	$7,2 \pm 0,0$	$78,0 \pm 1,8$
	+ L-NAME	$6,8 \pm 0,1^*$	$72,4 \pm 3,1$
DT	- L-NAME	$7,0 \pm 0,1$	$95,0 \pm 3,5$
	+ L-NAME	$4,9 \pm 0,2^{*#}$	$50,0 \pm 3,6^{*#}$

Os anéis foram obtidos de ratos dos grupos controle (C), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT). Os experimentos foram realizados na ausência L-NAME (- L-NAME) e na presença de $100 \mu M$ de L-NAME (+ L-NAME). Os dados representam as médias \pm erro padrão da média. As diferenças estatísticas foram determinadas pelo teste t de Student para amostras independentes (intragrupo) ou pela análise de variância seguida do pós-teste de Bonferroni (intergrupo). * $p < 0,001$ ou * $p < 0,01$ para valores - L-NAME vs. + L-NAME; # $p < 0,001$ vs. C e # $p < 0,001$ ou # $p < 0,01$ vs. DS.

No presente estudo, foi utilizado o exercício resistido, que é descrito como um tipo de exercício físico caracterizado por movimentos intermitentes e por uma via metabólica predominantemente anaeróbia^{22,23}. O exercício resistido foi realizado em um aparelho de agachamento para ratos, que já demonstrou ser eficaz em mimetizar os benéficos efeitos cardiovasculares encontrados em humanos praticantes dessa modalidade de exercício^{19,20}. Para que o animal execute o movimento de agachamento é necessária a eletroestimulação caudal. É descrito na literatura que os parâmetros de eletroestimulação usados neste estudo não promovem

alterações no sistema cardiovascular²⁰. Com base na literatura, sugerimos que os efeitos observados nos animais diabéticos treinados são diretamente relacionados ao exercício resistido.

O teste de força máxima foi usado como um indicador de eficácia do treinamento. Dentro dessa perspectiva, observamos que os animais diabéticos treinados ganharam força muscular após 8 semanas. Isso indica que o protocolo de treinamento foi capaz de promover ajustes crônicos provenientes do exercício resistido. Recentemente, esteve em destaque o importante potencial terapêutico dessa modalidade de exercício⁹. O exercício resistido demonstra ter

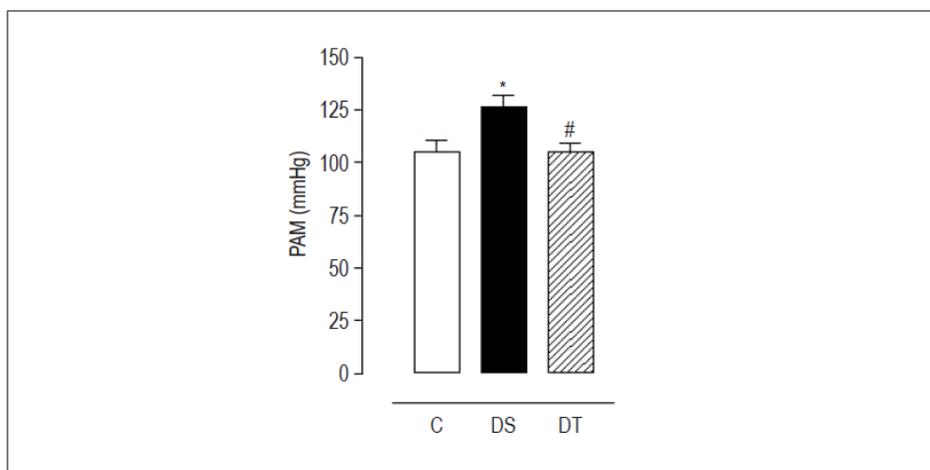


Figura 4 – Pressão arterial média de ratos dos grupos controle (C); diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT) após 8 semanas de exercício resistido. Os dados representam as médias \pm erro padrão da média. As diferenças estatísticas foram determinadas pela análise de variância para medidas repetidas seguidas pelo pós-teste de Bonferroni. * $p < 0,05$ DS vs. C e # $p < 0,05$ DT vs. DS.

um efeito benéfico na melhora da ação insulínica, no ganho de massa muscular, na redução da massa gorda, no controle glicêmico e na redução da pressão arterial em indivíduos com diabetes²⁴⁻²⁶.

Evidências experimentais e clínicas demonstram que os distúrbios metabólicos, principalmente a hiperglicemia crônica, estão estritamente relacionados com as complicações cardiovasculares provenientes do diabetes melitos^{7,26}. Para uma melhor compreensão das complicações metabólicas e cardiovasculares provenientes do diabetes, diversos modelos experimentais de diabetes induzidos em ratos têm sido amplamente utilizados por diversos grupos de pesquisa²⁷. É relatado que o aloxano causa a destruição de grande parte das células betapancreáticas, o que impossibilita a produção de insulina, necessária para demanda do organismo^{27,28}. O modelo experimental de diabetes induzido pelo aloxano é do tipo 1 e apresenta sintomas semelhantes aos encontrados em humanos, como perda de peso, poliúria, polidipsia, polifagia, glicosúria, cetonúria, aumento da produção das espécies reativas de oxigênio, hipoinsulinemia e hiperglicemia²⁷⁻²⁹.

Os níveis elevados de glicemia apresentados pelos animais diabéticos no início do estudo foram reduzidos após 8 semanas de treinamento. Da mesma forma, Farrell e cols.⁹ demonstraram que o tratamento com o exercício resistido, ao final de 8 semanas, reduziu a glicemia de animais com diabetes do tipo 1. A literatura indica que a contração muscular realizada durante o exercício físico estimula a translocação de proteínas transportadoras de glicose (GLUT4), independentemente da ação da insulina, o que resulta no aumento da captação de glicose periférica^{30,31}. Portanto, uma possível explicação para a

redução da glicemia dos animais treinados no presente estudo pode estar relacionada a uma maior ativação das vias de sinalização envolvidas no transporte de glicose independentes da ação de insulina, uma vez que nossos animais apresentam deficiência ou ausência na produção de insulina, por se tratar de um modelo de diabetes melito tipo 1^{8,28,32}.

Segundo Gross e cols.³³, a hiperglicemia causa danos, disfunções e até falência de vários órgãos, envolvendo severas alterações micro e macrovasculares. Em alguns casos, a restauração da normoglicemia reverte os danos celulares. Em outros, no entanto, esses danos são irreversíveis, o que torna o controle glicêmico um parâmetro fisiológico de essencial importância, para evitar as sérias complicações crônicas do diabetes³⁰⁻³³. Estudos têm demonstrado que o diabetes melito promove alterações no relaxamento dependente do endotélio em diferentes leitos vasculares, promovendo disfunção endotelial^{34,35}. A disfunção endotelial é considerada um biomarcador de risco cardiovascular, e a importância do endotélio, na manutenção da saúde vascular, é consenso na literatura³⁶.

Os animais diabéticos não exercitados do presente estudo apresentaram perda da funcionalidade vascular. Por outro lado, 8 semanas de exercício resistido foram capazes de restaurar a função vascular dos animais diabéticos. Tal situação pode ser justificada em virtude da redução nos níveis glicêmicos observada nos animais diabéticos exercitados. Uma vez que nossos resultados evidenciam que o relaxamento induzido por ACh tem forte correlação inversa com os níveis glicêmicos. Os animais diabéticos não exercitados apresentaram um aumento dos níveis glicêmicos e uma importante perda da funcionalidade

endotelial, em contrapartida, a redução da glicemia está associada à restauração da função vascular apresentada pelos animais diabéticos exercitados. Esses resultados reforçam os achados de vários outros estudos, que apontam o exercício resistido como uma possível ferramenta para o tratamento e/ou prevenção de doenças que apresentam perda da funcionalidade vascular, como a hipertensão e o diabetes^{8,10,19,20,38}.

É relatado, na literatura, que o diabetes melito reduz a produção endotelial de substâncias vasoativas responsáveis pelo controle do tônus vascular, como o óxido nítrico e as prostaglandinas¹. Para investigar a participação do NO nos relaxamentos dependentes do endotélio, foram obtidas curvas concentração-resposta para ACh, na presença de L-NAME. Nessa condição experimental, foi observado que L-NAME antagonizou os relaxamentos induzidos por ACh nos animais do C e DT, mas não modificou os relaxamentos dos animais do grupo DS, caracterizando uma redução na participação de um dos principais fatores relaxantes derivados do endotélio nos animais diabéticos sedentários. Esses achados estão de acordo com os resultados apresentados por Chen e cols.³⁹, que demonstraram que as R_{max} induzidas por ACh também foram reduzidas na presença de L-NAME nos animais submetidos ao exercício aeróbio por 8 semanas.

Interessantemente, os animais diabéticos exercitados apresentaram um percentual de inibição mais pronunciado nos relaxamentos realizados na presença de L-NAME quando comparados aos animais saudáveis. Tal fenômeno pode ter ocorrido em decorrência de um possível aumento no relaxamento dependente de NO proporcionado pelo exercício resistido. O aumento dos relaxamentos apresentados neste estudo corrobora outros achados, nos quais houve um aumento na produção de NO mediada pelo exercício aeróbio no modelo experimental de diabetes tipo 1¹⁴.

Estudos com humanos portadores de diabetes tipo 1 também demonstraram que o exercício aeróbio melhorou a função endotelial em leitos vasculares que não estão diretamente envolvidos durante o exercício¹³. Em nosso estudo, os efeitos observados nas artérias dos animais exercitados sugerem também um possível efeito vascular generalizado, pois a artéria analisada encontrava-se distante dos tecidos mais ativos durante execução do exercício. Esse efeito vascular generalizado também foi observado por Faria e cols.³⁸, sendo que uma única sessão de exercício resistido aumentou o relaxamento dependente de NO na artéria caudal, reduzindo a pressão arterial em ratos espontaneamente hipertensos.

Em adição, observamos, em nosso estudo, que o exercício resistido reduziu a pressão arterial média nos animais diabéticos exercitados, demonstrando ser eficaz no tratamento da disfunção endotelial relacionada à hiperglicemia. Dados recentes do nosso laboratório demonstraram que animais hipertensos induzidos por L-NAME também apresentaram uma redução nos valores de pressão arterial após 4 semanas de exercício resistido¹⁰. A redução da resistência vascular periférica e o aumento na

condutância vascular sistêmica podem ser os mecanismos responsáveis pela queda da pressão arterial apresentada pelos animais submetidos ao exercício resistido³⁹.

Dessa forma, nossos resultados sugerem que o exercício resistido de baixa intensidade induz a respostas metabólicas e cardiovasculares semelhantes às observadas em estudos que utilizaram animais diabéticos submetidos ao exercício aeróbio^{14,15}. Mesmo se tratando de modalidades de exercício com características diferentes, tais como a via energética e a execução do movimento, ambas promovem efeitos cardiometabólicos benéficos, que auxiliam no tratamento do diabetes melito tipos 1 e 2^{11,12}.

Assim, este estudo indica que o modelo de exercício resistido utilizado foi capaz de reduzir a glicemia, restaurar a funcionalidade endotelial e reduzir a pressão arterial em animais diabéticos. Finalmente, é possível que o exercício resistido promova ajustes vasculares e metabólicos benéficos para o tratamento das disfunções presentes no diabetes melito tipo 1 em um modelo experimental¹⁰.

Agradecimentos

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Apoio à Pesquisa e à Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe (FAPITEC-SE) pelo apoio financeiro.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mota MM, Silva TLTB, Barreto AS, Santos MRV; Obtenção de dados: Mota MM, Silva TLTB, Fontes MT, Araújo JES; Análise e interpretação dos dados: Mota MM, Silva TLTB, Fontes MT, Oliveira ACC; Análise estatística: Mota MM, Silva TLTB, Barreto AS; Obtenção de financiamento: Santos MRV; Redação do manuscrito: Mota MM, Silva TLTB, Wichi RB; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mota MM, Silva TLTB, Oliveira ACC, Wichi RB, Santos MRV.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq, CAPES e FAPITEC/SE.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Marcelo Mendonça Mota pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe (UFS).

Referências

1. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoute PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol*. 2000;130(5):963-74.
2. Kumar S, Singh R, Vasudeva N, Sharma S. Acute and chronic animal models for the evaluation of anti-diabetic agents. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:9.
3. Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. *J Clin Invest*. 1991;87(5):1643-8.
4. Ting HH, Timimi FK, Boles KS, Creager SJ, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1996;97(1):22-8.
5. Tang EH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? *Pflügers Arch*. 2010;459(6):995-1004.
6. Schram N, Chaturvedi C, Schalkwijk C, Giorgino F, Ebeling P, Fuller JH, et al. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes: the EURODIAB prospective complications study. *Diabetes Care*. 2003;26(7):2165-73.
7. Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Comes Mde B. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *Int J Hypertens*. 2013;2013:653789.
8. Farrell PA, Fedele MJ, Hernandez J, Fluckey JD, Miller JL 3rd, Lang CH, et al. Hypertrophy of skeletal muscle in diabetic rats in response to chronic resistance exercise. *J Appl Physiol*. 1999;87(3):1075-82.
9. Braith RW, Stewart KJ. Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2006;113(22):2642-50.
10. Araujo AJ, Santos AC, Souza KS, Aires MB, Santana-Filho VJ, Fioretto ET, et al. Resistance training controls arterial blood pressure from L-NAME induced hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4):339-46.
11. Hall KE, McDonald MW, Cris  Kn, Campos OA, Noble EG, Melling CW. The role of resistance and aerobic exercise training on insulin sensitivity measures in STZ-induced Type 1 diabetic rodents. *Metabolism*. 2013;62(10):1485-94.
12. Mann S, Beedie C, Balducci S, Zanuso S, Allgrove J, Bertiato F, et al. Changes in insulin sensitivity in response to different modalities of exercise: a review of the evidence. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013; Oct 15. [Epub ahead of print].
13. Fuchsj ger-Mayrri C, Pleiner J, Wiesinger CF, Sieder AE, Quittan M, Nahr MJ, et al. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1795-801.
14. Chakrapan D, Sridulakul P, Thipakorn B, Bunnag S, Huxley VH, Patumraj S. Attenuation of endothelial dysfunction by exercise training in STZ-induced diabetic rats. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2005;32(3):217-26.
15. Mota MM, Silva TL, Fontes MT, Barreto AS, Oliveira AC, Santos MR. Treinamento aeróbio previne altera es na vasodilata o dependente do end t lio em ratos diabéticos. *Rev educ fis UEM*. 2013;24(3).
16. da Silva Costa EC, Concalves AA, Areas MA, Morgabel RC. Os efeitos da metformina sobre a dispersão do intervalo QT e QTc de ratos diabéticos. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(4):254-60.
17. Tamaki T, Uchiyama S, Nakano S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. *Med Sci Sports Exerc*. 1992;24(8):881-6.
18. Caldino CS, Duarte IDC, Perez AC. Participation of endogenous opioids in the antinociception induced by resistance exercise in rats. *Braz J Med Biol Res*. 2010;43(9):906-9.
19. de Cássia Cypriano Ervati Pinter R, Padilha AS, de Oliveira EM, Vassallo DV, de F cio Lizardo JH. Cardiovascular adaptive responses in rats submitted to moderate resistance training. *Eur J Appl Physiol*. 2008;103(5):605-13.
20. Barauna VC, Junior ML, Costa Rosa LF, Casarini DE, Krieger JE, De Oliveira EM. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005;32(4):249-54.
21. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6.
22. Howley ET. Type of activity: Resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(6):364-9.
23. Borsheim E, Bahr R. Effect of exercise intensity, duration and mode on post-exercise oxygen consumption. *Sports Med*. 2003;33(14):1037-60.
24. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Cordon PL, Walsmith J, Foldvari M, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2335-41.
25. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, de Courten M, Shaw J, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1729-36.
26. Sigal RJ, Kenny CP, Boul  NC, Wells CA, Prud'homme D, Fortier M, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;147(6):357-69.
27. Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M. The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. *Kidney Int Suppl*. 2000;77:S26-30.
28. Lenzen S, Panten U. Alloxan: history and mechanism of action. *Diabetologia*. 1988;31(6):337-42.
29. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β cells of the rat pancreas. *Physiol Res*. 2001;50(6):336-46.
30. Winterbourn CC, Munday R. Glutathione-mediated redox cycling of alloxan. Mechanisms of superoxide dismutase inhibition and of metal-catalyzed OH \cdot formation. *Biochem Pharmacol*. 1989;38(2):271-7.
31. Jensen TE, Richter EA. Regulation of glucose and glycogen metabolism during and after exercise. *J Physiol*. 2012;590(5):1069-76.
32. Ropelle ER, Pauli JR, Carnevali JBC. Efeitos moleculares do exercício físico sobre as vias de sinaliza o insulínica. *Motriz*. 2005;11(1):49-55.
33. Cross JL, Silveiro SP, Camargo LL. Diabetes mellito: diagnóstico, classifica o do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(1):16-26.
34. De Angelis K, da Pureza DY, Flores LJ, Rodrigues B, Melo KF, Schaan BD, et al. Efeitos fisiológicos do treinamento físico em pacientes portadores de diabetes tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(6):1005-13.
35. Lash JM, Bohlen HC. Structural and functional origins of suppressed acetylcholine vasodilation in diabetic rat intestinal arterioles. *Circ Res*. 1991;69(5):1259-68.
36. Cosentino F, Luscher TF. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32 Suppl 3:54-61.
37. Zguira MS, Vincent S, Le Douairon Lahaye S, Malarde L, Tabka Z, S aig B. Intense exercise training is not effective to restore the endothelial NO-dependent relaxation in STZ-diabetic rat aorta. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:32.
38. Faria T de O, Targueta CP, Angeli JK, Almeida EA, Stefanon I, Vassallo DV, et al. Acute resistance exercise reduces blood pressure and vascular reactivity, and increases endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Appl Physiol*. 2010;110(2):359-66.
39. Chen SJ, Wu CC, Yen MH. Exercise training activates large-conductance calcium-activated K $^{+}$ channels and enhances nitric oxide production in rat mesenteric artery and thoracic aorta. *J Biomed Sci*. 2001;8(3):248-55.
40. Halliwill JR. Mechanisms and clinical implications of postexercise hypotension in humans. *Exerc Sports Sci Rev*. 2001;29(2):65-70.



Efeitos de uma Sessão de Exercício Resistido sobre o Músculo Liso Vascular de Ratos Hipertensos

Effects of One Resistance Exercise Session on Vascular Smooth Muscle of Hypertensive Rats

Tharciano Luiz Teixeira Braga da Silva, Marcelo Mendonça Mota, Milene Tavares Fontes, João Eliakim dos Santos Araújo, Vitor Oliveira Carvalho, Leonardo Rigoldi Bonjardim, Márcio Roberto Viana Santos
Universidade Federal de Sergipe; Universidade de São Paulo – Brasil

Resumo

Fundamento: A hipertensão é um problema de saúde pública e faz aumentar a incidência das doenças cardiovasculares.

Objetivo: Avaliar os efeitos de uma sessão de exercício resistido sobre os mecanismos contráteis e relaxantes do músculo liso vascular em artéria mesentérica de ratos hipertensos induzidos por L-NAME.

Métodos: Ratos Wistar foram divididos em três grupos: Controle (C), Hipertenso (H) e Hipertenso Exercitado (HE). A hipertensão foi induzida pela administração de 20 mg/kg de N^o-nitro L-arginina metil éster (L-NAME) durante sete dias antes dos protocolos experimentais. O protocolo de exercício resistido consistiu em dez séries de dez repetições e intensidade de 40% de uma repetição máxima. A reatividade do músculo liso vascular foi avaliada através de curvas concentração-resposta para a fenilefrina (FEN), cloreto de potássio (KCl) e nitroprussiato de sódio (NPS).

Resultados: Os ratos tratados com L-NAME apresentaram aumento ($p < 0,001$) da Pressão Arterial Sistólica (PAS), da Pressão Arterial Diastólica (PAD) e da Pressão Arterial Média (PAM) quando comparados ao período inicial da indução. Não foi observada diferença na sensibilidade da FEN entre os grupos H e HE. O exercício resistido agudo reduziu ($p < 0,001$) a resposta contrátil induzida pelo KCl nas concentrações de 40 e 60 mM do grupo HE quando comparado ao grupo H. Foi observado maior ($p < 0,01$) sensibilidade do músculo liso ao NPS no grupo HE quando comparado ao grupo H.

Conclusão: Uma sessão de exercício resistido reduz as respostas contráteis induzidas pelo KCl, além de aumentar a sensibilidade do músculo liso ao NO em artéria mesentérica de ratos hipertensos. (Arq Bras Cardiol. 2015; [online]. ahead print, PP.0-0)

Palavras-chave: Hipertensão, Exercício, Vasodilatação, Ratos, Músculo Liso, Artéria Mesentérica.

Abstract

Background: Hypertension is a public health problem and increases the incidence of cardiovascular diseases.

Objective: To evaluate the effects of a resistance exercise session on the contractile and relaxing mechanisms of vascular smooth muscle in mesenteric arteries of N^o-nitro L-arginine methyl ester (L-NAME)-induced hypertensive rats.

Methods: Wistar rats were divided into three groups: control (C), hypertensive (H), and exercised hypertensive (EH). Hypertension was induced by administration of 20 mg/kg of L-NAME for 7 days prior to experimental protocols. The resistance exercise protocol consisted of 10 sets of 10 repetitions and intensity of 40% of one repetition maximum. The reactivity of vascular smooth muscle was evaluated by concentration-response curves to phenylephrine (PHEN), potassium chloride (KCl) and sodium nitroprusside (SNP).

Results: Rats treated with L-NAME showed an increase ($p < 0,001$) in systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean arterial pressure (MAP) compared to the initial period of induction. No difference in PHEN sensitivity was observed between groups H and EH. Acute resistance exercise reduced ($p < 0,001$) the contractile response induced by KCl at concentrations of 40 and 60 mM in group EH. Greater ($p < 0,01$) smooth muscle sensitivity to NPS was observed in group EH as compared to group H.

Conclusion: One resistance exercise session reduces the contractile response induced by KCl in addition to increasing the sensitivity of smooth muscle to NO in mesenteric arteries of hypertensive rats. (Arq Bras Cardiol. 2015; [online]. ahead print, PP.0-0)

Keywords: Hypertension; Exercise; Vasodilatation; Rats; Muscle, Smooth; Mesenteric, Artery.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Márcio Roberto Viana Santos •
Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Fisiologia. Av. Marechal Rondon, S/N, Rosa Elze. CEP 49100-000, São Cristóvão, SE – Brasil
E-mail: marcionvsantos@bol.com.br, marcio@infonet.com.br
Artigo recebido em 16/11/14; artigo revisado em 12/03/15; aceito em 23/03/15.

DOI: 10.5935/abc.20150070

Introdução

A hipertensão é um problema de saúde pública de ordem mundial e está associada com o crescente aumento da incidência das mortes por doenças cardiovasculares¹. Diversos modelos de hipertensão são desenvolvidos pelas ciências básicas para mimetizar os efeitos patológicos da hipertensão^{2,3}. Na condição experimental do bloqueio da sintase do óxido nítrico (NOS), os ratos induzidos a hipertensão com o N^G-nitro-L-arginina-metil-éster (L-NAME) desenvolvem hipertensão arterial, lesão renal, aumento da atividade simpática e disfunção endotelial⁴⁻⁸.

Apesar disso, é importante salientar que a indução de ratos hipertensos depende da dose administrada de L-NAME, da duração do tratamento, do órgão alvo estudado, da idade e do tipo de animal utilizado no estudo. Associado a esse modelo de hipertensão, estudos têm demonstrado que o exercício físico aeróbio e resistido age de forma benéfica nos aspectos relacionados à pressão arterial e à função vascular em ratos^{9,10}.

É descrito na literatura que a inibição da NOS para a produção da hipertensão aumenta a pressão arterial através de uma resposta dependente do endotélio⁷. Recentemente, nosso grupo demonstrou que o exercício resistido realizado por quatro semanas em ratos induzidos por L-NAME é capaz de reduzir a sensibilidade a fenilefrina (FEN) e de, curiosamente, aumentar a sensibilidade ao nitroprussiato de sódio (NPS) do músculo liso da artéria mesentérica superior¹⁰.

O estudo do exercício resistido em modelos animais que mimetizam a hipertensão oferece informações relevantes para os estudos clínicos que objetivam a prevenção, o tratamento e o controle da doença. Apesar dos achados do nosso grupo¹⁰, até o presente momento ainda não estão bem estabelecidos os efeitos do exercício resistido sobre os parâmetros contráteis e relaxantes que envolvem o músculo liso vascular. Recentemente, um estudo demonstrou que uma sessão de exercício resistido em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) não altera a função vascular da artéria caudal nos relaxamentos induzidos pelo NPS, um doador exógeno de óxido nítrico (NO)¹¹. Diversas são as variáveis que podem influenciar os benefícios do exercício resistido, dentre elas podemos citar o modelo animal de doença, o tipo de artéria estudada, o tipo de exercício resistido, o volume, a intensidade e a duração do estímulo físico. Dentro desse contexto, o presente estudo objetivou avaliar os efeitos de uma sessão de exercício resistido sobre os mecanismos contráteis e relaxantes do músculo liso vascular da artéria mesentérica de ratos hipertensos induzidos pelo L-NAME.

Métodos

Animais

Ratos *Wistar* (250-300 g) foram utilizados em todos os experimentos. Os animais foram mantidos sob condições controladas de temperatura (22 ± 1°C) e ciclo claro-escuro de doze horas, tendo livre acesso a alimentação e água. Todos os procedimentos descritos no presente trabalho foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da Universidade Federal de Sergipe, Brasil (Protocolo número

32/2013). Os animais foram divididos em três grupos com dez animais cada: Controle Sedentário (C); Controle Sedentário com Hipertensão (H) e Hipertenso Exercitado (HE). Os animais dos grupos C e H foram mantidos nas caixas sem exposição ao exercício e somente o grupo HE foi submetido a uma sessão de exercício resistido.

Indução da hipertensão, medida da pressão arterial e peso corporal

Antes do início do procedimento de indução da hipertensão experimental foi aferida a pressão arterial pelo método não invasivo caudal (LETICA, LE5002, Barcelona, Espanha). Após a verificação desse parâmetro, somente os animais dos grupos H e HE foram tratados oralmente por gavagem com L-NAME (20 mg/kg, diariamente) por sete dias⁶. Ao final do período da indução, a pressão arterial foi aferida novamente em todos os grupos. Os animais com pressão arterial média > 130 mmHg foram selecionados como hipertensos. O peso corporal foi avaliado diariamente para o ajuste da dose de L-NAME.

Protocolo de exercício resistido

O exercício resistido foi realizado em aparelho de agachamento segundo modelo de Tamaki e cols.¹². Inicialmente, os animais do grupo HE foram familiarizados ao aparelho de exercício durante três dias, sendo o teste de uma Repetição Máxima (RM) realizado logo após. Uma RM foi determinada como o peso máximo levantado por cada rato, utilizando o aparelho de exercício¹³. Após dois dias do teste de RM, os animais foram submetidos ao protocolo de exercício resistido adaptado de Fontes e cols.¹⁴. Os ratos foram exercitados através de dez séries de dez repetições, com intervalos de repouso de 60 s, e intensidade de 40% da carga estabelecida através do teste de RM. Os parâmetros da estimulação elétrica são semelhantes aos descritos por Barauna e cols.¹⁵. Os grupos C e H não foram submetidos a nenhum desses procedimentos.

Estudo da reatividade vascular do músculo liso

Imediatamente após a sessão de exercício resistido, os ratos de todos os grupos foram sacrificados e tiveram seccionados anéis da artéria mesentérica superior livre de tecido conjuntivo (1-2 mm). O relaxamento independente de endotélio foi avaliado utilizando anéis de artéria mesentérica de rato preparados conforme descrito em Menezes e cols.¹⁶. A presença ou ausência do endotélio funcional foi verificada pela habilidade, medida em porcentagem (%), da acetilcolina (ACh; 1 μM) em relaxar os anéis pré-contráteis com 1 μM de FEN. Os anéis com relaxamentos inferiores a 10% foram considerados sem endotélio funcional e automaticamente selecionados para o estudo¹⁷.

As alterações na reatividade vascular para os agentes contráteis e relaxantes foram obtidas através de curvas concentração-resposta em anéis da artéria mesentérica superior de ratos de todos os grupos. Após o período de estabilização dos anéis isolados, foram realizadas curvas para agentes contráteis: FEN (10⁻⁹-10⁻⁴ M), agonista α-1 adrenérgico, e KCl (20-80 mM), um agente contrátil não

específico. Também foram realizados experimentos para o agente relaxante: NPS (10^{-11} - 10^{-6} M), doador de NO, em anéis pré-contraídos com FEN ($1 \mu\text{M}$). Todos os protocolos experimentais foram executados separadamente.

Os dados das curvas concentração-resposta foram avaliados pelo ajuste de uma função logística: $E = \text{Rmáx} / ((1 + (10c/10x)^n) + \Phi)$, onde E é a resposta; Rmáx é a resposta máxima que o agonista pode produzir; c é o logaritmo da EC_{50} , que é a concentração em que o agonista produz uma resposta igual a 50% da resposta máxima; x é o logaritmo da concentração do agonista; o termo exponencial, n, é um parâmetro de ajuste de curva que define a inclinação da linha concentração-resposta; e Φ é a resposta observada na ausência do agonista adicionado. Análises de regressão não linear foram feitas para determinar os parâmetros Rmáx, EC_{50} e n, com a restrição de que $\Phi = \text{zero}$. A sensibilidade dos anéis de artéria mesentérica superior foi avaliada pela determinação do valor pD_2 de cada agonista. A pD_2 corresponde ao logaritmo negativo da concentração molar do agonista capaz de produzir 50% da resposta máxima (EC_{50}) em cada experimento.

Drogas e reagentes

N^o-nitro-L-arginina-metil-éster (L-NAME), cloridrato de acetilcolina (ACh), cloridrato de L-fenilefrina (FEN), Nitroprussiato de sódio (NPS), sais e reagentes utilizados no presente estudo foram obtidos da Sigma (Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, EUA).

Análises estatísticas

Os dados foram submetidos ao teste de Kolmogorov-Smirnov, com o intuito de determinar se suas distribuições de probabilidade apresentavam-se como paramétricas ou não paramétricas. Todos os dados apresentaram uma distribuição normal. Os valores foram expressos como a média \pm erro padrão da média (EPM). Os testes t de Student pareado e análise de variância (ANOVA de "uma via" e "duas vias") seguida do pós-teste de Bonferroni foram utilizados quando necessário para avaliar a significância das diferenças entre as médias. Os valores foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. Em todos esses procedimentos foi utilizado o programa estatístico GraphPad Prism versão 3.02 (GraphPad Software, San Diego-CA, EUA).

Resultados

Peso corporal e pressão arterial em resposta a indução da hipertensão

Observamos que no início e no final do período de indução da hipertensão o peso corporal dos ratos foi similar em todos os grupos. Após sete dias de indução os ratos tratados com L-NAME apresentaram um aumento ($p < 0,001$) nos níveis de pressão arterial média (PAM), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). Quando avaliado estatisticamente o final do período da indução entre os grupos, foi observado que o L-NAME induziu aumento ($p < 0,001$) de PAM, PAS e PAD nos grupos H e HE quando comparados com o grupo C (Tabela 1).

Resposta vasoconstritora do músculo liso vascular a FEN

Observamos que a FEN (10^{-9} - 10^{-4} M) induziu contração dependente da concentração nos anéis isolados da artéria mesentérica superior em todos os grupos. No entanto, não foram observadas diferenças na resposta de contração máxima em nenhum dos grupos (Figura 1A).

O L-NAME foi capaz de interferir na sensibilidade arterial das contrações induzidas por FEN nos ratos induzidos a hipertensão, tendo em vista que a pD_2 foi alterada ($p < 0,05$) no grupo H quando comparado ao grupo C (Figura 1B). Além disso, uma sessão de exercício resistido não interferiu na sensibilidade arterial e a pD_2 permaneceu inalterada quando comparado o grupo HE com o H (Figura 1B).

Resposta vasoconstritora do músculo liso vascular ao KCl

Observamos que o crescente aumento extracelular de KCl (20-80 mM) produziu tensão contrátil nos anéis isolados do músculo liso da artéria mesentérica dos ratos de todos os grupos. No entanto, as respostas máximas induzidas pelo KCl não foram diferentes entre os grupos (Figura 2). Os animais induzidos a hipertensão com L-NAME apresentaram um maior porcentagem de contração do músculo liso vascular nas concentrações de 40 e 60 mM de KCl ($p < 0,01$; $p < 0,001$, respectivamente) (Figura 2). Por outro lado, os animais hipertensos exercitados apresentaram uma menor porcentagem de contração do músculo liso vascular nas concentrações de 40 e 60 mM ($p < 0,001$) (Figura 2).

Tabela 1 – Valores do peso corporal, Pressão Arterial Média (PAM), Sistólica (PAS) e Diastólica (PAD) dos ratos no início e no final do período de indução da hipertensão arterial sistêmica.

GRUPOS	PERÍODO	PESO (g)	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
C (n = 10)	INICIAL	253 \pm 12,0	101,6 \pm 1,8	125,0 \pm 1,6	90,0 \pm 2,0
	FINAL	258 \pm 13,7	106,3 \pm 2,1	129,0 \pm 1,4	95,0 \pm 2,2
H (n = 10)	INICIAL	257 \pm 11,6	104,3 \pm 1,4	121,0 \pm 1,5	96,0 \pm 2,1
	FINAL	263 \pm 13,6	134,3 \pm 2,0*** ^C	147,0 \pm 1,8*** ^C	128,0 \pm 1,9*** ^C
HE (n = 10)	INICIAL	252 \pm 12,6	104,6 \pm 1,7	128,0 \pm 1,3	93,0 \pm 2,3
	FINAL	257 \pm 14,6	131,9 \pm 1,9*** ^C	145,0 \pm 1,3*** ^C	124,0 \pm 1,6*** ^C

Os anéis foram obtidos de ratos dos grupos C: controle; H: hipertenso; HE: hipertenso exercitado. Os dados representam as médias \pm EPM. As diferenças estatísticas foram determinadas pelo teste t de Student ou ANOVA de uma via seguido do pós-teste de Bonferroni. *** $p < 0,001$ período inicial vs período final; ^C $p < 0,001$ vs período final do grupo controle.

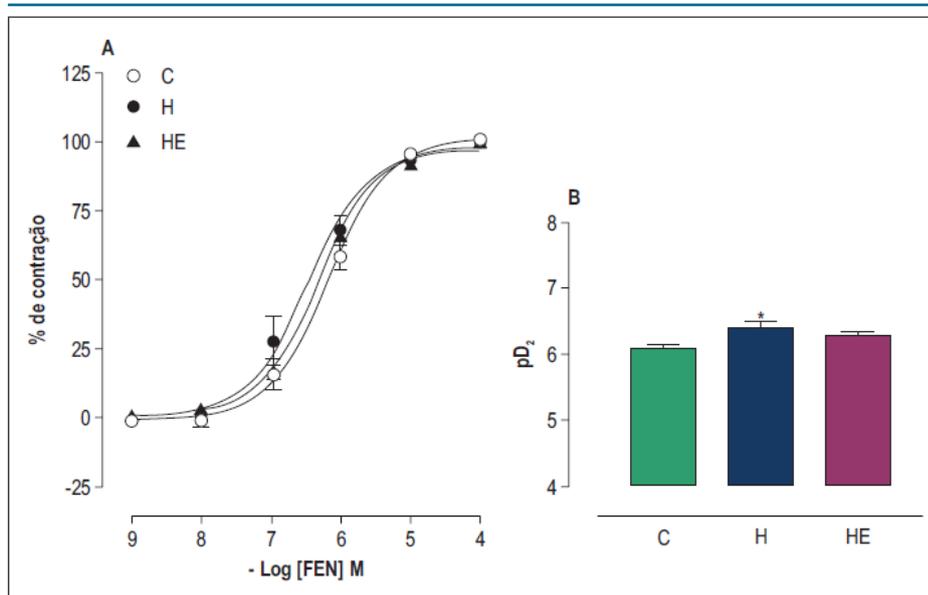


Figura 1 – Curvas concentração-resposta para fenilefrina (FEN: 10^{-2} - 10^{-4} M) em anéis isolados de artéria mesentérica superior sem endotélio funcional (Figura 1A). Os anéis foram obtidos de ratos dos grupos Controle (C), Hipertenso (H) e Hipertenso Exercitado (HE). A figura 1B indica as médias \pm EPM das pD_2 das contrações induzidas por fenilefrina (B). Os dados representam as médias \pm EPM para dez experimentos em cada grupo. As diferenças estatísticas entre as médias foram determinadas pela ANOVA de duas vias seguido do pós-teste de Bonferroni (Figura 1A) e pela ANOVA de uma via seguido do pós-teste de Bonferroni (Figura 1B). * $p < 0,01$ vs C. pD_2 : logaritmo negativo da concentração molar do agonista capaz de produzir 50% da resposta máxima; EPM: erro padrão da média.

Resposta vasodilatadora do músculo liso vascular ao NPS

Observamos que o NPS (10^{-11} - 10^{-6} M) induziu relaxamento independente do endotélio nos anéis isolados da artéria mesentérica em todos os grupos (Figura 3A). As respostas vasculares máximas de relaxamento ao NPS foram semelhantes nos três grupos do estudo (Figura 3A). O L-NAME reduziu ($p < 0,05$) a sensibilidade arterial dos animais ao NPS no grupo H quando comparado ao grupo C (Figura 3B).

Inversamente, observamos que o exercício resistido foi capaz de restaurar a sensibilidade arterial ao NPS aumentando ($p < 0,01$) a pD_2 do grupo HE quando comparado ao grupo H (Figura 3B).

Discussão

Os resultados deste estudo indicaram que uma sessão de exercício resistido em ratos hipertensos induzidos por L-NAME foi capaz de promover uma redução dos mecanismos contráteis induzidos pelo KCl e aumentar a sensibilidade vasodilatadora no músculo liso da artéria mesentérica.

Evidências apontam que os níveis reduzidos de NO possuem um importante papel no desenvolvimento da hipertensão^{4,18}. O modelo de hipertensão experimental que mimetiza esse efeito é o induzido pelo bloqueio da NOS com

um inibidor não específico, o L-NAME^{4,19}. O tratamento com L-NAME está associado a modificações estruturais e funcionais dos rins, da modulação autonômica, da resistência vascular periférica, bem como ao aumento da pressão arterial^{4,6,8,20}. No presente estudo, foi observado um aumento da pressão arterial nos animais tratados durante sete dias com L-NAME. Esses dados demonstram que os níveis hipertensivos obtidos são semelhantes aos previamente observados em ratos tratados por sete dias com L-NAME^{6,8,20}.

A literatura descreve que a transmissão do sinal originado na membrana plasmática para os receptores da maquinaria contrátil do músculo liso ocorre por estímulos farmacomecânicos e/ou eletromecânicos²¹. Esses mecanismos não devem ser entendidos como sistemas inteiramente separados, e sim, compreendidos como parte de uma rede de sinalizações que interagem para a manutenção da fisiologia vascular. Os ratos tratados com L-NAME em nosso estudo apresentaram uma maior sensibilidade α -1 adrenérgica. A modulação dos receptores α -1 adrenérgicos e a redução na produção de NO possuem um importante papel para as alterações cardiovasculares em ratos hipertensos²². De forma curiosa, já foi demonstrado que a diminuição de NO desloca para a esquerda a curva de contração da FEN em aorta de ratos, mas não na artéria caudal, isso confirma que a modulação dos receptores α -1

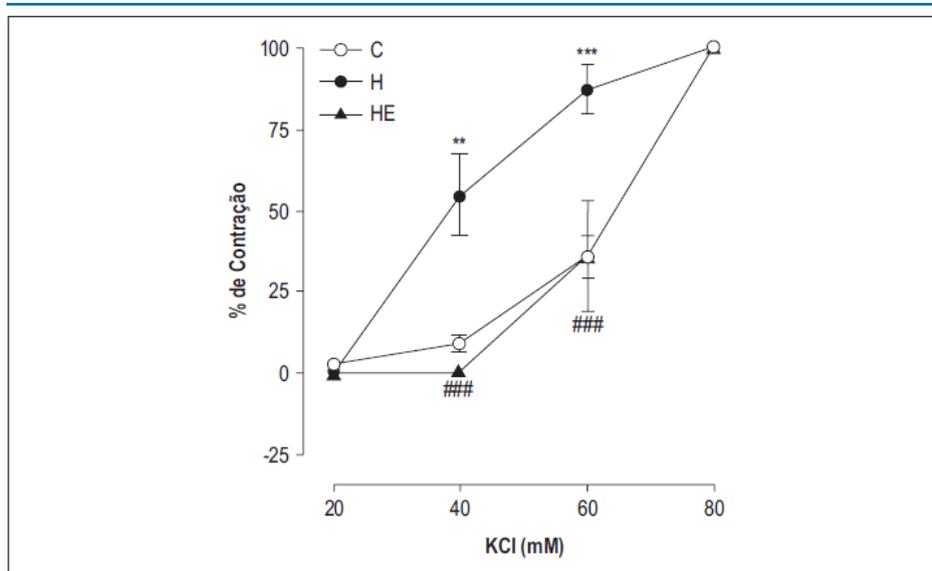


Figura 2 – Curvas concentração-resposta para cloreto de potássio (KCl: 20-80 mM) em anéis isolados de artéria mesentérica superior sem endotélio funcional. Os anéis foram obtidos de ratos dos grupos Controle (C), Hipertenso (H) e Hipertenso Exercitado (HE). Os dados representam as médias \pm EPM para dez experimentos em cada grupo. As diferenças estatísticas entre as médias foram determinadas pela ANOVA de duas vias seguido do pós-teste de Bonferroni. * $p < 0,01$ e ** $p < 0,001$ vs C; *** $p < 0,01$ e **** $p < 0,001$ vs H. EPM: erro padrão da média.

adrenérgicos em resposta ao NO parece depender do tipo de artéria estudada²⁵. Heijnen e cols.²⁴ trataram ratos Wistar com L-NAME (15 mg/kg/dia) durante seis semanas e não observaram alteração para a FEN na reatividade vascular das artérias carótida e mesentérica. As inconsistências das evidências sobre a modulação dos receptores α -1 adrenérgicos em animais tratados com L-NAME podem estar associadas à forma de administração, a dose da substância, o período de tratamento e o tipo de artéria estudada.

Observamos no nosso estudo que imediatamente após uma sessão de exercício resistido com baixa intensidade de treinamento não ocorreu modificação na sensibilidade dos receptores α -1 adrenérgicos nos ratos tratados com L-NAME. Em ratos saudáveis, sessões repetidas e não uma sessão de natação forçada foi capaz de reduzir a sensibilidade α -1 adrenérgica na artéria mesentérica com endotélio danificado²⁵. Nossos resultados divergem dos obtidos por Faria e cols.¹¹ que, após uma sessão de exercício resistido (20 x 15, intensidade de 50%) demonstraram uma maior atenuação das respostas pós-exercício à FEN na artéria caudal com endotélio intacto¹¹. As diferenças em nossos resultados podem ser atribuídas ao protocolo de treinamento, ao modelo experimental de hipertensão, tipo de artéria estudada e a preservação do endotélio funcional para a avaliação da reatividade vascular. Por outro lado, um estudo prévio do nosso grupo demonstrou que o exercício resistido crônico com baixa intensidade (3 x 10, intensidade

de 50%) foi capaz de controlar a pressão arterial e reduzir a sensibilidade α -1 adrenérgica em artéria mesentérica sem endotélio funcional de ratos hipertensos induzidos por L-NAME¹⁰. Isso indica que uma sessão de exercício resistido de baixa intensidade nos ratos hipertensos induzidos por L-NAME não parece ser suficiente para causar modificações em nível de receptor α -1 adrenérgico, mas sessões sucessivas de exercício resistido podem promover uma significativa redução da sensibilidade contrátil promovida pela FEN.

Outro mecanismo que também modula a contração do músculo liso e foi avaliado no presente estudo é o acoplamento contrátil através das soluções despolarizantes de KCl. De um modo geral, o KCl produz a contração do músculo liso vascular por despolarização da membrana, causando influxo de Ca^{2+} pelos canais para Ca^{2+} operados por voltagem²⁶. É demonstrado também na literatura que as concentrações despolarizantes de KCl medeiam o aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} ²⁷. Nossos resultados indicam que os animais tratados com L-NAME aumentaram a contração do músculo liso através da despolarização da membrana nos anéis da artéria mesentérica. Outros estudos com animais induzidos por L-NAME cronicamente demonstram uma função anormal dos canais de Ca^{2+} operados por voltagem^{2,28}. Bank e cols.²⁸ sugerem que o modelo de hipertensão induzido por L-NAME promove um aumento da tonicidade do músculo liso vascular e esse efeito ocorre devido à redução da

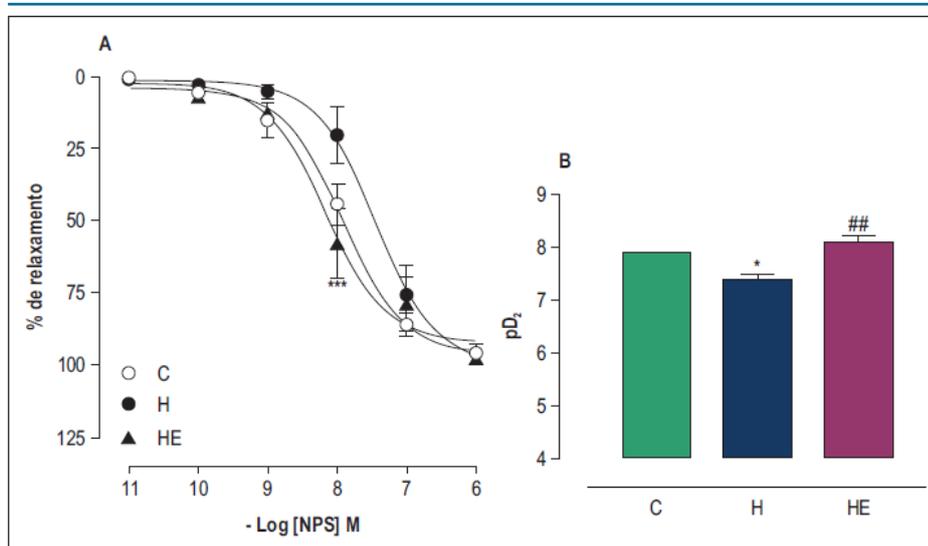


Figura 3 - Curvas concentração-resposta para nitroprussiato de sódio (NPS: 10^{-11} - 10^6 M) em anéis isolados de artéria mesentérica superior sem endotélio funcional e pré-contraídas com fenilefrina ($1 \mu\text{M}$) (Figura 3A). Os anéis foram obtidos de ratos dos grupos Controle (C), Hipertenso (H) e Hipertenso Exercitado (HE). A figura 3B indica as médias \pm EPM das pD_2 dos relaxamentos induzidos por NPS. Os dados representam as médias \pm EPM para dez experimentos em cada grupo. As diferenças estatísticas entre as médias foram determinadas pela ANOVA de duas vias seguido do pós-teste de Bonferroni (Figura 3A) e pela ANOVA de uma via seguido do pós-teste de Bonferroni (Figura 3B). * $p < 0,05$ vs C; ** $p < 0,001$ vs C; *** $p < 0,01$ vs H. pD_2 : logaritmo negativo da concentração molar do agonista capaz de produzir 50% da resposta máxima; EPM: erro padrão da média.

disponibilidade de NOS, que pode levar a um aumento na concentração ou na sensibilidade intracelular de Ca^{2+} . Esses achados dão suporte aos nossos resultados de que o aumento da contratilidade do músculo liso encontrado nos animais induzidos por L-NAME pode estar relacionado aos mecanismos contráteis induzidos pelo KCl.

Interessantemente, quando os ratos do nosso estudo foram submetidos a uma sessão de exercício resistido eles apresentaram uma redução da resposta contrátil às soluções despolarizantes de KCl (20-80 mM). Esse resultado indica a possibilidade de que o exercício resistido altere de forma benéfica a despolarização das células do músculo liso vascular dos animais hipertensos induzidos por L-NAME. Da mesma forma, Chen e cols.²⁹ demonstraram uma redução da resposta contrátil ao KCl (15 - 60 mM) em anéis da artéria mesentérica após oito semanas de corrida em ratos saudáveis. Também em anéis da aorta de ratos treinados em corrida (dez a doze semanas) foi observada, ao final do protocolo, uma menor resposta contrátil às concentrações despolarizantes de KCl (10-100 mM)³⁰. Até o momento, não foram descritos na literatura os efeitos do exercício resistido sobre a resposta contrátil do músculo liso através das soluções despolarizantes de KCl. O presente estudo é o primeiro a demonstrar a eficácia de uma sessão de exercício resistido sobre diminuição da contratilidade do músculo liso através de mecanismos

independentes de receptores adrenérgicos em ratos hipertensos. Esses resultados sugerem a hipótese de que o exercício resistido de baixa intensidade quando realizado em um longo período possa ser uma importante ferramenta para combater as desordens cardiovasculares provenientes dos mecanismos contráteis do músculo liso.

Em adição a esses resultados, observamos que os ratos tratados com L-NAME apresentaram menor sensibilidade vasodilatadora ao NPS. Quando submetidos a uma sessão de exercício resistido, aumentaram a sensibilidade vasodilatadora ao NO no músculo liso dos anéis da artéria mesentérica. Em um estudo recente realizado pelo nosso grupo foi demonstrado que a sensibilidade da via NO foi diminuída em ratos hipertensos induzidos por L-NAME durante oito semanas, e que o exercício resistido crônico e de baixa intensidade foi capaz de reverter esse efeito¹⁰. Dentro dessa perspectiva, parece que os efeitos agudos e crônicos do exercício resistido sobre a resposta vasodilatadora independente do endotélio são benéficos para a função vascular em ratos hipertensos induzidos por L-NAME. Devemos salientar que, em um estudo de outro grupo que realizou uma sessão de exercício resistido em animais espontaneamente hipertensos, não foram observadas modificações nos relaxamentos induzidos por NPS em leito vascular da artéria caudal²³. Essas diferenças podem ser explicadas pelo modelo de indução a hipertensão e pelo protocolo de treinamento adotado.

Algumas limitações podem ser observadas no presente estudo. A primeira é que os resultados obtidos são específicos para ratos hipertensos. A segunda, não ter avaliado o efeito do exercício resistido em outras artérias, já que existe uma heterogeneidade funcional entre as artérias de diferentes leitos vasculares. A terceira foi a ausência de um grupo exercitado saudável, o que limita a extrapolação desses dados. Outro ponto a ser destacado é que o protocolo de exercício resistido adotado no presente estudo possui uma característica de alto volume e baixa intensidade. Essa característica de exercício se assemelha aos protocolos de exercícios aeróbicos indicados para o controle da pressão arterial^{1,15}. Alguns estudos demonstram que o exercício resistido de intensidade moderada é capaz de reduzir a pressão arterial e melhorar a função vascular^{1,11,21,22}. Apesar dessas vantagens, uma recente meta-análise indicou que o exercício resistido de alta intensidade está associado ao aumento da rigidez arterial em jovens saudáveis²³. Em adição, os mecanismos fisiológicos responsáveis pelas vantagens e/ou desvantagens do exercício resistido sobre a saúde vascular em animais e humanos ainda não estão estabelecidos.

Conclusão

As evidências farmacológicas deste estudo demonstraram que uma sessão de exercício resistido promoveu ajustes benéficos na função vascular de animais hipertensos induzidos por L-NAME. Esses ajustes envolvem uma redução das respostas contráteis através da despolarização celular induzida pelo KCl, independentes de receptores α -1 adrenérgicos, e uma maior sensibilidade vasodilatadora ao NO do músculo liso da artéria mesentérica de ratos hipertensos induzidos por L-NAME. Os ajustes vasculares do músculo liso promovidos após uma sessão de exercício resistido parecem benéficos para o controle do tônus vascular na hipertensão.

Referências

1. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(3):533-53.
2. Török J. Participation of nitric oxide in different models of experimental hypertension. *Physiol Res.* 2008;57(6):813-23.
3. Dornas WC, Silva ME. Animal models for the study of arterial hypertension. *J Biosci.* 2011;36(4):731-7.
4. Ribeiro MO, Antunes E, de Nucci G, Lovisolo SM, Zatz R. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis. A new model of arterial hypertension. *Hypertension.* 1992;20(3):298-303.
5. Ribeiro MO, Antunes E, Muscará MN, De Nucci G, Zatz R. Nifedipine prevents renal injury in rats with chronic nitric oxide inhibition. *Hypertension.* 1995;26(1):150-5.
6. Souza HC, Ballejo C, Salgado MC, Da Silva VJ, Salgado HC. Cardiac sympathetic overactivity and decreased baroreflex sensitivity in L-NAME hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280(2):844-50.

Agradecimentos

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e à Fundação de Apoio à Pesquisa e à Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe (Fapitec-SE) o apoio financeiro.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Silva TLTB, Mota MM, Fontes MT, Bonjardim LR, Santos MRV. Obtenção de dados: Silva TLTB, Araújo JES. Análise e interpretação dos dados: Silva TLTB, Mota MM, Fontes MT, Carvalho VO. Análise estatística: Silva TLTB, Mota MM. Obtenção de financiamento: Santos MRV. Redação do manuscrito: Silva TLTB, Mota MM, Fontes MT, Carvalho VO. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva TLTB, Mota MM, Fontes MT, Bonjardim LR, Santos MRV. Supervisão / como investigador principal: Silva TLTB.

Potencial conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e Fundação de Apoio à Pesquisa e à Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe (Fapitec-SE).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da tese de doutorado de Tharciano Luiz Teixeira Braga da Silva pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe (UFS).

7. Török J, Kristek F. Functional and morphological pattern of vascular responses in two models of experimental hypertension. *Exp Clin Cardiol.* 2001;6(3):142-8.
8. Biancardi VC, Bergamaschi CT, Lopes OU, Campos RR. Sympathetic activation in rats with L-NAME-induced hypertension. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(3):401-8.
9. Kuru O, Sentürk UK, Koçer G, Özdem S, Başkurt OK, Cetin A, et al. Effect of exercise training on resistance arteries in rats with chronic NOS inhibition. *J Appl Physiol* (1985). 2009;107(3):896-902.
10. Araujo AJ, Santos AC, Souza KS, Aires MB, Santana-Filho VJ, Fioretto ET, et al. Resistance training controls arterial blood pressure from L-NAME induced hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4):339-46.
11. Faria Tde O, Targueta CP, Angeli JK, Almeida EA, Stefanon I, Vassallo DV, et al. Acute resistance exercise reduces blood pressure and vascular reactivity, and increases endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Appl Physiol.* 2010;110(2):359-66.

12. Tamaki T, Uchiyama S, Nakano S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. *Med Sci Sports Exerc.* 1992;24(8):881-6.
13. Pescatello LS, Arena R, Riebe DW, Thompson PD. (editors). ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 9th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
14. Fontes MT, Silva TL, Mota MM, Barreto AS, Rossoni LV, Santos MR. Resistance exercise acutely enhances mesenteric artery insulin-induced relaxation in healthy rats. *Life Sci.* 2014;94(1):24-9.
15. Barauna VC, Batista ML Jr, Costa Rosa LF, Casarini DE, Krieger JE, Oliveira EM. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005;32(4):249-54.
16. Menezes IA, Moreira JJ, Carvalho AA, Antoniolli AR, Santos MR. Cardiovascular effects of the aqueous extract from *Caesalpinia ferrea*: involvement of ATP-sensitive potassium channels. *Vascul Pharmacol.* 2007;47(1):41-7.
17. Furchtgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288(5789):373-6.
18. Holéciová A, Török J, Bernátová I, Pechánová O. Restriction of nitric oxide rather than elevated blood pressure is responsible for alterations of vascular responses in nitric oxide-deficient hypertension. *Physiol Res.* 1996;45(4):317-21.
19. Kopincová J, Púzerová A, Bernátová I. L-NAME in the cardiovascular system - nitric oxide synthase activator? *Pharmacol Rep.* 2012;64(3):511-20.
20. dos Santos FM, Martins Dias DP, da Silva CA, Fazan R Jr, Salgado HC. Sympathetic activity is not increased in L-NAME hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;298(1):89-95.
21. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature.* 1994;372(6503):231-6.
22. Hong E, Larios F, Gómez-Viquez NL, Huang F, Bravo G. Role of alpha adrenoceptors and nitric oxide on cardiovascular responses in acute and chronic hypertension. *J Physiol Biochem.* 2011;67(3):427-35.
23. Taberner A, Ciraldo J, Vila E. Effect of N^G-nitro-L-arginine-methyl-ester (L-NAME) on functional and biochemical alpha 1-adrenoceptor-mediated responses in rat blood vessels. *Br J Pharmacol.* 1996;117(4):757-63.
24. Heijnenbroek FJ, Mathy MJ, Pfaffendorf M, van Zwieten PA. The influence of chronic inhibition of nitric oxide synthesis on contractile and relaxant properties of rat carotid and mesenteric arteries. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2000;362(6):504-11.
25. Chies AB, de Oliveira AM, Pereira FC, de Andrade CR, Corrêa FM. Phenylephrine-induced vasoconstriction of the rat superior mesenteric artery is decreased after repeated swimming. *J Smooth Muscle Res.* 2004;40(6):249-58.
26. Braunstein TH, Inoue R, Cribbs L, Oike M, Ito Y, Holstein-Rathlou NH, et al. The role of L- and T-type calcium channels in local and remote calcium responses in rat mesenteric terminal arterioles. *J Vasc Res.* 2009;46(2):138-51.
27. Fellner SK, Arendshorst WJ. Complex interactions of NO/cGMP/PKG systems on Ca²⁺ signaling in afferent arteriolar vascular smooth muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298(1):H144-51.
28. Bank N, Aynedjian HS, Khan GA. Mechanism of vasoconstriction induced by chronic inhibition of nitric oxide in rats. *Hypertension.* 1994;24(3):322-8.
29. Chen SJ, Wu CC, Yen MH. Exercise training activates large-conductance calcium-activated K(+) channels and enhances nitric oxide production in rat mesenteric artery and thoracic aorta. *J Biomed Sci.* 2001;8(3):248-55.
30. Delp MD, McAllister RM, Laughlin MH. Exercise training alters endothelium-dependent vasoreactivity of rat abdominal aorta. *J Appl Physiol (1985).* 1993;75(3):1354-63.
31. Fagard RH, Cornelissen VA. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(1):12-7.
32. Mota MM, da Silva TL, Fontes MT, Barreto AS, Araújo JE, de Oliveira AC, et al. Resistance exercise restores endothelial function and reduces blood pressure in type 1 diabetic rats. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(1):25-32.
33. Miyachi M. Effects of resistance training on arterial stiffness: a meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2013;47(6):393-6.