

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA, FISIOTERAPIA E DANÇA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO HUMANO

**EFEITOS DE DIFERENTES INTENSIDADES DO EXERCÍCIO DE FORÇA SOBRE
A FUNÇÃO ENDOTELIAL DE INDIVÍDUOS SEDENTÁRIOS DE MEIA IDADE**

FRANCESCO PINTO BOENO

Porto Alegre

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA, FISIOTERAPIA E DANÇA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO HUMANO

**EFEITOS DE DIFERENTES INTENSIDADES DO EXERCÍCIO DE FORÇA SOBRE
A FUNÇÃO ENDOTELIAL DE INDIVÍDUOS SEDENTÁRIOS DE MEIA IDADE**

Francesco Pinto Boeno

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências do Movimento Humano da
Universidade Federal do Rio Grande
do Sul, como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre

Orientador
Alvaro Reischak de Oliveira. PhD

Porto Alegre
2016

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de agradecer a minha **Mãe** por me ensinar a virtude mais valiosa que um homem pode ter: caráter.

Gostaria de agradecer a meu orientador **Prof. Alvaro Reischak de Oliveira** pela orientação, paciência e ensinamentos transmitidos ao longo destes dois anos. Será sempre uma referência que levarei para toda vida.

Ao meu amigo **Prof. Jerri Ribeiro**, o qual me apresentou a ciência e oportunizou o início de minha trajetória, sendo um exemplo de conduta profissional e pessoal.

Gostaria de agradecer a minha avó **Horizontina Flores Pinto** (*in memoriam*) por todo o amor e carinho recebido e pelo exemplo de humildade que foi enquanto esteve por aqui.

Aos meus colegas do GEFEX pelo auxílio nos trabalhos, ensinamentos e amizade. **Juliano Farinha, Renata Kruger, Josianne Rodrigues, Felipe Silveira, Pedro Lopes, Alexandra Vieira** sem estas pessoas este trabalho não seria possível.

Gostaria de agradecer especialmente aos meus colegas **Bruno Teixeira, Thiago Ramis, Rodrigo Macedo e Jessica Queiroz** pela oportunidade de ter conhecido amigos que levarei para toda a vida.

Agradeço aos **professores e funcionários** do PPG pelo auxílio e disponibilidade em resolver as questões burocráticas.

Agradeço a **CAPES** pelo auxílio financeiro que foi fundamental durante o período do mestrado.

Agradeço aos **participantes do estudo** que disponibilizaram de seu tempo para realizar as avaliações.

Finalmente, Gostaria de agradecer aos membros da banca por aceitar avaliar este trabalho.

Sumário

CAPITULO I	5
RESUMO	5
1 INTRODUÇÃO	7
2 REFERENCIAL TEÓRICO	10
2.1 FUNÇÃO ENDOTELIAL	10
2.1.1 <i>Metabolismo do Óxido Nítrico</i>	12
2.1.2 <i>Metabolismo da Endotelina-1</i>	14
2.4 FUNÇÃO ENDOTELIAL E EXERCÍCIO FÍSICO	19
2.4.1 <i>Função Endotelial e Exercício de Força</i>	20
3 OBJETIVOS	24
3.1 OBJETIVO GERAL	24
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
3.3 HIPÓTESES	24
REFERÊNCIAS	25
CAPITULO II	32
ARTIGO ORIGINAL: EFEITOS DE DIFERENTES INTENSIDADES DO EXERCÍCIO DE FORÇA SOBRE A FUNÇÃO ENDOTELIAL DE INDIVÍDUOS SEDENTÁRIOS DE MEIA IDADE	32
APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	54
ANEXO 1 – ORIENTAÇÕES DE ALIMENTARES	57
ANEXO 2 – REGISTRO ALIMENTAR DE 24H	58

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

Big-ET-1 – Grande endotelina-1
CAT – Catalase
CMLV – Células do Músculo Liso Vascular
DAG – Diacilglicerol
DCV – Doenças Cardiovasculares
FMD – Dilatação Mediada pelo Fluxo
ECE – Enzima Conversora de endotelina
EDHF – Fator hiperpolarizante derivado do endotélio
EF – Exercício de Força
eNOS - Sintase do Óxido Nítrico Derivada do Endotélio
ETA – Receptor de Endotelina Tipo A
ETB – Receptor de Endotelina Tipo B
ET-1 – Endotelina-1
ET-2 – Endotelina-2
ET-3 – Endotelina-3
GTP – Trifosfato de Guanosina
GMP – Guanosina Monofosfato
H₂O₂ – Peroxido de Hidrogênio
IP3 – 1,4,5 Trifosfato
NO - Óxido Nítrico
O₂⁻ - Radical Superóxido
ONOO⁻ - Peroxinitrito
PA - Pressão Arterial
PAS – Pressão Arterial Sistólica
PAD – Pressão Arterial Diastólica
PGI₂ – Prostaciclina
PKC – Proteína Quinase C
SOD – Superóxido Dismutase
TBARS – Substancias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TXA₂ – Tramboxano A₂
1 RM – Uma Repetição Máxima

CAPITULO I

RESUMO

Introdução. A prática regular do exercício de força (EF) está associada a adaptações metabólicas, neuromusculares e cardiovasculares que repercutem de maneira positiva sobre a saúde e qualidade de vida de seus praticantes. No entanto, indivíduos sedentários apresentam comprometimentos agudos na função endotelial após EF de alta intensidade. **Objetivo.** Avaliar a função endotelial de indivíduos sedentários de meia idade em resposta a diferentes intensidades do EF. **Métodos.** 11 indivíduos sedentários (40,1±3,9 anos; 27,3±1,4 kg/m²) realizaram EF em três condições experimentais: extensão de joelhos a 50% de 1RM (MI), 80% de 1RM (AI) e repouso na condição controle (CON). Foi realizada avaliação da vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD) antes, 30 minutos após e 60 minutos após os protocolos. A quantificação das concentrações de NO₂ e NO₃ (NO_x), endotelina-1 (ET-1) e TBARS foram realizadas antes, imediatamente após e 60 minutos após os protocolos. A pressão arterial foi mensurada antes e após os protocolos. **Resultados.** A FMD aumentou significativamente 30 minutos após o exercício na condição MI (12,5± 4,10 para 17,2±3,9 %; p=0,01) bem como os níveis de NO_x (6,8± 3,3 vs. 12,6± 4,2µM; p= 0,007). A concentração de ET-1 aumentou imediatamente após na condição AI (20,02±2,2 vs. 25,4± 2,1pg/ml; p= 0,004). A elevação da pressão arterial não diferiu entre as condições MI e AI. As concentrações de TBARS não se alteraram ao longo dos protocolos. **Conclusão.** O EF de moderada intensidade aumenta a FMD e os níveis NO_x após uma sessão aguda de exercício em indivíduos sedentários de meia idade, estes resultados sugerem que menores intensidades do EF são mais seguras ao iniciar um programa de exercícios.

PALAVRAS-CHAVE: Exercício de força, Função Endotelial, Vasodilatação Mediada Pelo Fluxo, Endotelina-1.

ABSTRACT

Regular resistance exercise (RE) is associated with metabolic, neuromuscular and cardiovascular adaptation that results in improvement of quality of life and health. However, sedentary subjects have been showing an acute impairment on endothelial function after high intensity resistance exercise. The aim of this study was to evaluate the endothelial function in sedentary middle age men after RE in different intensities. **Methods.** Eleven middle age sedentary men ($40,1\pm 3,9$ years; $27,3\pm 1,4$ kg/m²) performed RE in three different conditions: knee extension at 50% of one 1RM (MI), at 80% of 1RM (HI) and rest in the control group (CON). Flow mediated dilation (FMD) was assessed before, 30 and 60 minutes of exercise. Venous plasma concentration of ET-1, NO_x and TBARS were measured before, immediately after and 60 minutes after exercise. Blood pressure was evaluated before and after exercise. **Results.** There was a significant improvement in FMD 30 minutes after exercise in the MI condition ($12,5\pm 4,10$ vs $17,2\pm 3,9\%$; $p= 0,016$; $p=0,01$). The plasma NO_x concentration was significantly higher immediately after MI ($6,8\pm 3,3$ vs. $12,6\pm 4,2\mu\text{M}$; $p= 0,007$). There was a significant improvement in the plasma ET-1 concentration immediately after HI ($20,02\pm 2,2$ vs. $25,4\pm 2,1\text{pg/ml}$; $p= 0,004$). There was no significant difference in the BP between the experimental conditions (MI vs HI) and TBARS throughout the experimental conditions. **Conclusions.** Resistance exercise performed in moderate intensity improve endothelial function in sedentary middle aged men, these results suggest that lower intensities of RE could be safe for this population in the beginning of the exercise programs.

Keywords: Resistance exercise; Flow mediated dilation; Endothelial function; Endothelin-1.

CIP - Catalogação na Publicação

Pinto Boeno, Francesco
EFEITOS DE DIFERENTES INTENSIDADES DO EXERCÍCIO
DE FORÇA SOBRE A FUNÇÃO ENDOTELIAL DE INDIVÍDUOS
SEDENTÁRIOS DE MEIA IDADE / Francesco Pinto Boeno. --
2016.
60 f.

Orientador: Alvaro Reischak de Oliveira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Escola de Educação Física, Programa
de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano,
Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Exercício de força. 2. Função endotleial. 3.
Vasodilatação mediada pelo fluxo. 4. Endotelina-1. I.
Reischak de Oliveira, Alvaro, orient. II. Título.

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) representam a maior causa de mortalidade no mundo. Dados epidemiológicos revelam que mais de 7 milhões de pessoas vieram a óbito em decorrência de DCV no ano de 2011 (1). Esse cenário não é diferente no Brasil, onde a prevalência de DCV também é preocupante (2). Sendo assim, estratégias de prevenção que contemplem a saúde cardiovascular são de extrema importância para reversão deste quadro.

Fatores de risco como fumo, dieta hiperlipídica, obesidade e sedentarismo estão fortemente relacionados com o desenvolvimento de DCV e expõem o endotélio vascular a um ambiente altamente lesivo induzindo-o à disfunção (3–5). O endotélio funcional é capaz de modular o tônus vascular, a agregação plaquetária, adesão de monócitos, resposta inflamatória, trombogênese, proliferação celular e o metabolismo lipídico. Desse modo, a avaliação da função endotelial tem se mostrado uma importante ferramenta na predição da evolução da aterosclerose e de eventos cardiovasculares futuros (6,7).

O exercício físico é um importante agente na manutenção da função endotelial e na prevenção de DCV, estando associado a 35% de redução do risco de morte por doença cardiovascular e 33% de redução em causa de morte por qualquer fator de risco, estabelecendo uma relação inversa entre a mortalidade e a prática de exercício (7,8). Contudo, diferentes tipos de exercício podem promover diferentes adaptações cardiovasculares. O exercício aeróbico tem mostrado ser eficaz na melhora do perfil lipídico, na regulação da glicemia e da pressão arterial além de uma repercussão importante na retirada simpática associada a doenças crônicas como a insuficiência cardíaca (9). Além disso, o exercício aeróbico desencadeia adaptações centrais e periféricas que otimizam o sistema cardiovascular melhorando sua função e tornando-o mais econômico (10). O exercício aeróbico tem sido sistematicamente estudado, e seus benefícios amplamente prescritos em programas de reabilitação e condicionamento cardiovascular (9,11,12).

Nos últimos anos o exercício de força (EF) vem ganhando espaço em estratégias de prevenção, mostrando efeitos importantes na regulação da pressão arterial (PA), no aumento da sensibilidade à insulina (13,14), além do conhecido efeito sobre o sistema neuromuscular (15,16). O aumento da força e da hipertrofia

em decorrência do EF está atrelado a melhoras na reserva funcional, aumentando sobretudo a capacidade de realizar as atividades da vida diária resultando em uma melhora da qualidade de vida de seus praticantes. O EF é componente efetivo de um programa de exercícios visando saúde e sua prática é indicada para todos os grupos populacionais (12,15,16).

Contudo, é necessário elucidar a influência do exercício de força sobre o sistema cardiovascular, mais especificamente sobre a função endotelial. Foi demonstrado que quando realizado em intensidades acima de 80% de uma repetição máxima (1RM) o treinamento de força eleva em 11,6% a rigidez arterial, configurando um fator de risco para o desenvolvimento da hipertrofia ventricular patológica, para elevação da PA sistólica e a diminuição da sensibilidade dos barorreceptores arteriais. Por outro lado, quando realizado em intensidades inferiores a 80% de 1RM, esse fenômeno não é observado (17,18). Em outro recente estudo, foi encontrado um efeito positivo do treinamento de força sobre a vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD) em intervenções crônicas, atrelando o treinamento de força a 2,52% de aumento na FMD (19). Entretanto, não se pode estabelecer uma relação dose-resposta entre intensidade do exercício e FMD, provavelmente pelo reduzido número de estudos e a heterogeneidade das populações estudadas.

Em intervenções transversais indivíduos sedentários apresentam um comprometimento da FMD após EF, no entanto estes trabalhos têm utilizado apenas protocolos máximos, sem controle da intensidade (20–23). A medida da FMD é um importante instrumento na avaliação da função endotelial, pois se trata de uma medida não invasiva com grande relevância clínica, aumentos na ordem de 1% na FMD correspondem a redução de 13% no risco de eventos cardiovasculares futuros, ao mesmo tempo em que indivíduos com vasodilatação inferior a 5% ou comprometimentos agudos estão sob elevado risco cardiovascular (6,24).

O estudo dos fatores vasoativos secretados pelo endotélio, envolvidos na modulação do tônus vascular, é de grande importância para o entendimento dos mecanismos da resposta endotelial ao EF. Óxido nítrico (NO) e endotelina-1(ET-1) são os principais mediadores endógenos de vasodilatação e vasoconstrição respectivamente (25,26). Elevadas concentrações plasmáticas de ET-1 no plasma estão associadas a aumento da PA, da resistência vascular periférica e a progressão da doença aterosclerótica (25,27). Por outro lado, a bioatividade do NO

desencadeia uma série de eventos com resposta antiinflamatória, estimulando a inibição da agregação plaquetária e promovendo o equilíbrio hemostático. Elevados níveis plasmáticos de NO (mensurados através de seu produto final estável, nitritos e nitratos [NO_x]) estão relacionados a vasodilatação e função endotelial preservada (26,28,29).

O efeito do EF sobre os fatores derivados do endotélio é alvo de poucos estudos. Já foi demonstrado que indivíduos treinados em força possuem concentrações basais de ET-1 elevadas em comparação a indivíduos treinados aerobicamente e a controles sedentários (30). Além disso, agudamente o EF de alta intensidade parece aumentar os níveis de ET-1 (31). Em contrapartida, 12 semanas de treinamento de força em dinamômetro isocinético diminuíram os níveis de ET-1 e aumentaram a biodisponibilidade do NO em jovens saudáveis. Adicionalmente foi demonstrado que a ET-1 tem participação no processo de rigidez arterial observado em indivíduos treinados em força (32). Há ainda uma participação importante da ET-1 na limitação do fluxo sanguíneo do antebraço em resposta ao EF que parece ser maior com o avanço da idade e em maiores intensidades (33,34).

Comprometimentos agudos na FMD bem como elevações na concentração de ET-1 são alusivos à menor biodisponibilidade do NO e ao aumento na incidência de eventos cardiovasculares, principalmente em indivíduos com fatores de risco aumentado (7,24,33). O exercício de alta intensidade pode elevar a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) aumentando a formação do radical superóxido (O₂⁻). Na referida condição há uma interação entre O₂⁻ e NO, atenuando a vasodilatação e resultando na formação do radical peroxinitrito (ONOO⁻), um potente agente oxidante com efeitos deletérios a membranas e núcleos lipídicos (35). Nesse sentido, a elevação nos níveis das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) está relacionada ao dano celular em resposta ao exercício de maneira aguda, possivelmente devido à maior formação de ONOO⁻ (35,36).

O EF realizado em moderada intensidade pode ser uma importante estratégia para promover uma melhor resposta aguda do endotélio em indivíduos sedentários, como já foi demonstrado em relação ao exercício aeróbico (37). De modo geral fatores como idade e nível de condicionamento físico parecem influenciar a resposta vascular ao EF, embora a literatura não apresente com clareza o real efeito da intensidade do exercício sobre a resposta endotelial. Manejar estratégias de intervenção que contemplem os benefícios do exercício de força sobre a saúde

cardiovascular depende do entendimento das respostas vasculares relativas à intensidade do exercício. Desta forma o principal objetivo do presente estudo foi verificar o efeito de diferentes intensidades do exercício de força sobre a vasodilatação dependente do endotélio e seus fatores vasoativos em indivíduos sedentários de meia idade.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FUNÇÃO ENDOTELIAL

Responsável pela distribuição do sangue, o sistema vascular promove a integração dos tecidos do organismo através de artérias, veias e capilares. Estruturalmente, as artérias e veias são compostas por tecido conjuntivo, células do músculo liso vascular (CMLV) e mais internamente o endotélio, enquanto os capilares são formados apenas por tecido endotelial (4,38).

Localizado estrategicamente na parede dos vasos sanguíneos o endotélio é capaz de mediar às funções vasculares liberando fatores ativos que atuam local e sistemicamente. O endotélio vascular é reconhecidamente o maior órgão autócrino, parácrino e endócrino do organismo. Recobrimo uma área de 700 m² e pesando em torno de 1,5 kg ele é capaz de modular o tônus vascular, a agregação plaquetária, adesão de monócitos, resposta inflamatória, trombogênese, proliferação celular e o metabolismo lipídico (39,40).

A organização do endotélio, através da distribuição laminar de suas células, forma uma extensa rede de comunicação celular funcionando como um grande sensor biológico regulado por mecanorreceptores e quimiorreceptores capazes de responder a qualquer alteração hemodinâmica (4,5).

Em 1980, Furchgott e Zawadzki (38) foram pioneiros ao demonstrar que o relaxamento da aorta de coelhos em resposta à acetilcolina era dependente da presença de células endoteliais intactas. As evidências sugeriam a liberação de um fator vasoativo que mediava este efeito. Na mesma década este fator vasoativo inicialmente chamado de EDRF (*endothelium derived relaxing factor*) foi identificado como óxido nítrico (NO), uma molécula gasosa responsável pelo relaxamento das CMLV (38,41,42).

O endotélio medeia a vasodilatação, respondendo a estímulos como o aumento do fluxo sanguíneo, hipóxia e hiperemia, liberando o NO e fatores sinérgicos como a prostaciclina (PGI₂) e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) (7,11). Contudo, fatores vasoconstritores liberados pelo endotélio possuem papel fundamental na regulação do tônus vascular (25). A vasoconstrição é mediada por agentes como a ET-1, angiotensina II e o tromboxano A₂ (TXA₂) em resposta a estímulos como hipóxia, isquemia tecidual e alterações no *shear stress* (estresse mecânico gerado pelo atrito do sangue com o endotélio) (25,43). Os processos de vasodilatação e vasoconstrição são fundamentais para manutenção da reatividade vascular e ocorrem paralelamente, permitindo assim ajustes finos no direcionamento do débito cardíaco (44).

Agressões químicas, mecânicas ou metabólicas ao vaso podem levar à disfunção endotelial e, conseqüentemente, ao comprometimento da reatividade vascular (4). O termo disfunção endotelial diz respeito a alterações na vasodilatação dependente do endotélio e ocorre quando fatores vasoconstritores se sobrepõem a fatores vasodilatadores, diminuindo a biodisponibilidade do NO. A resposta vascular a este desequilíbrio envolve a interação de diversos grupos celulares como monócitos, linfócitos T, plaquetas e células musculares lisas vasculares, dando início a uma série de eventos que culminam, no longo prazo, com a formação da placa aterosclerótica (3,26).

Sabe-se hoje que 70% dos casos de infarto ou morte súbita relacionada à DCV em indivíduos assintomáticos devem-se à ruptura da placa aterosclerótica (45). A lesão do endotélio tem participação central na patogênese da aterosclerose, deflagrando uma resposta inflamatória que é responsável pela formação e instabilização da placa aterosclerótica, influenciando diretamente o curso clínico de doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial e insuficiência cardíaca (4,45).

O estudo do comportamento endotelial frente a diferentes intervenções é necessário para que possamos compreender e manejar estratégias ateroprotetoras. O NO é considerado o mais potente vasodilatador endógeno com propriedades antiaterogênicas capaz de promover a estabilização da placa aterosclerótica, inibição do crescimento e proliferação celular, da adesão plaquetária e leucocitária além de apresentar propriedades antitrombóticas e fibrinolíticas. Estratégias não medicamentosas que aumentem sua biodisponibilidade são fundamentais na promoção da saúde pública (26,39).

2.1.1 Metabolismo do Óxido Nítrico

O NO é uma molécula de estrutura simples, composta por nitrogênio e oxigênio. É um composto gasoso que apresenta um elétron desemparelhado na última camada, portanto, um radical livre. Atuante na sinalização celular, o NO é rapidamente difundido entre as membranas celulares, sendo rapidamente convertido a nitritos e nitratos após quatro a oito segundos de sua síntese (39,42).

O NO é o mediador endógeno responsável pela vasodilatação dependente do endotélio (46) e é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina, que é convertido a L-citrulina pela ação da sintase do óxido nítrico derivada do endotélio (eNOS). A eNOS, localiza-se em invaginações presentes na célula endotelial denominadas cavéolas. Por sua vez, as cavéolas possuem proteínas estruturais chamadas caveolinas, que interagem com a eNOS tornando-a menos ativa (39). Sua atividade é cálcio dependente, portanto, agonistas capazes de estimular a síntese do NO promovem a abertura de canais de cálcio na membrana plasmática endotelial quebrando a ligação eNOS-Caveolina e tornando a enzima ativa (47). Pequenas variações na concentração de cálcio em torno dos valores fisiológicos influenciam profundamente a produção endotelial de óxido nítrico (48).

Após a sua secreção, o NO provoca a ativação da proteína guanilato-ciclase solúvel que, quando ativada promove a conversão do GTP (trifosfato de guanosina) em GMPC (monofosfato de guanosina cíclico), esta última funciona como segundo mensageiro. Nas CMLV, o GMPC ativa um sistema enzimático que é responsável pela desfosforilação das cadeias leves de miosina e relaxamento das fibras musculares (49) (figura 1). Há também uma secreção intraluminal de NO dirigida às plaquetas e, nesse caso, o GMPC provoca uma diminuição da concentração citosólica de cálcio provocando a inibição da adesividade e agregação plaquetárias, configurando um sistema fisiológico local regulador do tônus vascular local e atividade plaquetária (28).

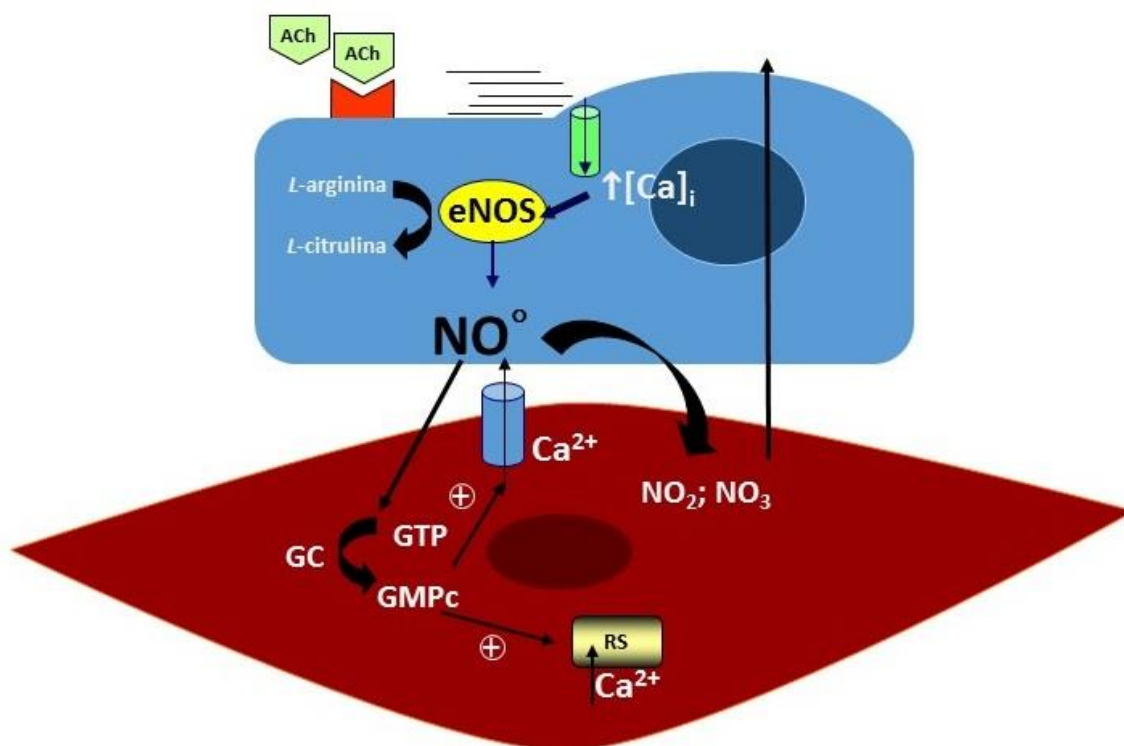


Figura 1. Mecanismo de ação do NO promovendo a saída do cálcio do meio citoplasmático e gerando consequente vasodilatação.

Por ser uma molécula gasosa com meia-vida de poucos segundos (38) a medida do NO diretamente no plasma torna-se inviável. Ao encontrar seu alvo celular, o NO é rapidamente convertido a nitrato e posteriormente nitrito, assim os níveis plasmáticos de NOx podem ser utilizados como medida indireta do NO (40,50,51). Além disso, há uma forte correlação entre os níveis plasmáticos de NOx com a FMD (29,52). Análises sanguíneas de humanos saudáveis sugerem que, sob condições normais, 85% do total de compostos relacionados ao NO consistem em nitratos, nitritos ou ambos (53). Deve-se considerar que os níveis plasmáticos de NOx também refletem as fontes exógenas de nitrito e nitrato, incluindo alimentos com alto conteúdo de ambos (54).

As variações no diâmetro dos vasos ocorrem em resposta às variações de fluxo. O aumento no fluxo provoca um aumento na secreção de NO causando um aumento no calibre do vaso. Ao contrário, se o fluxo diminui, o vaso se contrai. O aumento no fluxo produz o *shear stress*, relacionado com o atrito entre a camada estacionária associada com a parede do vaso e as camadas de sangue em movimento. A deformação celular, em resposta a este estresse, depende de

propriedades elásticas e estruturais das células endoteliais. Esta deformação dos elementos citoesqueléticos ativará canais de potássio que, pela hiperpolarização das células endoteliais manterão o gradiente eletroquímico da entrada de cálcio (55–57).

O papel essencial do endotélio é produzir vasodilatação induzida pelo fluxo, o qual é proporcional ao estresse de cisalhamento produzido por este. No entanto diferentes padrões de fluxo sanguíneo induzidos pelo ciclo cardíaco podem deflagrar diferentes sinalizações à camada endotelial, considerando que o padrão anterógrado induzido pela sístole ventricular promove um escoamento laminar estimulando à maior bioatividade do NO. Durante a diástole ventricular pode ocorrer um padrão retrogrado do fluxo sanguíneo, especialmente em situações de elevada PAS, estando este padrão relacionado à turbilhonamentos no fluxo, lesões mecânicas ao endotélio, maior produção de EROs e substâncias vasoconstritoras como a ET-1 (58,59).

Aumentos crônicos no fluxo sanguíneo também podem afetar a síntese de PGI₂ que possui efeito sinérgico ao NO (24,25,26). Isto pode ser particularmente importante em circulações estreitas (como a microvasculatura muscular esquelética) onde a PGI₂ exerce um papel significativo na vasodilatação mediada pelo fluxo (55,60). Além do *shear stress* exercido pelo sangue sobre a membrana endotelial, o estresse pulsátil a que o endotélio é sujeito a cada onda de fluxo e a hipóxia constituem os principais estímulos para a secreção basal de NO.

Muitos outros estímulos, além dos citados, têm a capacidade de aumentar a secreção endotelial de NO: produtos de secreção plaquetária (serotonina, ATP, ADP, fator de crescimento derivado das plaquetas), fatores de coagulação (trombina), hormônios (adrenalina, nor-adrenalina, angiotensina II, histamina, vasopressina), peptídeos e neurotransmissores (acetilcolina, bradicinina, substância P, peptídeo intestinal vasoativo) (61).

2.1.2 Metabolismo da Endotelina-1

Na regulação do tônus vascular, fatores secretados pelo endotélio atuam em equilíbrio mediando a vasodilatação e a vasoconstrição. Dentre os vasoconstritores, a endotelina-1 (ET-1) é considerada o mais potente vasoconstritor conhecido pelo homem, sua ação é cerca de 10 vezes mais potente que a angiotensina II e tem sido

mostrado que sua atividade parece estar envolvida na fisiologia e fisiopatologia do sistema vascular (27,62).

As endotelinas compreendem uma família de 3 peptídeos com 21 aminoácidos cada, expressas nas isoformas: ET-1, 2 e 3. A ET-1 é expressa principalmente pelo endotélio, a ET2 pelas células epiteliais e rins e a ET-3 é encontrada principalmente no sistema nervoso central, pulmões e pâncreas (25). Inicialmente isolada a partir da cultura de células endoteliais em um estudo conduzido por Ynagisawa et al. em 1988, foram encontradas semelhanças entre a ET-1 e a neurotoxina Sarafotoxina S6B, extraída do veneno da cobra *Actroctaspisen Gaddensis*, cuja ação causa intensa vasoconstrição coronária levando à isquemia miocárdica (63).

A biossíntese da ET-1 ocorre predominantemente nas células endoteliais e apresenta intensa participação na regulação do tônus vascular. Os principais estímulos para sua síntese são hipóxia, isquemia tecidual e alterações no *shear stress* (43). Contudo, Ynagizawa et al. demonstrou que a síntese do RNAm da ET-1 pode ser induzido pela exposição à adrenalina, trombina e altas concentrações de cálcio, sendo que a estimulação via adrenalina parece ocorrer mediada por adreno-receptores α -1 e inibida na presença do antagonista do receptor (63). O RNAm da ET-1 codifica a preproendotelina com 212 aminoácidos, que é clivada posteriormente a partir da atividade proteolítica de endoproteases específicas em grande endotelina-1 (Big-ET-1), um peptídeo biologicamente inativo com 39 aminoácidos (43). A clivagem da Big-ET1 em ET-1 (forma biologicamente ativa) é dependente da ação da enzima conversora de endotelina (ECE), a qual é expressa em células que sintetizam ET-1 e possui duas isoformas descritas: uma delas, a ECE1 localiza-se no complexo de Golgi e é responsável pela clivagem intracelular da Big-ET-1. A isoforma ECE1b está fixada na membrana plasmática e é responsável por clivar a Big-ET-1 extracelular (28). A atividade da ECE é dependente de pH, sendo que sua atividade máxima ocorre em um pH de 7,40 (43,63,64).

Quando exposta a um estímulo agonista para ET-1, a célula endotelial secreta o peptídeo em instantes. A maioria dos autores defende que sua meia-vida plasmática dura cerca de 4 minutos (64) ao passo que o RNAm da ET-1 possui uma meia-vida de 15 minutos (65). A curta meia-vida se deve aos mecanismos de eliminação de ET-1 envolvidos no processo, principalmente nos pulmões e rins (27).

Os processos de eliminação pulmonar da ET-1 ainda não estão claros, contudo existem dois possíveis mecanismos sugeridos na literatura.

Um deles sugere que ao ligar-se no receptor de endotelina tipo B (ETB), há internalização do complexo ET-1/ETB no citoplasma da célula endotelial pulmonar onde sofrerá degradação pela ação dos lisossomos (62). Outro possível fator é a disponibilidade do receptor ETB em relação ao receptor de endotelina do tipo A (ETA), ou seja, pelo fato de existirem mais receptores ETB haverá mais internalização do complexo ET-1/ETB e conseqüente degradação lisossomal. O *pool* de ETB ocorre predominantemente nas células endoteliais pulmonares, o que justifica a eliminação de até 50% da concentração plasmática de ET-1 ao passar pela circulação pulmonar (66). Nos rins a ET-1 é degradada nos túbulos contorcidos proximais por endopeptidases específicas, o que explica a relação inversa entre função renal e concentração plasmática de ET-1(27,62).

Foram caracterizados até hoje dois receptores para ET-1, ambos pertencentes à família de receptores acoplados a proteína G. O comitê farmacológico internacional de nomenclatura e classificação de drogas (NC-IUPHAR) identificou através de estudos com cultura de células os receptores do Tipo ET-A e ET-B (67).

O receptor ETA localiza-se nas células do músculo liso vascular e quando ligado a ET-1 gera vasoconstrição e proliferação celular, ao passo que os receptores ETB, localizados nas células endoteliais, estão acoplados a proteína G inibitória e possuem dois subtipos: ETB1 mediador de vasodilatação e ETB2 estimulador de vasoconstrição. Estes receptores possuem maior ou menor afinidade por diferentes isoformas de endotelina, sendo que o receptor ETA possui maior afinidade por ET1 em relação as análogas ET2 e ET3. Enquanto o receptor ETB apresenta afinidade semelhante para as três isoformas. A densidade destes receptores pode variar em situações patológicas modificando a relação ETA/ETB e levando a um quadro disfuncional do endotélio (43,66).

A ET-1 promove vasoconstrição em instantes quando ligada ao receptor ETA, sendo este evento descrito como ação direta, porém já foi descrito vasoconstrição aumentada por até 60 minutos após a ação direta. Em contrapartida os níveis plasmáticos de ET-1 são da ordem de 21,5 a 35,7 pg/ml instantes após a liberação (63), esta baixa concentração explica-se pelo rápido mecanismo de remoção descrito anteriormente. Assim, o efeito prolongado da ET-1 é atribuído ao fluxo de

cálcio extracelular no citosol que permanece constante após o estímulo inicial, induzindo assim uma vasoconstrição duradoura (27,58).

A ET-1 liga-se no receptor específico ETA (acoplado a proteína G) na membrana das CLMV, ocorrendo a ativação da enzima fosfolipase C. Esta ativação induz hidrólise de lipídeos de membrana, gerando dois segundos mensageiros inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) e diacilglicerol (DAG). O IP3 possui receptores na membrana do retículo sarcoplasmático e ao ligar-se no receptor libera o cálcio armazenado no retículo aumentando sua concentração citoplasmática e induzindo vasoconstrição. A via do DAG ativa a proteína quinase C (PKC) que fosforila as cadeias leves de miosina deixando-as mais sensíveis ao cálcio e conseqüentemente à ação contrátil (27,43,66). Esse mecanismo promove vasoconstrição de maneira aguda e depende da ativação da fosfolipase C. O mecanismo de vasoconstrição prolongada, estimulado pela ação da ET-1, depende do fluxo contínuo de cálcio extracelular pelos canais de cálcio do tipo L, que são voltagem dependente (figura 2). Contudo, não estão claras as vias de transdução de sinais que levam a abertura destes canais (66).

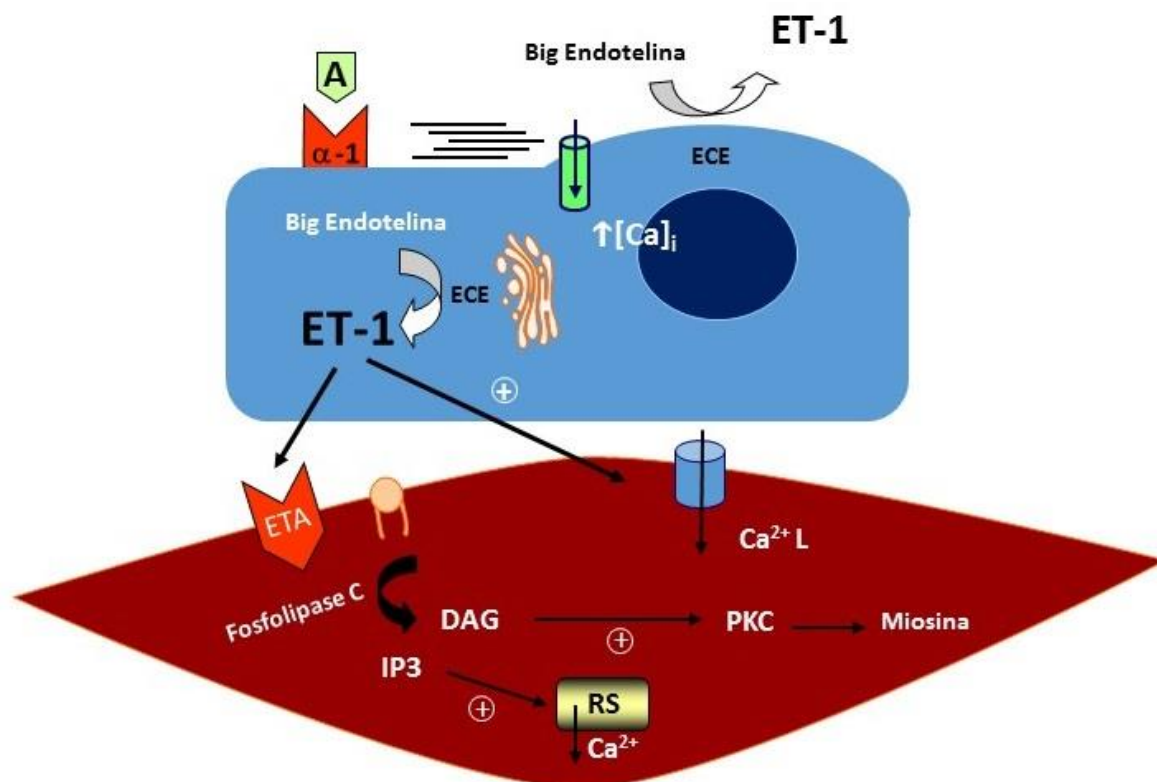


Figura 2. Mecanismos de ação da endotelina-1 sobre o receptor do tipo ETA promovendo aumento de cálcio citoplasmático e consequente vasoconstrição.

A resposta da ET-1 ao exercício vem sendo estudada efetivamente há cerca de 15 anos. Os níveis plasmáticos de ET-1 variam de acordo com diversos fatores. Okamoto et al. demonstram haver uma correlação positiva entre os níveis plasmáticos de ET-1 e a pressão arterial média de indivíduos saudáveis logo após protocolo de exercício de força, sugerindo forte influência deste vasoconstritor sobre a pressão arterial sistêmica (68). Outros fatores também influenciam efetivamente as concentrações plasmáticas de ET-1, Ciolac et al. demonstraram, em um elegante estudo, que mulheres com histórico familiar de hipertensão arterial sistêmica (HAS) possuem elevados níveis plasmáticos de ET-1 e adrenalina e baixos níveis de NO_x quando comparados a indivíduos sem histórico de HAS. Todavia, no mesmo estudo foi demonstrado que o exercício aeróbico intervalado de alta intensidade e o exercício aeróbico contínuo são capazes de modular positivamente essas variáveis, sendo mais efetivo o primeiro (69).

Em um estudo longitudinal com um programa de treinamento aeróbico de 8 semanas a 70% de VO₂max, seguido de 4 semanas de destreino, Maeda et al. observaram que indivíduos jovens saudáveis apresentam diminuição significativa da concentração plasmática de ET-1 ao final do período de treinamento, esta redução ainda é acompanhada por um aumento das concentrações plasmáticas de NO_x (70). Entretanto, após 4 semanas de destreino as variáveis retornam a níveis iniciais, demonstrando que a modulação da concentração plasmática de ET-1 proporcionada pelo exercício é transitória na ausência do mesmo. Em recente estudo, foi demonstrado que idosos apresentam aumento do fluxo sanguíneo basal da artéria femoral após realização de um protocolo de exercício aeróbico com cargas progressivas e infusão do antagonista do receptor ETA. O resultado sugere que o mecanismo envolvido na vasoconstrição associada com o envelhecimento é dependente do mecanismo ET1/ETA (71).

A literatura é controversa quanto à modulação proporcionada pelo exercício de força (EF) sobre os níveis plasmáticos de ET-1. Um estudo descritivo avaliou atletas de lançamento de peso em comparação a corredores e indivíduos sedentários, quanto à complacência arterial, níveis plasmáticos de ET-1 e NO_x. Os resultados demonstraram que indivíduos treinados em força possuem maior concentração plasmática de ET-1 e menor complacência arterial em relação aos corredores e até mesmo aos sedentários (30). Em contrapartida, um estudo do

mesmo grupo demonstrou que um programa de treinamento de força convencional de 8 semanas (3 vezes por semana, 80% de 1RM, 3 séries de 10 repetições) é capaz de diminuir significativamente os níveis plasmáticos de ET-1 ao término da intervenção. Contudo, nenhuma medida de fluxo sanguíneo foi realizada (72). Já foi demonstrado também que o treinamento concêntrico está associado à produção de ET-1 e altas respostas pressóricas (68). Esses dados não reúnem evidências suficientes para estabelecer um potencial efeito do EF sobre os níveis plasmáticos de ET-1.

2.4 FUNÇÃO ENDOTELIAL E EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício físico regular promove aumentos crônicos no fluxo sanguíneo que resultam no contínuo influxo de Ca^{2+} intracelular induzindo um estímulo constante para a ativação da eNOS. Por outro lado, o aumento do fluxo sanguíneo promove também a maior produção EROs, principalmente pela ativação do complexo nicotinamina adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NAD (P)H oxidase). A ativação deste complexo aumenta a formação do radical $O^{\cdot-}$ que reage com o NO formando $ONOO^{\cdot-}$; em situações patológicas este processo torna-se extremamente deletério ao sistema cardiovascular. Contudo durante o exercício há um aumento da atividade da enzima SOD que dismuta o $O^{\cdot-}$ em H_2O_2 e água, aumentando a bioatividade do NO (26,35,73).

Curtos períodos de treinamento estão associados a aumentos na vasodilatação dependente do endotélio devido à maior biodisponibilidade do NO. Curiosamente o exercício realizado por longos períodos não aumenta a vasodilatação e biodisponibilidade de NO. Este efeito ocorre devido a adaptações no calibre dos vasos e reduções na tensão de cisalhamento, diminuindo a ativação da enzima eNOS nesta população (35,52,74).

Melhoras significativas na função do endotélio vascular em decorrência do exercício se dão principalmente devido as modulações benéficas no perfil lipídico, sensibilidade a insulina, na pressão arterial e na composição corporal de seus praticantes (9). Tais adaptações repercutem positivamente sobre os fatores de risco cardiovascular reduzindo a probabilidade de eventos clínicos futuros. A diminuição dos níveis de triglicerídeos, glicose e pressão arterial modulam a composição do sangue reduzindo a resistência vascular periférica bem como a viscosidade

sanguínea, esses eventos permitem o restabelecimento das funções do endotélio vascular deflagrando um efeito cardioprotetor do exercício relacionado à maior bioatividade de substâncias vasoativas secretadas pelo endotélio (5,9,13).

De fato, estratégias de exercício físico têm sido manejadas sistematicamente em programas de reabilitação e condicionamento nas mais diversas populações. No entanto fatores como modalidade e intensidade parecem induzir diferentes estímulos sobre o endotélio. O exercício aeróbico tem recebido mais atenção da literatura em comparação ao exercício de força nos últimos 20 anos (9,19,73).

De modo geral, está bem estabelecida a contribuição do exercício aeróbico sobre a função endotelial, principalmente quando realizado em indivíduos com doenças cardiovasculares (75). Agudamente exercícios de moderada intensidade promovem uma melhor resposta endotelial quando comparadas a intensidades altas (11,37). Maeda et al (2001) demonstraram que 8 semanas de treinamento aeróbico a 70% do VO₂ máximo é capaz de aumentar a bioatividade do NO e diminuir as concentrações de ET-1 em indivíduos sedentários (70). Adicionalmente estudos com treinamento aeróbico utilizando avaliação da função endotelial por FMD mostram aumentos relativos à intensidade, novamente, especificamente em indivíduos com doenças cardiovasculares (19). No entanto no estudo de Green et al (2013) foi demonstrado que indivíduos treinados apresentam modificações estruturais no leito vascular, e como descrito anteriormente, tais modificações representam um maior diâmetro basal e uma menor resistência periférica ao fluxo sanguíneo. Desta maneira a dilatação em resposta a hiperemia destes indivíduos é substancialmente menor (74). A medida da FMD torna-se importante na avaliação da função endotelial, pois possui uma grande relevância clínica, considerando que aumentos da ordem de 1% na FMD correspondem à redução de 13% no risco de eventos cardiovasculares futuros, além de indivíduos com vasodilatação inferior a 5% estarem sob forte risco cardiovascular (76).

2.4.1 Função Endotelial e Exercício de Força

O treinamento de força é uma importante ferramenta na promoção da saúde e do desempenho. A prática regular de exercícios de força está associada ao aumento da hipertrofia e força muscular (77), ao aumento da densidade mineral óssea, melhoras metabólicas como o aumento da sensibilidade a insulina, além

modulações benéficas na composição corporal. As adaptações ao treinamento de força estão relacionadas a uma otimização do sistema neuromuscular refletindo em aumento ou manutenção da capacidade funcional de seus praticantes (12,16).

Evidências a respeito do efeito do treinamento de força sobre a função vascular vêm demonstrando que indivíduos treinados em força apresentam baixa complacência arterial (78,79). De fato, foi demonstrado através de uma revisão sistemática com metanálise que o treinamento de força reduz em 11% a complacência arterial (17), no entanto os desdobramentos do estudo mostraram que este efeito é observado apenas em adultos jovens, sendo que indivíduos de meia idade não apresentaram tal adversidade. Outro fator interessante está associado à intensidade do exercício, enquanto o treinamento de força de alta intensidade está relacionado a um aumento de 11,6% na rigidez arterial a moderada intensidade não apresentou qualquer relação (17).

As elevadas demandas pressóricas são alusivas ao treinamento de força em alta intensidade, podendo estar envolvidas no processo de aumento da complacência arterial. Argumenta-se que o aumento intermitente da pressão arterial na região cardiorádica durante o exercício pode resultar em um aumento crônico do conteúdo muscular liso da parede arterial e das propriedades que sustentam a carga exercida pelo fluxo sanguíneo, o colágeno e a elastina, o que diminuiria a complacência arterial (80).

O treinamento de força parece estimular de maneira distinta os fatores vasoativos do endotélio. No estudo de Maeda et al (2006) idosos apresentaram um aumento nas concentrações de NOx após 12 semanas de treinamento em alta intensidade, entretanto as concentrações de ET-1 não se alteraram (81). Em outro estudo do mesmo grupo de autores, 12 semanas de treinamento de força foi capaz de diminuir significativamente as concentrações de ET-1, porém em indivíduos saudáveis (72). De fato, parece haver um aumento nos níveis plasmáticos de ET-1 com o avanço da idade. Foi demonstrado que indivíduos idosos ao realizarem exercício de força para membros inferiores têm fluxo sanguíneo aumentado quando recebem o fármaco BQ 123, um antagonista do receptor de ET-1 tipo A, em comparação a indivíduos jovens (33). Adicionalmente, a diminuição na complacência arterial observada em indivíduos treinados em força apresenta correlação positiva com os níveis plasmáticos de ET-1(30). No entanto mais estudos são necessários para elucidar essa relação.

A FMD tem mostrado um comportamento semelhante no treinamento de força ao observado no treinamento aeróbico. Indivíduos sob fatores de risco ou doenças cardiovasculares demonstram aumentos superiores aos encontrados em indivíduos saudáveis (19). Este efeito pode ser observado em uma amostra de indivíduos com infarto agudo do miocárdio recente, onde os pacientes foram distribuídos em dois grupos: treinamento de força (60% de 1RM) e treinamento aeróbico (60% VO₂ max). Ambos os grupos melhoraram a FMD de maneira semelhante após quatro semanas de treinamento (82). Efeito semelhante também foi demonstrado em pacientes com insuficiência cardíaca severa em resposta ao treinamento de força (83).

A recente metanálise de Ashor et al (2015), demonstrou um aumento de 2,52% da FMD em resposta ao treinamento de força, contudo uma relação com a intensidade do exercício não foi observada, possivelmente devido a heterogeneidade da população incluída nos estudos (19). Desta maneira é necessário observar a resposta aguda da função vascular ao exercício de força.

Estudos utilizando avaliação vascular através da FMD têm demonstrado diferentes respostas a uma única sessão de exercício. Foi observado um importante comprometimento da FMD em indivíduos sedentários após a realização exercício de força (84). Em contra partida, indivíduos treinados em força, parecem apresentar um mecanismo “protetor” não demonstrando este efeito agudamente (21). Contudo este comprometimento característico de indivíduos sedentários foi verificado em protocolo de exercício de força com cargas máximas (>80% 1RM) (21). Com desenho experimental semelhante, Franklin et al (2014) encontraram FMD diminuída em mulheres obesas e eutróficas após protocolo de *leg press* com cargas máximas (20). Este mesmo modelo experimental demonstrou resultados similares em outros dois estudos (22,23).

A diminuição aguda da FMD parece estar relacionada com o tamanho da massa muscular envolvida e com a resposta pressórica ao EF (84). Em um protocolo avaliando homens sedentários frente a diferentes intensidades do exercício de *hand grip*, Atkinson et al (2015) encontraram aumento da FMD proporcional a intensidade do esforço (85). Esta resposta é característica do exercício realizado com pequenos grupos musculares e desencadeada por um padrão anterógrado de fluxo sanguíneo (85). A elevação transitória da PA após o exercício de força compromete a FMD devido ao aumento do débito cardíaco e o maior calibre basal da artéria avaliada, influenciando assim a dilatação em resposta a hiperemia (84).

Poucos estudos analisaram o comportamento agudo dos fatores vasoativos do endotélio em resposta ao EF. Foi demonstrado que indivíduos treinados em força possuem maiores níveis plasmáticos de ET-1 e menores níveis de NOx em relação à treinados aerobicamente e a controles sedentários (30). Adicionalmente, indivíduos sedentários após a realização de exercício de força de alta intensidade apresentam elevação nos níveis de ET-1 concomitantemente a elevadas demandas pressóricas (68). Por outro lado, quando realizado em moderada intensidade o exercício de força aumentou consideravelmente os níveis de NOx em homens sedentários (86).

De maneira geral a repercussão do EF sobre o endotélio vascular é pouco estudada. Trabalhos avaliando a resposta de uma sessão de exercício envolvendo grandes grupos musculares sobre a FMD e a ET-1 foram realizados apenas em intensidades elevadas, demonstrando comprometimento da função vascular. Nesse sentido, é necessário verificar o efeito do EF sobre o endotélio realizado em diferentes intensidades.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo teve por objetivo avaliar o efeito do exercício de força sobre a FMD e os níveis plasmáticos de ET-1, NO_x e TBARS em indivíduos sedentários de meia idade após diferentes intensidades de esforço.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar o efeito do exercício de força nas intensidades de 50 e 80% de 1RM e do repouso sobre os seguintes marcadores:

- FMD
- NO_x
- ET-1
- TBARS
- PA

3.3 HIPÓTESES

H1 – A vasodilatação mediada pelo fluxo será maior na condição de exercício de moderada intensidade devido a maior biodisponibilidade do NO.

H2–A vasodilatação mediada pelo fluxo diminuirá na condição de exercício de alta intensidade seguido de um aumento nas concentrações de endotelina-1 e de TBARS.

REFERÊNCIAS

1. Moran AE, Roth GA, Narula J, Mensah GA. 1990-2010 global cardiovascular disease atlas. *Glob Heart*. março de 2014;9(1):3–16.
2. Beaglehole R, Saracci R, Panico S. Cardiovascular diseases: causes, surveillance and prevention. *Int J Epidemiol*. outubro de 2001;30 Suppl 1:S1-4.
3. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 29 de abril de 1993;362(6423):801–9.
4. Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation*. fevereiro de 1991;83(2):391–401.
5. Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med*. novembro de 1999;107(5):479–87.
6. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. agosto de 2010;26(6):631–40.
7. Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension*. março de 2011;57(3):363–9.
8. Löllgen H, Böckenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med*. março de 2009;30(3):213–24.
9. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiol Bethesda Md*. setembro de 2013;28(5):330–58.
10. Hellsten Y, Nyberg M. Cardiovascular Adaptations to Exercise Training. *Compr Physiol*. janeiro de 2015;6(1):1–32.
11. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation*. 5 de agosto de 2003;108(5):530–5.
12. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. agosto de 2007;39(8):1435–45.
13. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. novembro de 2011;58(5):950–8.

14. Braith RW, Stewart KJ. Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 6 de junho de 2006;113(22):2642–50.
15. American College of Sports Medicine Position Stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc*. junho de 1998;30(6):992–1008.
16. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 31 de julho de 2007;116(5):572–84.
17. Miyachi M. Effects of resistance training on arterial stiffness: a meta-analysis. *Br J Sports Med*. abril de 2013;47(6):393–6.
18. Monahan KD, Tanaka H, Dinverno FA, Seals DR. Central arterial compliance is associated with age- and habitual exercise-related differences in cardiovascular baroreflex sensitivity. *Circulation*. 2 de outubro de 2001;104(14):1627–32.
19. Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Oggioni C, Jakovljevic DG, et al. Exercise modalities and endothelial function: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med Auckl NZ*. fevereiro de 2015;45(2):279–96.
20. Franklin NC, Ali M, Goslawski M, Wang E, Phillips SA. Reduced vasodilator function following acute resistance exercise in obese women. *Front Physiol*. 2014;5:253.
21. Phillips SA, Das E, Wang J, Pritchard K, Gutterman DD. Resistance and aerobic exercise protects against acute endothelial impairment induced by a single exposure to hypertension during exertion. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. abril de 2011;110(4):1013–20.
22. Jurva JW, Phillips SA, Syed AQ, Syed AY, Pitt S, Weaver A, et al. The effect of exertional hypertension evoked by weight lifting on vascular endothelial function. *J Am Coll Cardiol*. 1 de agosto de 2006;48(3):588–9.
23. Varady KA, Bhutani S, Church EC, Phillips SA. Adipokine responses to acute resistance exercise in trained and untrained men. *Med Sci Sports Exerc*. março de 2010;42(3):456–62.
24. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. janeiro de 2011;300(1):H2-12.
25. Shah R. Endothelins in health and disease. *Eur J Intern Med*. julho de 2007;18(4):272–82.
26. Cooke JP, Tsao PS. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler Thromb J Vasc Biol Am Heart Assoc*. maio de 1994;14(5):653–5.

27. Hynynen MM, Khalil RA. The vascular endothelin system in hypertension--recent patents and discoveries. *Recent Patents Cardiovasc Drug Discov.* janeiro de 2006;1(1):95–108.
28. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet Lond Engl.* 7 de novembro de 1987;2(8567):1057–8.
29. Kleinbongard P, Dejam A, Lauer T, Rassaf T, Schindler A, Picker O, et al. Plasma nitrite reflects constitutive nitric oxide synthase activity in mammals. *Free Radic Biol Med.* 1 de outubro de 2003;35(7):790–6.
30. Otsuki T, Maeda S, Iemitsu M, Saito Y, Tanimura Y, Ajisaka R, et al. Vascular endothelium-derived factors and arterial stiffness in strength- and endurance-trained men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* fevereiro de 2007;292(2):H786–791.
31. Okamoto T, Masuhara M, Ikuta K. Relationship between plasma endothelin-1 concentration and cardiovascular responses during high-intensity eccentric and concentric exercise. *Clin Physiol Funct Imaging.* janeiro de 2008;28(1):43–8.
32. Maeda S, Sugawara J, Yoshizawa M, Otsuki T, Shimojo N, Jesmin S, et al. Involvement of endothelin-1 in habitual exercise-induced increase in arterial compliance. *Acta Physiol Oxf Engl.* junho de 2009;196(2):223–9.
33. Barrett-O’Keefe Z, Ives SJ, Trinity JD, Morgan G, Rossman MJ, Donato AJ, et al. Endothelin-A-mediated vasoconstriction during exercise with advancing age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* maio de 2015;70(5):554–65.
34. Donato AJ, Lesniewski LA, Delp MD. The effects of aging and exercise training on endothelin-1 vasoconstrictor responses in rat skeletal muscle arterioles. *Cardiovasc Res.* 1 de maio de 2005;66(2):393–401.
35. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev.* outubro de 2008;88(4):1243–76.
36. Gomez-Cabrera M-C, Viña J, Ji LL. Interplay of oxidants and antioxidants during exercise: implications for muscle health. *Phys Sportsmed.* dezembro de 2009;37(4):116–23.
37. Birk GK, Dawson EA, Batterham AM, Atkinson G, Cable T, Thijssen DHJ, et al. Effects of exercise intensity on flow mediated dilation in healthy humans. *Int J Sports Med.* maio de 2013;34(5):409–14.
38. Furchgott RF, Carvalho MH, Khan MT, Matsunaga K. Evidence for endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels by acetylcholine. *Blood Vessels.* 1987;24(3):145–9.
39. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* junho de 1991;43(2):109–42.

40. Rhodes P, Leone AM, Francis PL, Struthers AD, Moncada S, Rhodes PM [corrected to Rhodes P. The L-arginine:nitric oxide pathway is the major source of plasma nitrite in fasted humans. *Biochem Biophys Res Commun*. 17 de abril de 1995;209(2):590–6.
41. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 27 de novembro de 1980;288(5789):373–6.
42. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 11 de junho de 1987;327(6122):524–6.
43. Masaki T. Historical review: Endothelin. *Trends Pharmacol Sci*. abril de 2004;25(4):219–24.
44. Tinken TM, Thijssen DHJ, Hopkins N, Dawson EA, Cable NT, Green DJ. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. *Hypertension*. fevereiro de 2010;55(2):312–8.
45. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 7 de outubro de 2003;108(14):1664–72.
46. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator. *Hypertension*. outubro de 1988;12(4):365–72.
47. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. 16 de junho de 1988;333(6174):664–6.
48. Lopez-Jaramillo P, Gonzalez MC, Palmer RM, Moncada S. The crucial role of physiological Ca²⁺ concentrations in the production of endothelial nitric oxide and the control of vascular tone. *Br J Pharmacol*. outubro de 1990;101(2):489–93.
49. Rapoport RM, Draznin MB, Murad F. Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP-dependent protein phosphorylation. *Nature*. 10 de novembro de 1983;306(5939):174–6.
50. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med*. fevereiro de 1994;149(2 Pt 1):538–51.
51. Westfelt UN, Benthin G, Lundin S, Stenqvist O, Wennmalm A. Conversion of inhaled nitric oxide to nitrate in man. *Br J Pharmacol*. abril de 1995;114(8):1621–4.
52. Casey DP, Beck DT, Braith RW. Systemic plasma levels of nitrite/nitrate (NO_x) reflect brachial flow-mediated dilation responses in young men and women. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. dezembro de 2007;34(12):1291–3.

53. Sonoda M, Kobayashi J, Takezawa M, Miyazaki T, Nakajima T, Shimomura H, et al. An assay method for nitric oxide-related compounds in whole blood. *Anal Biochem.* 1 de maio de 1997;247(2):417–27.
54. St Croix CM, Wetter TJ, Pegelow DF, Meyer KC, Dempsey JA. Assessment of nitric oxide formation during exercise. *Am J Respir Crit Care Med.* abril de 1999;159(4 Pt 1):1125–33.
55. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells. *Nature.* 14 de janeiro de 1988;331(6152):168–70.
56. Guharay F, Sachs F. Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle. *J Physiol.* julho de 1984;352:685–701.
57. Mo M, Eskin SG, Schilling WP. Flow-induced changes in Ca²⁺ signaling of vascular endothelial cells: effect of shear stress and ATP. *Am J Physiol.* maio de 1991;260(5 Pt 2):H1698-1707.
58. Himburg HA, Dowd SE, Friedman MH. Frequency-dependent response of the vascular endothelium to pulsatile shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* julho de 2007;293(1):H645-653.
59. Hwang J, Ing MH, Salazar A, Lassègue B, Griendling K, Navab M, et al. Pulsatile versus oscillatory shear stress regulates NADPH oxidase subunit expression: implication for native LDL oxidation. *Circ Res.* 12 de dezembro de 2003;93(12):1225–32.
60. Hecker M, Mülsch A, Bassenge E, Busse R. Vasoconstriction and increased flow: two principal mechanisms of shear stress-dependent endothelial autacoid release. *Am J Physiol.* setembro de 1993;265(3 Pt 2):H828-833.
61. Bassenge E, Heusch G. Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1990;116:77–165.
62. Alonso D, Radomski MW. The nitric oxide-endothelin-1 connection. *Heart Fail Rev.* janeiro de 2003;8(1):107–15.
63. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 31 de março de 1988;332(6163):411–5.
64. Kedzierski RM, Yanagisawa M. Endothelin system: the double-edged sword in health and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:851–76.
65. Prasad VS, Palaniswamy C, Frishman WH. Endothelin as a clinical target in the treatment of systemic hypertension. *Cardiol Rev.* agosto de 2009;17(4):181–91.
66. Schneider MP, Boesen EI, Pollock DM. Contrasting actions of endothelin ET(A) and ET(B) receptors in cardiovascular disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47:731–59.

67. Tostes RCA, Muscará MN. Endothelin receptor antagonists: another potential alternative for cardiovascular diseases. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* agosto de 2005;5(4):287–301.
68. Okamoto T, Masuhara M, Ikuta K. Relationship between plasma endothelin-1 concentration and cardiovascular responses during high-intensity eccentric and concentric exercise. *Clin Physiol Funct Imaging.* janeiro de 2008;28(1):43–8.
69. Ciolac EG, Bocchi EA, Bortolotto LA, Carvalho VO, Greve JM, Guimarães GV. Effects of high-intensity aerobic interval training vs. moderate exercise on hemodynamic, metabolic and neuro-humoral abnormalities of young normotensive women at high familial risk for hypertension. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* agosto de 2010;33(8):836–43.
70. Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tomobe Y, et al. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci.* 20 de julho de 2001;69(9):1005–16.
71. Barrett-O’Keefe Z, Ives SJ, Trinity JD, Morgan G, Rossman MJ, Donato AJ, et al. Endothelin-A-mediated vasoconstriction during exercise with advancing age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* maio de 2015;70(5):554–65.
72. Maeda S, Miyauchi T, Iemitsu M, Sugawara J, Nagata Y, Goto K. Resistance exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in healthy young humans. *J Cardiovasc Pharmacol.* novembro de 2004;44 Suppl 1:S443-446.
73. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation.* 5 de agosto de 2003;108(5):530–5.
74. Green DJ, Rowley N, Spence A, Carter H, Whyte G, George K, et al. Why isn’t flow-mediated dilation enhanced in athletes? *Med Sci Sports Exerc.* janeiro de 2013;45(1):75–82.
75. Walther C, Gielen S, Hambrecht R. The effect of exercise training on endothelial function in cardiovascular disease in humans. *Exerc Sport Sci Rev.* outubro de 2004;32(4):129–34.
76. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging.* agosto de 2010;26(6):631–40.
77. Kraemer WJ, Patton JF, Gordon SE, Harman EA, Deschenes MR, Reynolds K, et al. Compatibility of high-intensity strength and endurance training on hormonal and skeletal muscle adaptations. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. março de 1995;78(3):976–89.
78. Bertovic DA, Waddell TK, Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, Kingwell BA. Muscular strength training is associated with low arterial compliance and high pulse pressure. *Hypertension.* junho de 1999;33(6):1385–91.

79. Miyachi M, Kawano H, Sugawara J, Takahashi K, Hayashi K, Yamazaki K, et al. Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study. *Circulation*. 2 de novembro de 2004;110(18):2858–63.
80. Miyachi M, Donato AJ, Yamamoto K, Takahashi K, Gates PE, Moreau KL, et al. Greater age-related reductions in central arterial compliance in resistance-trained men. *Hypertension*. janeiro de 2003;41(1):130–5.
81. Maeda S, Otsuki T, Iemitsu M, Kamioka M, Sugawara J, Kuno S, et al. Effects of leg resistance training on arterial function in older men. *Br J Sports Med*. outubro de 2006;40(10):867–9.
82. Vona M, Codeluppi GM, Iannino T, Ferrari E, Bogousslavsky J, von Segesser LK. Effects of different types of exercise training followed by detraining on endothelium-dependent dilation in patients with recent myocardial infarction. *Circulation*. 31 de março de 2009;119(12):1601–8.
83. Dean AS, Libonati JR, Madonna D, Ratcliffe SJ, Margulies KB. Resistance training improves vasoreactivity in end-stage heart failure patients on inotropic support. *J Cardiovasc Nurs*. junho de 2011;26(3):218–23.
84. Dawson EA, Green DJ, Cable NT, Thijssen DHJ. Effects of acute exercise on flow-mediated dilatation in healthy humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. dezembro de 2013;115(11):1589–98.
85. Atkinson CL, Carter HH, Dawson EA, Naylor LH, Thijssen DHJ, Green DJ. Impact of handgrip exercise intensity on brachial artery flow-mediated dilation. *Eur J Appl Physiol*. agosto de 2015;115(8):1705–13.
86. Willoughby DS, Boucher T, Reid J, Skelton G, Clark M. Effects of 7 days of arginine-alpha-ketoglutarate supplementation on blood flow, plasma L-arginine, nitric oxide metabolites, and asymmetric dimethyl arginine after resistance exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. agosto de 2011;21(4):291–9.

CAPITULO II

ARTIGO ORIGINAL: EFEITOS DE DIFERENTES INTENSIDADES DO EXERCÍCIO DE FORÇA SOBRE A FUNÇÃO ENDOTELIAL DE INDIVÍDUOS SEDENTÁRIOS DE MEIA IDADE.

RESUMO

Introdução. A prática regular do exercício de força (EF) está associada a adaptações metabólicas, neuromusculares e cardiovasculares que repercutem de maneira positiva sobre a saúde e qualidade de vida de seus praticantes. No entanto indivíduos sedentários apresentam comprometimentos agudos na função endotelial após EF de alta intensidade. **Objetivo.** Avaliar a função endotelial de indivíduos sedentários de meia idade em resposta a diferentes intensidades do EF. **Métodos.** 11 indivíduos sedentários (40,1±3,9 anos; 27,3±1,4 kg/m²) realizaram EF em três condições experimentais: extensão de joelhos a 50% de 1RM (MI), 80% de 1RM (AI) e repouso na condição controle (CON). Foi realizada avaliação da vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD) antes, 30 minutos após e 60 minutos após os protocolos. A quantificação das concentrações de NO₂ e NO₃ (NO_x), endotelina-1 (ET-1) e TBARS foram realizadas antes, imediatamente após e 60 minutos após os protocolos. A pressão arterial (PA) foi avaliada antes e após os protocolos. **Resultados.** A FMD aumentou significativamente 30 minutos após o exercício na condição MI (12,5± 4,10 para 17,2±3,9 %; p=0,01) bem como os níveis de NO_x (6,8± 3,3 vs. 12,6± 4,2µM; p= 0,007). A concentração de ET-1 aumentou imediatamente após na condição AI (20,02±2,2 vs. 25,4± 2,1pg/ml; p= 0,004). A elevação da pressão arterial não diferiu entre as condições MI e AI. As concentrações de TBARS não se alteraram ao longo dos protocolos. **Conclusão.** O EF de moderada intensidade aumenta a FMD e os níveis NO_x após uma sessão aguda de exercício em indivíduos sedentários de meia idade, estes resultados sugerem que menores intensidades do EF são mais seguras ao iniciar um programa de exercícios.

PALAVRAS-CHAVE: Exercício de força, Função Endotelial, Vasodilatação Mediada Pelo Fluxo, Endotelina-1.

ORIGINAL PAPER: ACUTE EFFECTS OF RESISTANCE EXERCISE INTENSITY ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN MIDDLE AGE SEDENTARY MEN

ABSTRACT

Regular resistance exercise (RE) is associated with metabolic, neuromuscular and cardiovascular adaptation that results in improvement of quality of life and health. However, sedentary subjects have been showing an acute impairment on endothelial function after high intensity resistance exercise. The aim of this study was to evaluate the endothelial function in sedentary middle age men after RE in different intensities. **Methods.** Eleven middle age sedentary men ($40,1 \pm 3,9$ years; $27,3 \pm 1,4$ kg/m²) performed RE in three different conditions: knee extension at 50% of one 1RM (MI), at 80% of 1RM (HI) and rest in the control group (CON). Flow mediated dilation (FMD) was assessed before, 30 and 60 minutes of exercise. Venous plasma concentration of ET-1, NO_x and TBARS were measured before, immediately after and 60 minutes after exercise. Blood pressure was evaluated before and after exercise. **Results.** There was a significant improvement in FMD 30 minutes after exercise in the MI condition ($12,5 \pm 4,10$ vs $17,2 \pm 3,9\%$; $p= 0,016$; $p=0,01$). The plasma NO_x concentration was significantly higher immediately after MI ($6,8 \pm 3,3$ vs. $12,6 \pm 4,2 \mu\text{M}$; $p= 0,007$). There was a significant improvement in the plasma ET-1 concentration immediately after HI ($20,02 \pm 2,2$ vs. $25,4 \pm 2,1 \text{pg/ml}$; $p= 0,004$). There was no significant difference in the BP between the experimental conditions (MI vs HI) and TBARS throughout the experimental conditions. **Conclusions.** Resistance exercise performed in moderate intensity improve endothelial function in sedentary middle aged men, these results suggest that lower intensities of RE could be safe for this population in the beginning of the exercise programs.

Keywords: Resistance exercise; Flow mediated dilation; Endothelial function; Endothelin-1.

INTRODUÇÃO

O exercício físico está relacionado à redução da mortalidade em decorrência de doenças cardiovasculares, configurando um importante agente na redução dos fatores de risco e na manutenção da função endotelial (1–3). O exercício aeróbico tem sido sistematicamente estudado e seus benefícios amplamente descritos em programas de reabilitação e condicionamento cardiovascular (4–7). Nos últimos anos o exercício de força (EF) vem ganhando espaço em estratégias de prevenção, mostrando efeitos importantes na regulação da pressão arterial (PA), no aumento da sensibilidade à insulina (8,9), além de promover adaptações significativas sobre o sistema neuromuscular, aumentando a reserva funcional de seus praticantes (7,10).

Apesar dos benefícios, o efeito do EF sobre o sistema cardiovascular, mais especificamente sobre a função endotelial, foi pouco estudado até o momento. O endotélio desempenha um papel crucial na regulação do tônus vascular através da liberação de fatores bioativos como o óxido nítrico (NO) e endotelina-1 (ET-1) (3,11). A maior bioatividade do NO corresponde a ações anti-aterogênicas deflagradas por um aumento na vasodilatação dependente do endotélio. Por outro lado, elevadas concentrações de ET-1 estão relacionadas a hipertensão arterial e a progressão da doença aterosclerótica (11,12).

Recentemente foi demonstrado que durante o EF a magnitude da vasoconstrição induzida pela ET-1 aumenta com o processo de envelhecimento (13), além disso, o EF de alta intensidade eleva agudamente os níveis de ET-1 em indivíduos sedentários (14). Essa relação com o EF parece ocorrer de maneira aguda, uma vez que cronicamente o EF reduz os níveis de ET-1 (15).

Nesse sentido, indivíduos sedentários apresentam um comportamento semelhante na avaliação da vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD). Aparentemente há um comprometimento da FMD nesta população após a realização de EF de forma aguda (16,17), contrastando com melhoras em decorrência do treinamento (18). No entanto os estudos transversais envolvendo EF em grandes grupos musculares utilizaram apenas protocolos máximos (>80% 1RM), sem controle da intensidade (16,17,19).

Comprometimentos agudos na FMD bem como elevações na concentração de ET-1 são alusivos à menor biodisponibilidade do NO e ao aumento na incidência de eventos cardiovasculares, principalmente em indivíduos com fatores de risco

aumentado (3,13,20). A formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) em resposta à elevadas intensidades de esforço, podem atenuar a resposta vasodilatadora do endotélio diminuindo a biodisponibilidade do NO (4). Há ainda um efeito relacionado à elevação transitória da PA após o exercício levando ao comprometimento da FMD devido ao aumento do débito cardíaco (21).

O EF realizado em moderada intensidade pode ser uma importante estratégia para promover uma melhor resposta do endotélio em indivíduos sedentários de maneira aguda, como já foi demonstrado em relação ao exercício aeróbico (22). Desta forma, o principal objetivo deste estudo foi avaliar a efeito do EF sobre a FMD e níveis plasmáticos de ET-1, NOx e TBARS em indivíduos sedentários após diferentes intensidades de exercício.

Nós hipotetizamos que o EF de moderada intensidade é capaz de atenuar o comprometimento vascular característico de indivíduos sedentários devido à maior biodisponibilidade de NO.

MÉTODOS

PARTICIPANTES

Onze indivíduos sedentários de meia idade voluntariam-se para participar do presente estudo. Não ocorreram perdas ou desistências ao longo do estudo. Mulheres foram excluídas devido à influência do ciclo hormonal feminino sobre o sistema cardiovascular (23). Aqueles indivíduos que realizassem exercícios físicos regulares, apresentassem doenças cardiovasculares ou fatores de risco como hipertrigliceridemia, hipertensão arterial ou diabetes tipo 1 e 2 também seriam excluídos. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob o número 48788415.1.0000.5347.

DESENHO EXPERIMENTAL

O presente trabalho caracteriza-se como um estudo cruzado composto por 5 dias de avaliação separados por no mínimo 72 horas para não haver influência de uma avaliação sobre a outra. Os sujeitos foram orientados a comparecer ao laboratório com 12 horas de jejum prévio, não ingerir bebidas alcoólicas,

estimulantes, não realizar exercícios físicos e manter o mesmo padrão alimentar nas 24 horas precedentes as avaliações. As avaliações foram realizadas entre 7 e 10 horas da manhã para minimizar os efeitos do ciclo circadiano sobre as variáveis avaliadas.

No primeiro dia de avaliações, os indivíduos foram submetidos a um teste para estimativa da taxa metabólica basal (TMB), uma coleta sanguínea para avaliação da trigliceridemia e glicemia de jejum e uma adaptação ao teste de uma repetição máxima (1RM). No segundo dia de avaliações foi realizado o teste de 1RM para determinação da força máxima dinâmica dos músculos extensores do joelho. Os protocolos experimentais foram executados de maneira randomizada por sorteio, realizado por uma pessoa independente, nos 3 dias subsequentes nas seguintes condições: EF de alta intensidade com 80% de 1RM (AI), EF de moderada intensidade 50% de 1 RM (MI) ou condição controle em repouso (CON).

Protocolos experimentais: ao chegar ao laboratório os indivíduos recebiam uma refeição padrão equivalente a 15% da TMB. Após quarenta minutos da ingestão os indivíduos deitavam em posição supina para realização das seguintes medidas de repouso: pressão arterial, FMD e coleta sanguínea para as medidas de NOx, ET-1 e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Ao final dos procedimentos iniciais, os indivíduos realizavam de maneira randomizada uma das três condições experimentais e retornavam imediatamente à posição supina. A FMD foi medida 30 e 60 minutos após o término do exercício. A PA foi mensurada ao longo dos 60 minutos subsequentes ao protocolo. As coletas sanguíneas foram realizadas antes, imediatamente após e 60 minutos após cada condição experimental.

MEDIDAS EXPERIMENTAIS

Taxa Metabólica Basal

Os testes de TMB foram realizados em sala climatizada entre 20 e 25°C, com ruídos controlados e luminosidade baixa. O protocolo consistiu de 10 minutos de repouso na posição de decúbito dorsal, seguidos de 30 minutos de captação de gases expirados. Para determinação dos valores de VO_2 e VCO_2 foi utilizado um analisador de gases computadorizado (COSMED, modelo Quark CPET, Itália). Para

a obtenção dos valores de kcal/dia utilizamos a equação proposta por Weir, 1949: $[(3,9 \times \text{VO}_2) + (1,1 \times \text{VCO}_2)] \times 1440$.

Teste de força máxima dinâmica (1RM)

O teste de 1 RM foi utilizado para quantificar os valores de força máxima dos músculos extensores do joelho dos indivíduos. Previamente a realização do teste os indivíduos realizaram uma sessão de familiarização com o equipamento. O teste foi realizado para o exercício de extensão de joelhos de maneira unilateral em ambas as pernas com cadência controlada com metrônomo de 2 segundos para cada fase do exercício. O valor de 1RM foi considerado a máxima carga em que indivíduo conseguisse realizar uma repetição com boa técnica, amplitude total e seguida de falha concêntrica (24).

Protocolo de exercício

Os protocolos experimentais foram realizados em uma cadeira extensora de joelhos onde o exercício foi conduzido em três condições: AI, MI ou COM.

AI: o exercício foi realizado de maneira unilateral, composto por 4 séries de 8 repetições na intensidade de 80% de 1RM seguindo as determinações do *American College of Sports Medicine* (ACSM) para ganho de força e hipertrofia muscular (25). Foram respeitados 2 minutos de intervalo entre as séries. MI: o exercício foi realizado nas mesmas condições anteriores, porém os indivíduos foram orientados a realizar 4 séries de 12 repetições com a carga fixa em 50% de 1RM. CON: na condição controle os indivíduos permaneceram sentados no equipamento sem realizar qualquer esforço por 15 minutos. A caracterização dos protocolos experimentais está demonstrada na tabela 1.

Análise da dilatação mediada pelo fluxo (FMD)

A FMD da artéria braquial em resposta à hiperemia foi realizada em um aparelho de ultrassonografia (Toshiba modelo Nemio XG, Japão) como medida indireta da função endotelial de maneira adaptada às diretrizes atuais (20). Foram realizadas 3 medidas em cada condição experimental, antes, 30 e 60 minutos após

o protocolo de exercício. O avaliador foi cegado em relação a condição experimental dos participantes.

As avaliações ocorreram em uma sala climatizada (21 a 24°C) sempre no mesmo período do dia, após 15 minutos de repouso em decúbito dorsal. Um transdutor de alta frequência (7,5 a 12 MHz) foi utilizado com gel à base de água para a obtenção das imagens longitudinais das paredes inferior e superior da artéria braquial, com o traçado eletrocardiográfico simultâneo. No período pré-oclusão cinco imagens basais foram analisadas e a média delas utilizada como valor de diâmetro basal da artéria braquial, em seguida um manguito de pressão colocado no antebraço dos sujeitos foi insuflado até 250 mmHg e mantido por cinco minutos (26). Após os cinco minutos de oclusão o manguito foi retirado e novas imagens da artéria braquial foram obtidas. Toda a avaliação foi gravada em DVD para posterior análise no software *Image-J*.

Para minimizar a influência do ciclo cardíaco no diâmetro arterial, a determinação das espessuras ocorreu sempre na onda “R”, do eletrocardiograma. Devido à impossibilidade de executar uma varredura do diâmetro arterial ao longo de todo o período pós-oclusão como proposto na diretriz (20), as avaliações dos diâmetros arteriais foram executadas nos períodos fixos de 60, 90 e 120 segundos após a liberação do manguito. Esses períodos foram selecionados porque o pico de dilatação da artéria braquial após oclusão de 5 minutos varia significativamente entre períodos em diferentes populações e níveis de treinamento. O maior valor de dilatação encontrado foi utilizado para análise. Os valores de FMD estão apresentados em percentual em relação ao aumento do diâmetro da artéria braquial após o protocolo de hiperemia reativa. O cálculo utilizado para a determinação do percentual de vasodilatação foi o seguinte: $\text{vasodilatação \%} = [(EH-EB)*100]/EB$ sendo: EH a espessura da artéria braquial pós hiperemia reativa e EB a espessura basal da artéria braquial.

Pressão Arterial

A PA foi determinada pelo método auscultatório utilizando um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio devidamente calibrado com manguito flexível no tamanho adequado, e um estetoscópio (Littmann, Classic III, EUA) como previamente descrito (16). A pressão arterial foi mensurada em repouso,

anteriormente aos protocolos experimentais e ao final dos protocolos nos seguintes tempos: imediatamente após 2, 5, 10, 15, 30 e 60 minutos após o esforço.

Controle Dietético

Todos os participantes foram instruídos a evitar alimentos ricos em nitritos e nitratos nas últimas 24h anteriores aos protocolos. Uma refeição padrão foi fornecida previamente aos protocolos experimentais sendo composta por 62% de carboidratos, 16% de lipídeos e 22% de proteínas. O conteúdo energético foi calculado individualmente para perfazer 15% da TMB de um dia. Foi ofertado sanduíche à base de pão branco com requeijão *light*.

Para realizar a avaliação do consumo alimentar dos participantes foi utilizado o Recordatório Alimentar de 24 horas (R24). O preenchimento foi realizado da seguinte maneira: o participante era questionado sobre todas as bebidas e alimentos consumidos nas últimas 24 horas anteriores a intervenção, perfazendo três momentos: AI, MI e CON. Os dados foram posteriormente calculados com o auxílio do Software de Nutrição *Diet Win Professional* (Brubins CAS, Brasil), a fim de realizar comparações no conteúdo e qualidade dos alimentos consumidos pelos participantes e proporcionaram a determinação dos dados apresentados na tabela 2.

Análises sanguíneas

As coletas sanguíneas foram realizadas na região antecubital por um profissional habilitado, utilizando materiais esterilizados e descartáveis. Para preparação das amostras foi utilizado tubos do tipo vacutainer contendo EDTA, as amostras sanguíneas foram centrifugadas e armazenadas a -80 C° para posterior análise.

As análises da trigliceridemia e de glicemia em jejum foram realizadas através do método colorimétrico utilizando um analisador automático (Cobas C111, Roche, Suíça).

Os níveis de ET-1 e NO_x foram avaliados através de ELISA utilizando kits comerciais (Human endothelin-1, immunoleader, EUA e Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay Kit, cayman chemical, EUA) . As análises foram realizadas conforme as instruções dos fabricantes.

As concentrações de TBARS foram analisadas conforme previamente descrito (27). Os resultados foram obtidos em um leitor de micro placa (Thermo Scientific, Multiskan Go, Vantaa, Finlândia) à 532 nm. Os resultados foram expressos em μM de MDA/L.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os valores estão apresentados em média \pm desvio padrão (DP). A normalidade dos dados foi testada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Foi realizada uma análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas para verificar o efeito dos protocolos e dos momentos sobre as variáveis. Havendo diferença foi utilizado um *post hoc* de *Bonferroni* para localizá-la. Para comparação das variáveis entre as diferentes condições utilizamos um ANOVA multifatorial com *post hoc* de *Tukey*. Realizou-se o teste de esfericidade de *Mauchly* e, quando os dados não apresentaram esfericidade assumida, foi utilizado o fator de correção *Épsilon* de *Greenhouse-Geisser*.

Os valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. As análises foram realizadas no software SPSS versão 20 (IBM).

RESULTADOS

Participantes

A caracterização da amostra e as cargas referentes ao EF estão demonstradas na tabela 1.

Tabela 1: Caracterização da amostra

Variáveis	Média ± DP
Idade (anos)	40,2±3,9
IMC (Kg/m ²)	27,3±1,5
Trigliceridemia (mg/dL)	114,9±25,8
Glicemia (mg/dL)	86,7±7
Taxa metabólica basal (kcal/dia)	1787±142
PAS de repouso (mmHg)	125,6±3,7
PAD de repouso (mmHg)	82,4±3,2
Teste de Força Máxima Dinâmica (1RM)	
Extensores da perna direita (Kg)	64±14,6
50% e 80% de 1RM (Kg)	32±7,6 / 51,2±12,3
Extensores da perna esquerda (Kg)	61,6±10
50% e 80% de 1RM (Kg)	30,8±5,2 - 49,3±8,3

A refeição padrão conteve uma média de 268 ± 22 kcal, e fez a composição de energia e macronutrientes estabelecidas previamente. Não houve diferenças no consumo de macronutrientes entre os três protocolos, conforme a tabela 2.

Tabela 2: Valores de energia e macronutrientes dos Recordatórios de 24h

Variável	AI	MI	CON	p
Valor Energético Total (kcal)	1641 ± 695	2170 ± 1055	2076 ± 861	0,013
Carboidratos (%)	54,1 ± 10,6	53,6 ± 9,0	52,5 ± 11,4	0,843
Carboidratos (g)	222,2 ± 98,6	289,5 ± 142,5	266,2 ± 99,5	0,054
Proteínas (%)	22,2 ± 7,6	21,0 ± 7,5	19,8 ± 4,6	0,397
Proteínas (g)	85,9 ± 40,5	111,8 ± 62,4	102,4 ± 44,4	0,176
Lipídeos (%)	23,6 ± 8,0	25,4 ± 5,0	27,7 ± 8,6	0,407
Lipídeos (g)	45,5 ± 25,7	62,9 ± 37,2	66,9 ± 43,2	0,114

Vasodilatação Mediada Pelo Fluxo

Não foram encontradas diferenças significativas no diâmetro da artéria braquial entre os três protocolos no momento pré ($5,34 \pm 0,6$ vs. $5,46 \pm 0,7$ vs. $5,30 \pm 0,5$ mm; $p > 0,05$). Foi encontrado um aumento significativo da FMD na artéria braquial 30 minutos após o exercício na condição MI ($12,5 \pm 4,10$ para $17,2 \pm 3,9$ %; $p = 0,01$), retornando aos valores basais 60 minutos após o protocolo. Não foram encontradas diferenças entre as diferentes condições. As alterações da FMD estão demonstradas na figura 1.

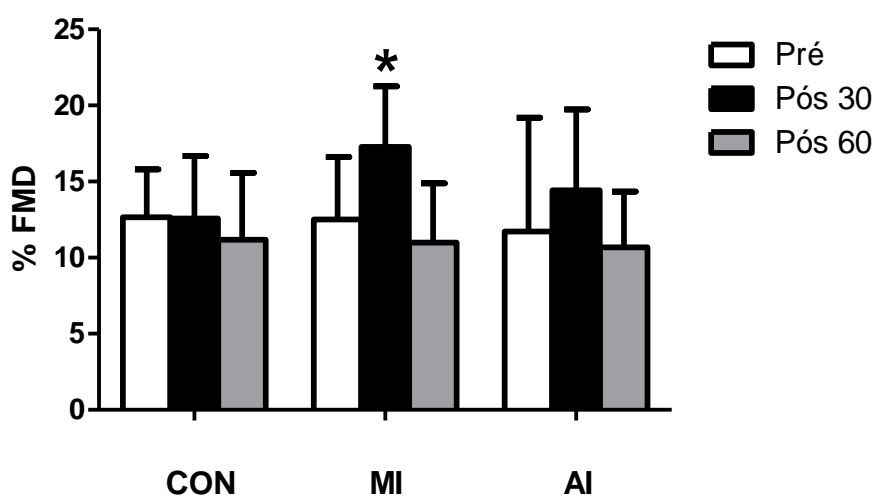


Figura 1. Percentual de dilatação da artéria braquial em resposta as diferentes condições de exercício. * Diferença significativa ($p=0,0016$) em relação ao momento pré exercício na condição MI .

Variáveis Bioquímicas

As concentrações plasmáticas de NOx aumentaram de maneira semelhante ao final do exercício no protocolo MI ($6,8 \pm 3,3$ vs. $12,6 \pm 4,2 \mu\text{M}$; $p = 0,007$). Quando comparamos as diferentes condições os níveis plasmáticos de NOx no momento pós estavam significativamente elevadas na condição MI em comparação as condições AI ($12,6 \pm 4,2$ vs. $6,59 \pm 3,62 \mu\text{M}$; $p=0,01$) e CON ($12,6 \pm 4,2$ vs. $6,27 \pm 2,22 \mu\text{M}$; $p=0,001$). A figura 2 ilustra o comportamento das concentrações plasmáticas de NOx nos diferentes protocolos.

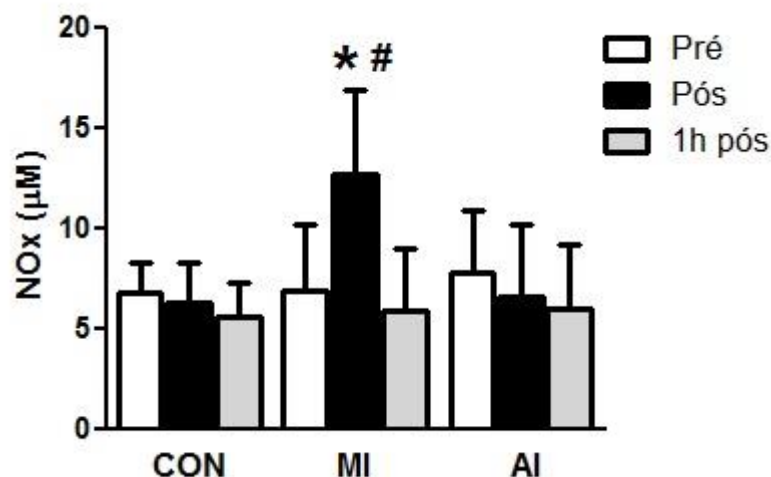


Figura 2. Concentrações plasmáticas de NOx em resposta as diferentes condições de exercício. * Concentrações plasmáticas de NOx significativamente elevadas no momento pós em comparação ao momento pré no protocolo MI ($p=0,007$). # Concentrações plasmáticas de NOx significativamente elevadas no momento pós da condição MI em compara a condição AI ($p=0,015$) e CON ($p=0,001$).

As concentrações plasmáticas de ET-1 aumentaram significativamente na condição AI ($20,02 \pm 2,2$ vs. $25,4 \pm 2,1$ pg/ml; $p= 0,004$). Diminuindo significativamente 60 minutos após o esforço ($25,4 \pm 2,1$ vs. $21,5 \pm 4,1$ pg/ml; $p= 0,03$). Entre as diferentes condições houve diferença no momento pós, na condição AI quando comparado a condição MI ($25,4 \pm 2,1$ vs. $19,8 \pm 5,4$ pg/ml $p= 0,002$), porém não quando comparado ao grupo controle ($p>0.05$).

Os grupos MI e CON não apresentaram nenhuma mudança significativa nas concentrações plasmáticas de ET-1. Os níveis de ET-1 ao longo dos protocolos estão demonstrados na figura 3.

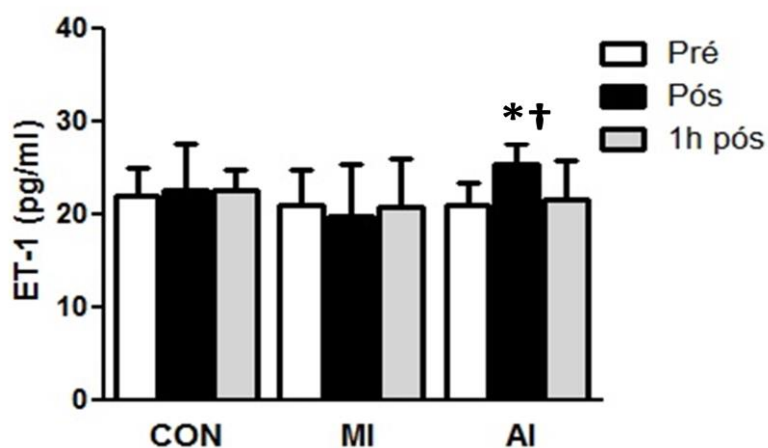


Figura 3. Concentrações plasmáticas de ET-1 em resposta as diferentes condições de exercício. * Níveis de ET-1 significativamente elevados ($p=0,004$) em comparação ao momento pré exercício na condição AI. † Níveis de ET-1 significativamente elevados no momento pós na condição AI em comparação a condição MI ($p=0,002$).

Não foram encontradas alterações significativas nos níveis sanguíneos de TBARS nas diferentes condições de exercício. Os dados estão ilustrados na figura 4.

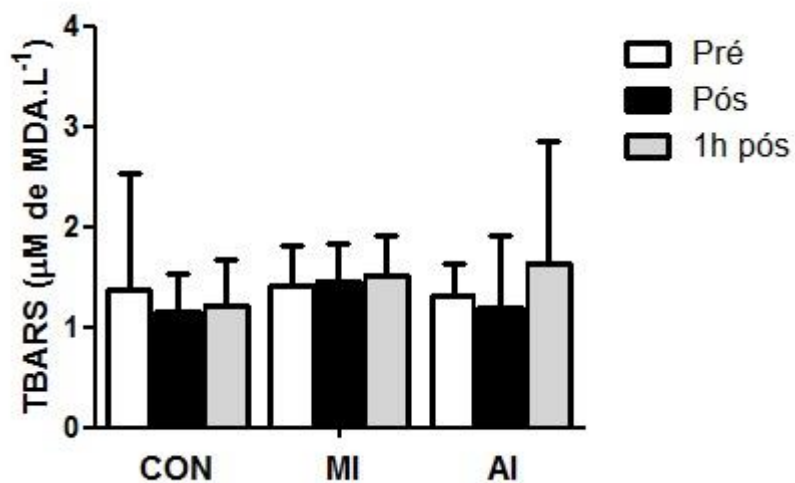


Figura 4. Níveis plasmáticos de TBARS nas diferentes condições de exercício.

Pressão Arterial

Os níveis pressóricos em resposta aos protocolos estão ilustrados na figura 5. Ambas as condições MI e AI resultaram na elevação significativa da PAS em relação à condição CON ($p < 0,05$). Entretanto não foram observadas diferenças significativas entre as condições MI e AI. Foi observada uma hipotensão no grupo MI a partir do trigésimo minuto de 4 mmHg, contudo não significativa. A PAD não se alterou.

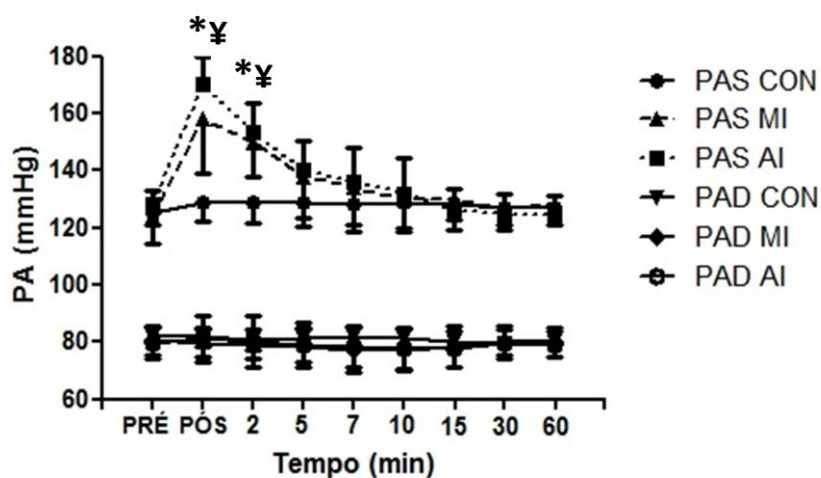


Figura 5. Pressão arterial sistólica e diastólica em resposta aos protocolos experimentais e grupo controle. ‡ Diferença significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$). * Diferença significativa em relação ao momento pré.

DISCUSSÃO

Os principais resultados do presente estudo foram: 1) o exercício de força de intensidade moderada aumenta significativamente a vasodilatação dependente do endotélio 30 minutos após a sessão; 2) o exercício de força de moderada intensidade eleva os níveis plasmáticos de NO_x imediatamente após a sessão; 3) o exercício de força de alta intensidade aumenta as concentrações plasmáticas de ET-1 logo após o esforço; 4) parece não haver prejuízo à função vascular avaliada por FMD em resposta ao exercício de força em ambas as condições na população estudada.

Indivíduos sedentários apresentam comprometimento na FMD após exercício agudo (21,28,29,22). O EF, especificamente envolvendo grandes grupos musculares, tem sido estudado a partir de protocolos máximos associando a

diminuição da FMD a fatores como o elevado nível pressórico induzido pelo exercício, a maior atividade simpática e a maior produção de EROs (16,17,19,30). Elevados níveis pressóricos são alusivos ao EF e parecem influenciar negativamente a FMD (17,30). No presente estudo, foi optado pela realização da FMD após a normalização da elevação transitória da PA (30 e 60 minutos após) para minimizar a influência da PA como variável interveniente entre os protocolos.

Recentemente foi demonstrado que a intensidade do exercício altera a FMD em protocolos utilizando *hand grip* (31) e exercício em ciclo ergômetro (22). Essa resposta parece estar associada com o tamanho da musculatura envolvida e o padrão do fluxo sanguíneo induzido pelo exercício (22,31). Evidências vêm demonstrando que o fluxo sanguíneo retrógrado leva a uma acentuada diminuição da FMD (32,33). Em contrapartida o fluxo anterógrado aumenta a biodisponibilidade do NO (34,35). Confirmando a hipótese do presente estudo, a FMD se mostrou significativamente aumentada apenas na condição MI. Nós especulamos que a MI induz um padrão de fluxo predominantemente anterógrado, levando à maior biodisponibilidade do NO. De fato uma elevação significativa dos níveis plasmáticos de NO_x na condição MI é observada no presente estudo. O EF de moderada intensidade parece promover um padrão laminar de estresse de cisalhamento estimulando o influxo de Ca²⁺ endotelial (36,37), aumentando a atividade da sintase endotelial do óxido nítrico (eNOS) e conseqüentemente elevando a biodisponibilidade do NO (38).

Em consonância com nossos resultados Willoughby et al (2011) demonstraram elevação nos níveis de NO_x após exercício de força em condições semelhantes ao presente trabalho (39). Níveis elevados NO_x após o exercício, representam maior bioatividade do NO, pois 85% de sua concentração plasmática está relacionada a formação do NO (40).

O presente estudo demonstra que o EF realizado em alta intensidade eleva significativamente os níveis de ET-1. Há controvérsias na literatura quanto a modulação dos níveis plasmáticos de ET-1 em resposta ao exercício de força. Otsuki et al. (2007) demonstraram que indivíduos treinados em força possuem, em repouso, maiores concentrações de ET-1 quando comparados a indivíduos sedentários (41). No estudo de Okamoto et. al. (2008), foi observado níveis plasmáticos de ET-1 elevados após exercício de *hand grip* a 80% do pico de torque em fase concêntrica (14). Já no estudo de Maeda et al. (2004), após 8 semanas de

treinamento de força a 80% de 1 RM os níveis de ET-1 encontraram-se reduzidos (15). Elevados níveis circulantes de ET-1 levam a uma marcada vasoconstrição e efeitos deletérios ao vaso (11,42,43). McEniery et al. (2002) demonstraram que a infusão de BQ-123, um fármaco antagonista do receptor de endotelina-1 tipo A (ET_A), aumenta a resposta vasodilatadora ao exercício avaliada por pletismografia quando comparado ao placebo (12). Estes dados sugerem uma importante contribuição do mecanismo vasoconstritor ET-1/ET_A também em resposta ao exercício.

Sugere-se que dois possíveis mecanismos podem ter contribuído para o aumento da concentração de ET-1 após o protocolo de AI: 1) hipóxia tecidual: tem sido demonstrado que a hipóxia tecidual aumenta a atividade da enzima conversora de ET-1 (ECE) aumentando a clivagem do peptídeo no plasma (11). O processo de isquemia e reperfusão associado ao exercício de alta intensidade pode ter causado uma diminuição da PO₂ local aumentando a atividade da ECE. Além disso, a secreção de ET-1 está elevada nos membros não ativos durante o exercício devido ao redirecionamento do fluxo sanguíneo (44). 2) aumento do fluxo sanguíneo retrógrado: alterações do padrão do fluxo sanguíneo são estímulos agonistas para a ECE (33). Evidências a respeito do aumento do aumento do fluxo sanguíneo retrógrado após a realização de exercícios de alta intensidade têm sido demonstradas e estão associadas com a diminuição da FMD (21,22,31). Desta forma acredita-se que um possível padrão retrógrado no fluxo sanguíneo pode ter influenciado os maiores níveis de ET-1 após o protocolo AI. Contudo, estudos futuros são necessários para confirmar essa relação.

Adicionalmente quando ligada ao receptor ET_A a ET-1 estimula a abertura de canais de Ca²⁺ do tipo L que permanecem abertos por até 60 minutos após a estimulação (45). É possível que, esta via de entrada contínua de Ca²⁺ intracelular tenha limitado a resposta da FMD 30 minutos após o protocolo AI. Há uma relação inversa entre a biodisponibilidade do NO e a concentração ET-1 devido à ação inibitória do NO sobre a ECE (46). No presente estudo foram encontradas elevadas concentrações de NOx e manutenção dos níveis de ET-1 na condição MI, estes resultados estão em consonância com esta evidência e com demais trabalhos que demonstraram essa relação (41,47).

Comprometimentos na função endotelial são sistematicamente atribuídos ao aumento na formação de EROs (48), principalmente devido à formação de ONOO⁻.

A peroxidação lipídica avaliada através das concentrações de TBARS não sofreu modulações ao longo das condições experimentais. Esses dados vão ao encontro do estudo de Zembron-Lacny et. al (2008) que não encontrou alterações nos níveis de TBARS imediatamente e 24 horas após EF (49). Um possível mecanismo para a manutenção dos níveis de TBARS é o aumento agudo da atividade das enzimas antioxidantes SOD e CAT, como já foi demonstrado previamente (50,51). No presente estudo a ausência de alterações nos níveis de TBARS aparentemente está relacionada à manutenção da função endotelial em ambas as condições experimentais avaliadas 30 e 60 minutos após EF. Adicionalmente, não foram encontradas alterações nos níveis de ET-1 e NO_x 60 minutos após ambas as condições, concomitantemente a normalização da FMD neste período.

Conclusões

Para nosso conhecimento este é o primeiro estudo a analisar a função endotelial utilizando FMD e os fatores vasoativos derivados do endotélio frente a diferentes intensidades do EF envolvendo grandes grupos musculares. Os resultados encontrados no presente trabalho demonstram que o exercício de força realizado em intensidade moderada promove aumento na vasodilatação mediada pelo fluxo juntamente a elevação nas concentrações plasmáticas de NO_x em homens sedentários de meia idade. Concluímos ainda que o EF de alta intensidade (80% de 1RM) promove aumento das concentrações de ET-1.

Relevância Clínica e perspectivas futuras

A partir dos resultados encontrados no presente estudo sugere-se que, indivíduos sedentários com risco cardiovascular aumentado, sejam orientados a realizar exercícios de força com cargas moderadas ao iniciar um programa de exercícios sistematizado, antes de avançar às cargas mais elevadas. Estudos futuros são necessários para investigar a real contribuição do mecanismo vasoconstritor da ET-1 na FMD.

REFERÊNCIAS

1. Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med.* novembro de 1999;107(5):479–87.
2. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging.* agosto de 2010;26(6):631–40.
3. Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension.* março de 2011;57(3):363–9.
4. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation.* 5 de agosto de 2003;108(5):530–5.
5. Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 28 de agosto de 2007;116(9):1081–93.
6. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 28 de agosto de 2007;116(9):1094–105.
7. American College of Sports Medicine Position Stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* junho de 1998;30(6):992–1008.
8. Braith RW, Stewart KJ. Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 6 de junho de 2006;113(22):2642–50.
9. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension.* novembro de 2011;58(5):950–8.
10. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 31 de julho de 2007;116(5):572–84.
11. Shah R. Endothelins in health and disease. *Eur J Intern Med.* julho de 2007;18(4):272–82.
12. McEniery CM, Wilkinson IB, Jenkins DG, Webb DJ. Endogenous endothelin-1 limits exercise-induced vasodilation in hypertensive humans. *Hypertension.* agosto de 2002;40(2):202–6.

13. Barrett-O'Keefe Z, Ives SJ, Trinity JD, Morgan G, Rossman MJ, Donato AJ, et al. Endothelin-A-mediated vasoconstriction during exercise with advancing age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. maio de 2015;70(5):554–65.
14. Okamoto T, Masuhara M, Ikuta K. Relationship between plasma endothelin-1 concentration and cardiovascular responses during high-intensity eccentric and concentric exercise. *Clin Physiol Funct Imaging*. janeiro de 2008;28(1):43–8.
15. Maeda S, Miyauchi T, Iemitsu M, Sugawara J, Nagata Y, Goto K. Resistance exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in healthy young humans. *J Cardiovasc Pharmacol*. novembro de 2004;44 Suppl 1:S443-446.
16. Franklin NC, Ali M, Goslawski M, Wang E, Phillips SA. Reduced vasodilator function following acute resistance exercise in obese women. *Front Physiol*. 2014;5:253.
17. Phillips SA, Das E, Wang J, Pritchard K, Gutterman DD. Resistance and aerobic exercise protects against acute endothelial impairment induced by a single exposure to hypertension during exertion. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985*. abril de 2011;110(4):1013–20.
18. Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Oggioni C, Jakovljevic DG, et al. Exercise modalities and endothelial function: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med Auckl NZ*. fevereiro de 2015;45(2):279–96.
19. Jurva JW, Phillips SA, Syed AQ, Syed AY, Pitt S, Weaver A, et al. The effect of exertional hypertension evoked by weight lifting on vascular endothelial function. *J Am Coll Cardiol*. 1 de agosto de 2006;48(3):588–9.
20. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. janeiro de 2011;300(1):H2-12.
21. Dawson EA, Green DJ, Cable NT, Thijssen DHJ. Effects of acute exercise on flow-mediated dilatation in healthy humans. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985*. dezembro de 2013;115(11):1589–98.
22. Birk GK, Dawson EA, Atkinson C, Haynes A, Cable NT, Thijssen DHJ, et al. Brachial artery adaptation to lower limb exercise training: role of shear stress. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985*. maio de 2012;112(10):1653–8.
23. Williams MR, Westerman RA, Kingwell BA, Paige J, Blombery PA, Sudhir K, et al. Variations in endothelial function and arterial compliance during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. novembro de 2001;86(11):5389–95.
24. Abe T, DeHoyos DV, Pollock ML, Garzarella L. Time course for strength and muscle thickness changes following upper and lower body resistance training in men and women. *Eur J Appl Physiol*. fevereiro de 2000;81(3):174–80.

25. Ferguson B. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th Ed. 2014. J Can Chiropr Assoc. setembro de 2014;58(3):328.
26. Doshi SN, Naka KK, Payne N, Jones CJ, Ashton M, Lewis MJ, et al. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. Clin Sci Lond Engl 1979. dezembro de 2001;101(6):629–35.
27. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem. junho de 1979;95(2):351–8.
28. McClean C, Harris RA, Brown M, Brown JC, Davison GW. Effects of Exercise Intensity on Postexercise Endothelial Function and Oxidative Stress. Oxid Med Cell Longev. 2015;2015:723679.
29. Gonzales JU, Thompson BC, Thistlethwaite JR, Scheuermann BW. Association between exercise hemodynamics and changes in local vascular function following acute exercise. Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appliquée Nutr Métabolisme. fevereiro de 2011;36(1):137–44.
30. Varady KA, Bhutani S, Church EC, Phillips SA. Adipokine responses to acute resistance exercise in trained and untrained men. Med Sci Sports Exerc. março de 2010;42(3):456–62.
31. Atkinson CL, Carter HH, Dawson EA, Naylor LH, Thijssen DHJ, Green DJ. Impact of handgrip exercise intensity on brachial artery flow-mediated dilation. Eur J Appl Physiol. agosto de 2015;115(8):1705–13.
32. Himburg HA, Dowd SE, Friedman MH. Frequency-dependent response of the vascular endothelium to pulsatile shear stress. Am J Physiol Heart Circ Physiol. julho de 2007;293(1):H645-653.
33. Chappell DC, Varner SE, Nerem RM, Medford RM, Alexander RW. Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium. Circ Res. 23 de março de 1998;82(5):532–9.
34. Green DJ, Bilsborough W, Naylor LH, Reed C, Wright J, O'Driscoll G, et al. Comparison of forearm blood flow responses to incremental handgrip and cycle ergometer exercise: relative contribution of nitric oxide. J Physiol. 15 de janeiro de 2005;562(Pt 2):617–28.
35. Tinken TM, Thijssen DHJ, Hopkins N, Black MA, Dawson EA, Minson CT, et al. Impact of shear rate modulation on vascular function in humans. Hypertension. agosto de 2009;54(2):278–85.
36. Cooke JP, Rossitch E, Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. J Clin Invest. novembro de 1991;88(5):1663–71.
37. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells. Nature. 14 de janeiro de 1988;331(6152):168–70.

38. Busse R, Mülsch A. Calcium-dependent nitric oxide synthesis in endothelial cytosol is mediated by calmodulin. *FEBS Lett.* 4 de junho de 1990;265(1-2):133-6.
39. Willoughby DS, Boucher T, Reid J, Skelton G, Clark M. Effects of 7 days of arginine-alpha-ketoglutarate supplementation on blood flow, plasma L-arginine, nitric oxide metabolites, and asymmetric dimethyl arginine after resistance exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* agosto de 2011;21(4):291-9.
40. Lundberg JO, Gladwin MT, Ahluwalia A, Benjamin N, Bryan NS, Butler A, et al. Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutics. *Nat Chem Biol.* dezembro de 2009;5(12):865-9.
41. Otsuki T, Maeda S, Iemitsu M, Saito Y, Tanimura Y, Ajisaka R, et al. Vascular endothelium-derived factors and arterial stiffness in strength- and endurance-trained men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* fevereiro de 2007;292(2):H786-791.
42. Masaki T. Historical review: Endothelin. *Trends Pharmacol Sci.* abril de 2004;25(4):219-24.
43. Thijssen DHJ, Rongen GA, van Dijk A, Smits P, Hopman MTE. Enhanced endothelin-1-mediated leg vascular tone in healthy older subjects. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. setembro de 2007;103(3):852-7.
44. Maeda S, Miyauchi T, Sakane M, Saito M, Maki S, Goto K, et al. Does endothelin-1 participate in the exercise-induced changes of blood flow distribution of muscles in humans? *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. abril de 1997;82(4):1107-11.
45. La M, Reid JJ. Endothelin-1 and the regulation of vascular tone. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* maio de 1995;22(5):315-23.
46. Boulanger CM, Lüscher TF. Differential effect of cyclic GMP on the release of endothelin-1 from cultured endothelial cells and intact porcine aorta. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;17 Suppl 7:S264-266.
47. Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tomobe Y, et al. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci.* 20 de julho de 2001;69(9):1005-16.
48. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes* 2005. março de 2006;30(3):400-18.
49. Zembron-Lacny A, Ostapiuk J, Slowinska-Lisowska M, Witkowski K, Szyszka K. Pro-antioxidant ratio in healthy men exposed to muscle-damaging resistance exercise. *J Physiol Biochem.* março de 2008;64(1):27-35.
50. Leaf DA, Kleinman MT, Hamilton M, Barstow TJ. The effect of exercise intensity on lipid peroxidation. *Med Sci Sports Exerc.* agosto de 1997;29(8):1036-9.

51. Jenkins RR, Krause K, Schofield LS. Influence of exercise on clearance of oxidant stress products and loosely bound iron. *Med Sci Sports Exerc.* fevereiro de 1993;25(2):213–7.

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de um estudo que avaliará os efeitos de diferentes intensidades de exercício de força, realizado com aparelhos, sobre a função endotelial. Serão avaliados marcadores de vasodilatação, vasoconstrição, e estresse oxidativo.

Para a sua participação será necessário que você compareça ao Laboratório de Pesquisa do Exercício (LAPEX) da Escola de Educação Física da UFRGS no período da manhã em estado de jejum de 12 horas para realização de uma coleta sanguínea para quantificação dos triglicerídeos, você receberá o resultado na hora e caso apresente níveis acima de 150 mg/dl não poderá participar do estudo. Na primeira visita, haverá explicação sobre o projeto e assinatura deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Se você aceitar participar do estudo, neste dia, serão feitas as seguintes avaliações: avaliação da composição corpora, e uma familiarização com o protocolo de exercício. Você receberá neste dia um desjejum após a coleta sanguínea.

Caso você esteja dentro dos critérios de inclusão, iremos agendar para você vir ao laboratório para a realização do teste de carga máxima. Neste momento, será entregue e explicado para você um documento para preenchimento do registro alimentar de 24 horas, onde você deverá registrar todas as bebidas e alimentos consumidos nas 24 horas prévias a realização dos protocolos e que, posteriormente, deverá ser devolvido ao nutricionista para análise. Nas 24 horas antes dos testes, você não deverá realizar atividades físicas de intensidade moderada a alta, não poderá consumir álcool, cafeína ou qualquer tipo de medicação sem comunicação prévia à equipe pesquisadora. Deverá ter uma noite de sono de no mínimo 8 horas e realizar jejum por 12 horas, sendo permitido o consumo de água.

No primeiro dia você chegará ao laboratório com 12h de jejum às 7h30 da manhã e fará uma refeição padronizada que será composta por um sanduíche de pão branco com mel e suco de laranja, após 30 minutos realizará uma avaliação por meio de um ultrassom para verificar a função endotelial e em seguida fará uma coleta de sangue também para avaliação da função endotelial. Em seguida terá início o protocolo de exercício ou de repouso onde você realizará uma das seguintes sessões: 1) 50% da intensidade máxima; 2) 80% da intensidade máxima; 3)

Repouso. Você não será avisado previamente qual protocolo realizará, pois será sorteado na hora, portanto deverá vir preparado com roupa adequada para a realização de exercício físico, trazendo um calção e tênis. Logo após o término do protocolo de exercício você realizará uma coleta sanguínea e em seguida 4 avaliações sucessivas no equipamento de ultrassom a cada 15 minutos.

Você deverá retornar ao laboratório em um período mínimo de 72 horas para realizar novamente o protocolo de exercício ou repouso e as avaliações. Você deverá tentar repetir, no dia anterior às avaliações, a mesma alimentação descrita no primeiro Registro Alimentar de 24 horas e anotar novamente o que for ingerido. Isto é muito importante para que não haja interferência da sua alimentação nos resultados de seus exames. Na segunda visita seguiremos o mesmo processo descrito anteriormente, porém com a realização de outro protocolo acima citado. Por exemplo, caso você tenha realizado o exercício a 50% da intensidade máxima na primeira visita, fará desta vez 80% ou repouso. Sendo assim, será necessário que você venha novamente em uma terceira data para poder completar as 3 atividades. Os custos com o seu deslocamento até o laboratório para realização do projeto serão pagos pelo pesquisador responsável.

Como benefício você terá os resultados de todos os testes sanguíneos que realizar durante o estudo, além dos outros resultados obtidos, como composição corporal e carga máxima realizada em cada exercício, que poderão ser utilizados por você, caso deseje no futuro, subsidiar um treinamento físico. Ressaltamos que todos os resultados serão mantidos em sigilo e, quando divulgados, preservarão o anonimato dos participantes.

Talvez você sinta um pequeno incômodo com a picada da agulha utilizada para a coleta sanguínea. Durante a realização do exercício você poderá sentir algum desconforto devido à intensidade do exercício físico, assim como cansaço posteriormente. Você também não gostar da refeição padrão oferecida ou sentir-se constrangido em responder questões a respeito do seu estado de saúde durante a anamnese.

A participação no estudo é voluntária e os participantes terão o direito a acessar seus resultados ao longo do estudo. Você é livre para realizar perguntas antes, durante e após o estudo, estando livre para desistir do mesmo em qualquer momento, sem prejuízo algum.

Os pesquisadores responsáveis comprometem-se a acompanhar os

participantes e prestar eventuais informações a qualquer momento do estudo. Qualquer dúvida, dificuldade ou desconforto relacionado ao estudo, entre em contato com os pesquisadores responsáveis: Francesco Boeno pelo telefone 51 8518-3056 ou Álvaro Reischak de Oliveira pelo telefone 3308-5862 ou se preferir pode tirar suas dúvidas diretamente no comitê de ética em pesquisa da UFRGS, localizado à Av. Paulo Gama, 110 - 7º andar, Porto Alegre – RS, pelo fone 3308.3738. Este termo de compromisso livre e esclarecido deverá ser preenchido em duas vias, sendo uma mantida com o sujeito da pesquisa (você) e outra mantida arquivada pelo pesquisador.

Data: ____ / ____ / ____

Nome do voluntário: _____

Assinatura: _____

Pesquisador responsável: _____

Este documento será revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS.

ANEXO 1 – ORIENTAÇÕES DE ALIMENTARES



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO
SUL**
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO



ORIENTAÇÕES PARA AS REFEIÇÕES DA SEMANA DE TESTE

Visando o controle dos problemas que possam interferir na pesquisa, solicitamos que seja evitado determinados alimentos que são ricos em nitritos e nitratos (moléculas estas que estão sendo avaliadas no estudo). Os alimentos citados abaixo, destacados por grupo, devem ser evitados no período de 24 horas anteriores a sua ida ao laboratório (LAPEX – UFRGS).

GRUPO DE ALIMENTOS	EVITAR
Carnes	Presuntos (chester, peito de peru e fiambres em geral), bacon, salsicha, salame, salsichão, linguiça, patê, hambúrguer, kani kama carnes processadas e/ou embutidas em geral
Frutas e Vegetais	Beterraba (crua ou cozida), espinafre (cru ou cozido), rabanete (cru ou cozido)
Alimentos Preparados	Lasanhas e pizzas preparadas ou congeladas. Realçadores de sabor (ex: ajinomoto®, sazon®, caldos de carne), molhos prontos à base de pimenta e cremes, alimentos em conserva.
Alimentos Industrializados	Salgadinhos fritos e/ou assados em geral. Batata frita tipo chips e assada, cozida em óleo ou gordura. Batata crocante.

Contatos:

Francesco Boeno (Fone: 51 8518-3056)

Rodrigo Macedo (Fone: 51 9656-2740)

ANEXO 2 – REGISTRO ALIMENTAR DE 24h



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO

SUL

ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA



REGISTRO ALIMENTAR

O objetivo deste registro é conhecer os seus hábitos alimentares. Para que eles estejam o mais próximo possível da sua realidade, é importante que você anote TUDO o que comer e beber neste dia, durante as refeições e entre elas. Anote as quantidades (raso, cheio), as medidas caseiras (copo de requeijão, xícara, colher de sopa/chá, concha média, prato raso/fundo). Detalhe o tipo de alimento consumido, se o pão é integral ou branco, se o suco é artificial ou natural, se adoçou com açúcar ou adoçante, se o leite é desnatado ou integral, se comeu alguma fruta ou salada, especificar qual (por exemplo: maçã, banana, rúcula, tomate, etc). Sempre que possível, procure anotar as marcas dos fabricantes (por exemplo, requeijão *nestlé*, pão de sanduíche *nutrella*, etc.), indicar quando o alimento for *light* ou *diet*. Seja o mais preciso e honesto possível, é melhor superestimar a quantidade de alimento consumido do que subestimar, ou não fazer nenhuma estimativa.

Preencher o registro alimentar na véspera da realização do protocolo de pesquisa.

Exemplo de preenchimento:

Hora	Lugar	Medida Caseira	Alimento	Marca
7:00	Casa	1 copo de requeijão	Leite Integral	Santa Clara
		1 colher de sopa cheia	Achocolatado	Nescau
		2 fatias	Pão de Sanduíche	Seven Boys
		1 colher de sopa rasa	Margarina	Becel
		1 fatia média	Queijo lance	
10:00	Fora	1 unidade	Barra Cereal Banana	Nutry
13:00	Fora	1 bife grande	Carne de gado magra	
		8 colheres de sopa	Arroz	
		1 concha média	Feijão	
		2 colheres sopa cheias	Vagem Cozida	
		3 folhas médias	Alface	
		1 colher sopa rasa	Azeite de Oliva	

		2 pegadores	Batata Frita		
16:00	Fora	1 unidade média 1 pote 200 ml	Maçã iogurte de Morango	Elegê	
18:00	Casa	6 unidades 1 lata	Bolacha Craker Coca Cola Light	Cream	Nestlé
20:30	Casa	1 prato raso cheio 6 colheres de sopa 1 bife médio ½ unidade 2 rodela grandes 1 copo requeijão 2 unidades	Macarrão Cozido Molho de Tomate Peito de Frango Cenoura crua ralada Tomate Suco de Uva Bombom Valsa		Pomarola Tang de Lacta

Contato:

Nutricionista Rodrigo Macedo
Telefone: (51) 9656-2740

Código:**DATA:** / /

Horário/Local	Alimento	Medida Caseira
H		
H		