

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

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

Marcelo Mendonça Mota<sup>1</sup>, Tharciano Luiz Teixeira Braga da Silva<sup>1</sup>, Milene Tavares Fontes<sup>1</sup>, André Sales Barreto<sup>1</sup>, João Eliakim dos Santos Araújo<sup>1</sup>, Antônio Cesar Cabral de Oliveira<sup>2</sup>, Rogério Brandão Wichi<sup>2</sup>, Márcio Roberto Viana Santos<sup>1</sup>

Departamento de Fisiologia - Universidade Federal de Sergipe (UFS)<sup>1</sup>; Departamento de Educação Física - UFS<sup>2</sup>, São Cristóvão, SE – Brasil

## Resumo

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

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

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

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

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

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

## Abstract

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

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

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

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

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

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

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

**Correspondência:** Márcio Roberto Viana Santos •

Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Sergipe, Avenida Marechal Rondon, s/n, Rosa Elze. CEP 49100-000, São Cristóvão, SE – Brasil  
E-mail: marciorsantos@bol.com.br, marcio@infonet.com.br

Artigo recebido em 29/06/13; revisado em 19/11/13; aceito em 28/11/13.

DOI: 10.5935/abc.20140087

## Introdução

O diabetes melito é caracterizado como um grupo heterogêneo de desordens metabólicas que apresentam em comum a hiperglicemia associada a complicações secundárias no sistema cardiovascular<sup>1,2</sup>. O aumento nos níveis glicêmicos está associado à disfunção endotelial *in vivo* e *in vitro*<sup>3,4</sup>. A disfunção endotelial é um fenômeno sistêmico e refere-se ao desequilíbrio da produção endotelial de mediadores que regulam o tônus vascular e contribui, em parte, para o aumento nos níveis de pressão arterial<sup>5</sup>. A disfunção endotelial no diabetes melito tipo 1 pode ser considerada um marcador precoce de doenças cardiovasculares<sup>6</sup>.

Muitos fatores podem explicar a disfunção endotelial no diabetes melito tipo 1, como hiperlipidemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hipertensão<sup>7</sup>. Em adição, a literatura indica que o exercício resistido contribui para a prevenção/o tratamento de patologias que acometem o metabolismo e a função cardiovascular<sup>8-10</sup>. O exercício resistido tem demonstrado ser um importante potencial terapêutico, por promover ganho de massa muscular esquelética, aumento na sensibilidade à insulina e redução da glicemia plasmática em ratos diabéticos<sup>8,11</sup>. Esses efeitos também são apresentados pelo exercício aeróbio<sup>11,12</sup>.

Estudos sugerem que o exercício aeróbio é eficaz no tratamento da disfunção endotelial no diabetes<sup>13-15</sup>. Por outro lado, pouco se sabe sobre os efeitos crônicos do exercício resistido na pressão arterial e na função endotelial de ratos diabéticos do tipo 1. Nós consideramos a hipótese de que a utilização do exercício resistido em longo prazo pode minimizar os efeitos deletérios que acometem o sistema cardiovascular e o controle metabólico apresentados por animais induzidos ao diabetes melito tipo 1. Dentro dessa perspectiva, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos crônicos do exercício resistido sobre as alterações na glicemia, reatividade vascular e pressão arterial de ratos diabéticos.

## Métodos

### Animais e delineamento experimental

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

### Drogas

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

### Indução do diabetes e medida da glicemia

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

### Protocolo de exercício

O exercício resistido foi realizado em aparelho de agachamento segundo modelo de Tamaki e cols.<sup>17</sup>. Os animais do DT, após 1 semana de familiarização, foram treinados com três séries de dez repetições, com intervalos de repouso de 60 segundo, e intensidade de 50% da carga estabelecida por meio do teste de 1 Repetição Máxima (1RM), três vezes por semana. Para a determinação da força máxima, cargas sucessivas foram acrescentadas ao equipamento, e os animais foram estimulados eletricamente a executar uma repetição. Entre os incrementos de carga, repousos adequados de 5 minutos foram aplicados na tentativa de permitir a recuperação da musculatura trabalhada. Foi considerada como carga máxima para cada animal aquela que foi realizada com o maior peso e permitiu o movimento completo. As cargas de treinamento foram reajustadas a cada 2 semanas por meio de um novo teste de 1RM<sup>18</sup>. Os parâmetros de estimulação elétrica foram realizados conforme descrito por de Cássia Cypriano Ervati Pinter e cols.<sup>19</sup>. Os animais foram estimulados a executar as séries por meio da aplicação de estímulos elétricos (20 V, 0,3 segundo de duração, 3 segundos de intervalo)<sup>20</sup> por eletrodos (Valu Trode, Modelo CF3200, Axelgaard, Fallbrook, CA, Estados Unidos) fixados na cauda e conectados a um eletroestimulador (BIOSET, Physiotonus Four, Modelo 3050, Rio Claro, SP, Brasil).

### Procedimento cirúrgico e registro direto da pressão arterial média

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

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

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

### Reatividade vascular da artéria mesentérica superior

A preparação do tecido foi realizada conforme descrito por Araujo e cols.<sup>10</sup>. A funcionalidade do endotélio foi verificada pela habilidade, medida em percentagem, de 1  $\mu$ M de ACh em relaxar mais do que 75% dos anéis pré-contraídos com 1  $\mu$ M de FEN<sup>21</sup>.

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

### Análises estatísticas

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

## Resultados

### Força máxima

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

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

### Glicemia

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

### Relaxamento dependente do endotélio

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

### Relaxamento dependente do endotélio na presença de L-NAME

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

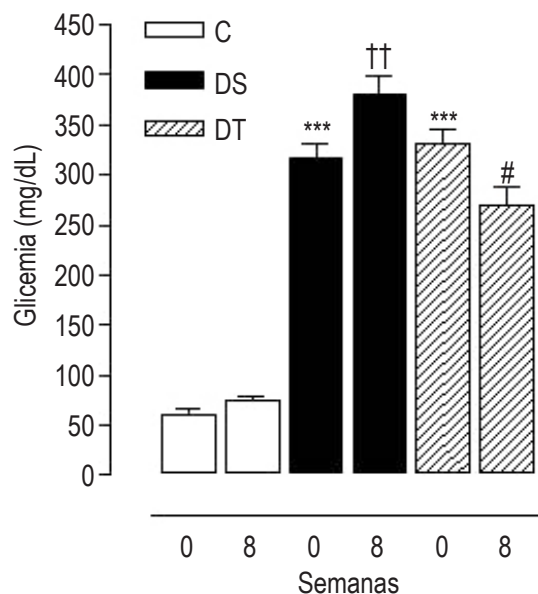
### Pressão arterial média

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

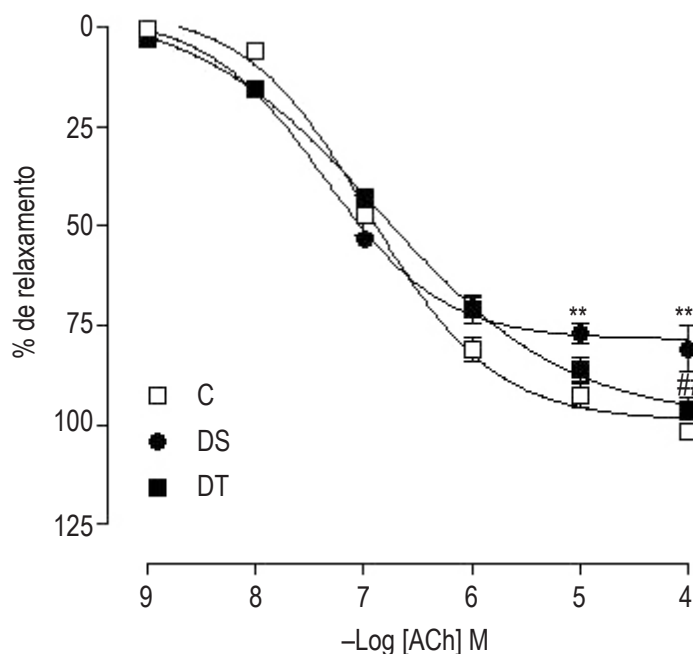
## Discussão

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

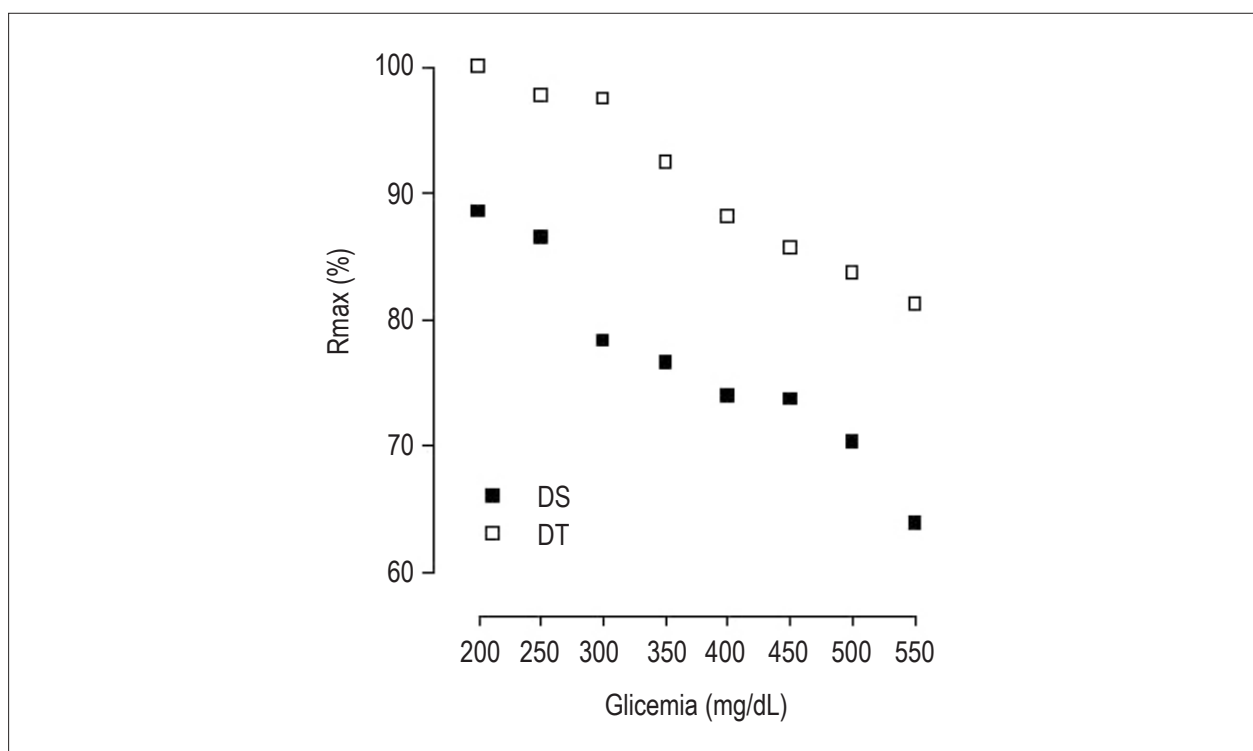
## Artigo Original



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



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



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

**Tabela 1** – Valores de potência ( $pD_2$ ) e resposta máxima ( $R_{máx}$ ) obtidos de curvas concentração-resposta para acetilcolina antes e após o pré-tratamento com N<sup>o</sup>-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME)

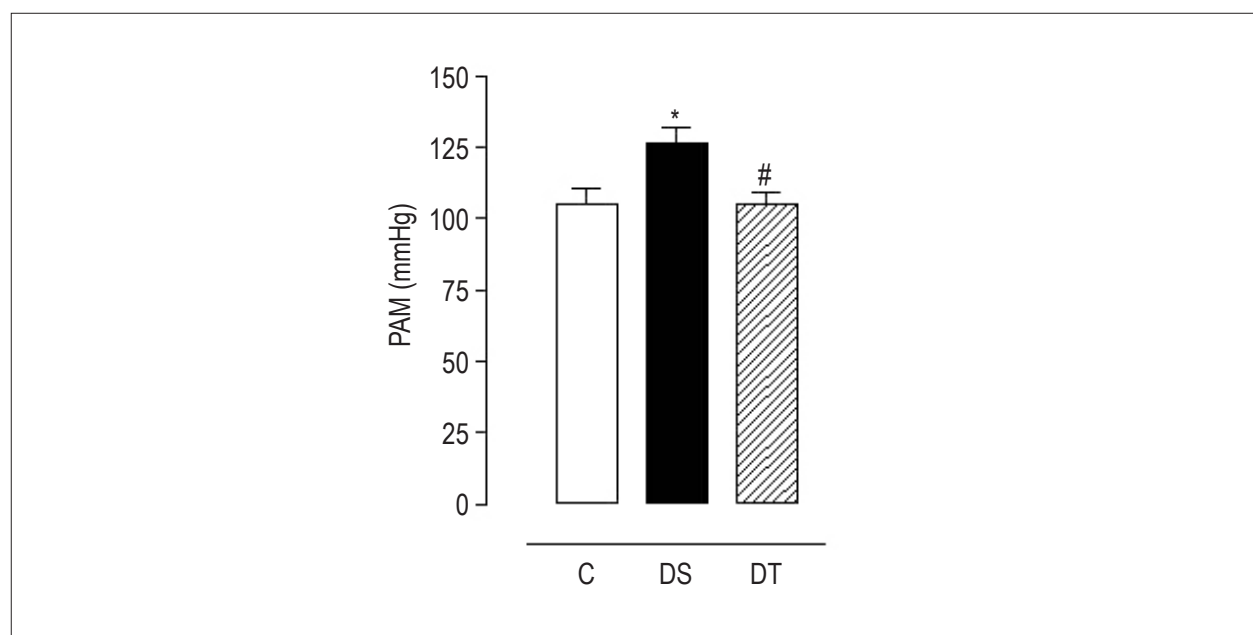
| Grupos | Condição | $pD_2$               | $R_{máx}$                |
|--------|----------|----------------------|--------------------------|
| C      | - L-NAME | $7,0 \pm 0,0$        | $99,0 \pm 2,7$           |
|        | + L-NAME | $5,5 \pm 0,1^*$      | $70,0 \pm 6,2^{**}$      |
| DS     | -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

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

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

alterações no sistema cardiovascular<sup>20</sup>. Com base na literatura, sugerimos que os efeitos observados nos animais diabéticos treinados são diretamente relacionados ao exercício resistido.

O teste de força máxima foi usado como um indicador de eficácia do treinamento. Dentro dessa perspectiva, observamos que os animais diabéticos treinados ganharam força muscular após 8 semanas. Isso indica que o protocolo de treinamento foi capaz de promover ajustes crônicos provenientes do exercício resistido. Recentemente, esteve em destaque o importante potencial terapêutico dessa modalidade de exercício<sup>9</sup>. O exercício resistido demonstra ter



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

um efeito benéfico na melhora da ação insulínica, no ganho de massa muscular, na redução da massa gorda, no controle glicêmico e na redução da pressão arterial em indivíduos com diabetes<sup>24-26</sup>.

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

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

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

Segundo Gross e cols.<sup>33</sup>, a hiperglicemia causa danos, disfunções e até falência de vários órgãos, envolvendo severas alterações micro e macrovasculares. Em alguns casos, a restauração da normoglicemia reverte os danos celulares. Em outros, no entanto, esses danos são irreversíveis, o que torna o controle glicêmico um parâmetro fisiológico de essencial importância, para evitar as sérias complicações crônicas do diabetes<sup>30-33</sup>. Estudos têm demonstrado que o diabetes melito promove alterações no relaxamento dependente do endotélio em diferentes leitos vasculares, promovendo disfunção endotelial<sup>34,35</sup>. A disfunção endotelial é considerada um biomarcador de risco cardiovascular, e a importância do endotélio, na manutenção da saúde vascular, é consenso na literatura<sup>36</sup>.

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

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

É relatado, na literatura, que o diabetes melito reduz a produção endotelial de substâncias vasoativas responsáveis pelo controle do tônus vascular, como o óxido nítrico e as prostaglandinas<sup>1</sup>. Para investigar a participação do NO nos relaxamentos dependentes do endotélio, foram obtidas curvas concentração-resposta para ACh, na presença de L-NAME. Nessa condição experimental, foi observado que L-NAME antagonizou os relaxamentos induzidos por ACh nos animais do C e DT, mas não modificou os relaxamentos dos animais do grupo DS, caracterizando uma redução na participação de um dos principais fatores relaxantes derivados do endotélio nos animais diabéticos sedentários. Esses achados estão de acordo com os resultados apresentados por Chen e cols.<sup>39</sup>, que demonstraram que as Rmáx induzidas por ACh também foram reduzidas na presença de L-NAME nos animais submetidos ao exercício aeróbio por 8 semanas.

Interessantemente, os animais diabéticos exercitados apresentaram um percentual de inibição mais pronunciado nos relaxamentos realizados na presença de L-NAME quando comparados aos animais saudáveis. Tal fenômeno pode ter ocorrido em decorrência de um possível aumento no relaxamento dependente de NO proporcionado pelo exercício resistido. O aumento dos relaxamentos apresentados neste estudo corrobora outros achados, nos quais houve um aumento na produção de NO mediada pelo exercício aeróbio no modelo experimental de diabetes tipo 1<sup>14</sup>.

Estudos com humanos portadores de diabetes tipo 1 também demonstraram que o exercício aeróbio melhorou a função endotelial em leitos vasculares que não estão diretamente envolvidos durante o exercício<sup>13</sup>. Em nosso estudo, os efeitos observados nas artérias dos animais exercitados sugerem também um possível efeito vascular generalizado, pois a artéria analisada encontrava-se distante dos tecidos mais ativos durante execução do exercício. Esse efeito vascular generalizado também foi observado por Faria e cols.<sup>38</sup>, sendo que uma única sessão de exercício resistido aumentou o relaxamento dependente de NO na artéria caudal, reduzindo a pressão arterial em ratos espontaneamente hipertensos.

Em adição, observamos, em nosso estudo, que o exercício resistido reduziu a pressão arterial média nos animais diabéticos exercitados, demonstrando ser eficaz no tratamento da disfunção endotelial relacionada à hiperglicemia. Dados recentes do nosso laboratório demonstraram que animais hipertensos induzidos por L-NAME também apresentaram uma redução nos valores de pressão arterial após 4 semanas de exercício resistido<sup>10</sup>. A redução da resistência vascular periférica e o aumento na

condutância vascular sistêmica podem ser os mecanismos responsáveis pela queda da pressão arterial apresentada pelos animais submetidos ao exercício resistido<sup>39</sup>.

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

Assim, este estudo indica que o modelo de exercício resistido utilizado foi capaz de reduzir a glicemia, restaurar a funcionalidade endotelial e reduzir a pressão arterial em animais diabéticos. Finalmente, é possível que o exercício resistido promova ajustes vasculares e metabólicos benéficos para o tratamento das disfunções presentes no diabetes melito tipo 1 em um modelo experimental<sup>40</sup>.

## Agradecimentos

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

## Contribuição dos autores

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

## Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

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

## Vinculação acadêmica

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

## Referências

1. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoute PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol*. 2000;130(5):963-74.
2. Kumar S, Singh R, Vasudeva N, Sharma S. Acute and chronic animal models for the evaluation of anti-diabetic agents. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:9.
3. Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. *J Clin Invest*. 1991;87(5):1643-8.
4. Ting HH, Timimi FK, Boles KS, Creager SJ, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1996;97(1):22-8.
5. Tang EH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? *Pflugers Arch*. 2010;459(6):995-1004.
6. Schram N, Chaturvedi C, Schalkwijk C, Giorgino F, Ebeling P, Fuller JH, et al. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes: the EURODIAB prospective complications study. *Diabetes Care*. 2003;26(7):2165-73.
7. Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes Mde B. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *Int J Hypertens*. 2013;2013:653789.
8. Farrell PA, Fedele MJ, Hernandez J, Fluckey JD, Miller JL 3rd, Lang CH, et al. Hypertrophy of skeletal muscle in diabetic rats in response to chronic resistance exercise. *J Appl Physiol*. 1999;87(3):1075-82.
9. Braith RW, Stewart KJ. Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2006;113(22):2642-50.
10. Araujo AJ, Santos AC, Souza KS, Aires MB, Santana-Filho VJ, Fioretto ET, et al. Resistance training controls arterial blood pressure from L-NAME induced hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4):339-46.
11. Hall KE, McDonald MW, Gris KN, Campos OA, Noble EG, Melling CW. The role of resistance and aerobic exercise training on insulin sensitivity measures in STZ-induced Type 1 diabetic rodents. *Metabolism*. 2013;62(10):1485-94.
12. Mann S, Beedie C, Balducci S, Zanuso S, Allgrove J, Bertiato F, et al. Changes in insulin sensitivity in response to different modalities of exercise: a review of the evidence. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013; Oct 15. [Epub ahead of print].
13. Fuchsjäger-Mayrl G, Pleiner J, Wiesinger GF, Sieder AE, Quittan M, Nahr MJ, et al. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1795-801.
14. Chakrapan D, Sridulyakul P, Thipakorn B, Bunnag S, Huxley VH, Patumraj S. Attenuation of endothelial dysfunction by exercise training in STZ-induced diabetic rats. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2005;32(3):217-26.
15. Mota MM, Silva TL, Fontes MT, Barreto AS, Oliveira AC, Santos MR. Treinamento aeróbio previne alterações na vasodilatação dependente do endotélio em ratos diabéticos. *Rev educ fis UEM*. 2013;24(3).
16. da Silva Costa EC, Gonçalves AA, Areas MA, Morgabel RG. Os efeitos da metformina sobre a dispersão do intervalo QT e QTc de ratos diabéticos. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(4):254-60.
17. Tamaki T, Uchiyama S, Nakano S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. *Med Sci Sports Exerc*. 1992;24(8):881-6.
18. Galdino GS, Duarte IDG, Perez AC. Participation of endogenous opioids in the antinociception induced by resistance exercise in rats. *Braz J Med Biol Res*. 2010;43(9):906-9.
19. de Cássia Cypriano Ervati Pinter R, Padilha AS, de Oliveira EM, Vassallo DV, de Fúcio Lizardo JH. Cardiovascular adaptive responses in rats submitted to moderate resistance training. *Eur J Appl Physiol*. 2008;103(5):605-13.
20. Barauna VG, Junior ML, Costa Rosa LF, Casarini DE, Krieger JE, De Oliveira EM. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005;32(4):249-54.
21. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6.
22. Howley ET. Type of activity: Resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(6):364-9.
23. Børsheim E, Bahr R. Effect of exercise intensity, duration and mode on post-exercise oxygen consumption. *Sports Med*. 2003;33(14):1037-60.
24. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2335-41.
25. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, de Courten M, Shaw J, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1729-36.
26. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;147(6):357-69.
27. Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M. The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. *Kidney Int Suppl*. 2000;77:S26-30.
28. Lenzen S, Panten U. Alloxan: history and mechanism of action. *Diabetologia*. 1988;31(6):337-42.
29. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in  $\beta$  cells of the rat pancreas. *Physiol Res*. 2001;50(6):536-46.
30. Winterbourn CC, Munday R. Glutathione-mediated redox cycling of alloxan. Mechanisms of superoxide dismutase inhibition and of metal-catalyzed OH $\cdot$  formation. *Biochem Pharmacol*. 1989;38(2):271-7.
31. Jensen TE, Richter EA. Regulation of glucose and glycogen metabolism during and after exercise. *J Physiol*. 2012;590(5):1069-76.
32. Ropelle ER, Pauli JR, Carnevali JBC. Efeitos moleculares do exercício físico sobre as vias de sinalização insulínica. *Motriz*. 2005;11(1):49-55.
33. Gross JL, Silveiro SP, Camargo LL. Diabetes mellito: diagnóstico, classificação do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(1):16-26.
34. De Angelis K, da Pureza DY, Flores LJ, Rodrigues B, Melo KF, Schaan BD, et al. Efeitos fisiológicos do treinamento físico em pacientes portadores de diabetes tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(6):1005-13.
35. Lash JM, Bohlen HG. Structural and functional origins of suppressed acetylcholine vasodilation in diabetic rat intestinal arterioles. *Circ Res*. 1991;69(5):1259-68.
36. Cosentino F, Luscher TF. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32 Suppl 3:54-61.
37. Zguira MS, Vincent S, Le Douaron Lahaye S, Malarde L, Tabka Z, Saïag B. Intense exercise training is not effective to restore the endothelial NO-dependent relaxation in STZ-diabetic rat aorta. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:32.
38. Faria T de O, Targueta GP, Angeli JK, Almeida EA, Stefanon I, Vassallo DV, et al. Acute resistance exercise reduces blood pressure and vascular reactivity, and increases endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Appl Physiol*. 2010;110(2):359-66.
39. Chen SJ, Wu CC, Yen MH. Exercise training activates large-conductance calcium-activated K $^{+}$  channels and enhances nitric oxide production in rat mesenteric artery and thoracic aorta. *J Biomed Sci*. 2001;8(3):248-55.
40. Halliwill JR. Mechanisms and clinical implications of postexercise hypotension in humans. *Exerc Sports Sci Rev*. 2001;29(2):65-70.