

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE DE RIBEIRÃO PRETO

JOSÉ MALLONE GONÇALVES PEDROSO

**Efeito do treinamento físico aeróbio contínuo e intervalado na reatividade
vascular da artéria aorta de ratos Sprague Dawley**

Ribeirão Preto

2021

JOSÉ MALLONE GONÇALVES PEDROSO

Efeitos do treinamento físico aeróbio contínuo e intervalado na reatividade vascular da artéria aorta de ratos Sprague Dawley

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Mestre em Ciências, Programa de Pós-graduação em Educação Física e Esporte.

Área de Concentração: Atividade Física e Esporte

Orientadora: Profa. Dra. Camila de Moraes

Ribeirão Preto

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo na publicação

Serviço de Biblioteca e Documentação

Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

PEDROSO, José Mallone Gonçalves

Efeito do treinamento aeróbio contínuo e intervalado na reatividade vascular da artéria aorta de ratos Sprague Dawley. Ribeirão Preto, 2021. 57p.

Dissertação de Mestrado, apresentada a Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto/ USP. Área de concentração: Atividade Física e Esporte.

Orientadora: de Moraes, Camila.

1. Treinamento intervalado 2. Artéria aorta 3. Ratos 4. Endotélio Vascular.

PEDROSO, J.M.G Efeito do treinamento aeróbio contínuo e intervalado na reatividade vascular da artéria aorta de ratos Sprague Dawley. 2021, 57f.

Dissertação (Mestrado em Educação Física e Esporte) – Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Ao meu tio Nando, tia Tita, e todas as outras vítimas da COVID-19,
à minha família, aos profissionais e futuros profissionais de educação física. Para que
possamos cada vez mais auxiliar pessoas a
preservarem a vida através do exercício físico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela oportunidade de neste momento tão doloroso e difícil para a humanidade, ter a tranquilidade de poder estar protegido em um lar com condições básicas de sobrevivência e segurança para a construção deste trabalho.

Agradeço a meus pais, José Rienzo e Maria, e avós, José Pedroso e Tereza, que, desde o início do meu processo educacional sempre me deram todo o suporte necessário para alcançar meus objetivos.

Agradeço a amigos e familiares que me deram todo o suporte emocional para o enfrentamento das adversidades que tive durante toda a pós-graduação.

Agradeço a todos os professores que fizeram parte da minha formação educacional, mas em especial ao professor Rodrigo Moura e a professora Carla que plantaram em mim a semente da paixão pela carreira acadêmica em minha primeira graduação, bem como ao professor Marcelo Papoti que me auxiliou em meu desenvolvimento acadêmico científico na minha segunda graduação.

Agradeço aos meus amigos e parceiros Macário e Nádia, pela tamanha sorte em poder contar com pessoas como vocês ao longo da minha jornada acadêmica, pessoas de tamanha dedicação, empatia e solidariedade para com o próximo, ao meu amigo Anderson Gregório pelas ricas discussões e ajudas que somaram muito a minha formação, e a todos os colegas de USP que me auxiliaram ao longo deste processo.

Agradeço aos meus alunos pela paciência, apoio e compreensão durante todo esse período de formação educacional.

E por fim, agradeço imensamente a minha orientadora Camila de Moraes, a qual estará sempre presente em meu coração, por ter sido amiga, mãe, professora, orientadora, pela tamanha preocupação e dedicação ao trabalho, pela resiliência e paciência, pela parceria, e pela oportunidade em poder desenvolver um estudo que acredito ser importante à ciência. Agradeço ainda e expresso a admiração pelo seu heroísmo em realizar tantas coisas em meio a duas gestações e uma crise de Saúde Pública mundial.

Valorizem os professores, valorizem as mulheres, valorizem a ciência.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo.
Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas
admiráveis.”

(José de Alencar)

RESUMO

PEDROSO, José Mallone Gonçalves. Efeito do treinamento físico aeróbio na reatividade vascular da artéria aorta de ratos Sprague Dawley. 2021. 57f. Dissertação (Mestrado em Educação Física e Esporte) – Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.:

O aumento na incidência de doenças cardiovasculares tem sido associado à modificação do estilo de vida com menor engajamento da população em programas de exercícios físicos, sendo a falta de tempo para se exercitar uma das barreiras percebidas por grande parte da população. A perda da integridade da função endotelial é um marcador prognóstico para doenças cardiovasculares e o exercício físico crônico de característica aeróbia e realizado por método contínuo de treinamento parece ser efetivo para a melhora da função vascular. No entanto, diante dos recentes desafios para o engajamento da população em programas de exercício físico surge a necessidade de se avaliar os efeitos de outros tipos e métodos de treinamento sobre a função vascular. Portanto, o objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos do treinamento aeróbio realizado por método contínuo ou método intervalado, com cargas não equiparadas, sobre a reatividade vascular da artéria aorta de ratos Sprague Dawley. Os animais foram divididos em três grupos: sedentário (SDA), treinamento contínuo (TRAC) e treinamento intervalado (TRAI) e tiveram livre acesso à água filtrada e ração padrão durante todo o estudo. Os grupos TRAC e TRAI treinaram em esteira três dias por semana (segunda, quarta e sexta) ao longo de 5 semanas. O grupo TRAC realizou 40 minutos de corrida contínua (40%-60% V_{max}) e o grupo TRAI realizou 18 minutos de corrida intervalada, sendo estes divididos em três blocos de seis minutos, onde 2 minutos eram em maior intensidade (50-70% V_{max}), seguidos de 4 minutos em menor intensidade (25-35% V_{max}). A reatividade vascular da artéria aorta foi avaliada por meio das curvas de concentração-resposta à acetilcolina (ACh) e fenilefrina (PE) para avaliar o relaxamento e a contratilidade respectivamente. Nenhuma alteração foi verificada em quaisquer um dos grupos para a ação da PE. O relaxamento endotélio dependente induzido pela acetilcolina foi 20% maior no grupo TRAI quando comparado ao SDA e a sensibilidade do tecido à acetilcolina estava aumentada em 2 vezes em anéis de aorta provenientes de animais do grupo TRAI ($EC_{50} = -7,22 \pm 0,08$) comparado ao observado em anéis de animais do grupo SDA ($EC_{50} = -6,89 \pm 0,08$). Para o grupo TRAC tanto a resposta máxima quanto a sensibilidade não

foram modificadas. Ambos os grupos TRAC e TRAI apresentaram ainda redução de 16% da gordura epididimal em relação ao SDA. Em conclusão, o modelo de treinamento intervalado utilizado foi eficaz e, principalmente, eficiente para promover aprimoramento da resposta endotélio dependente. Os resultados observados trazem um novo paradigma acerca da prescrição de treinamento aeróbio cujo objetivo seja a melhora da função vascular.

Palavras-chave: Exercício aeróbio, treinamento intervalado, reatividade vascular

ABSTRACT

The raise in the incidence of cardiovascular diseases has been associated with lifestyle modification with lower engagement of the population in physical exercise programs, being the lack of time to exercise one of the barriers perceived by much of the population. The impairment of endothelial function is a predictive marker for cardiovascular disease, whereas aerobic exercise performed by continuous training method seems to be effective in improving vascular function. However, in view of the recent challenges to engage population in exercise programs, it is necessary to investigate the effects of other training types and methods on vascular function. Thus, the aim of this study was to investigate the effects of both continuous and interval aerobic training, with non-equal loads, on the vascular reactivity of Sprague Dawley rats' aorta. The animals were divided into three groups: sedentary (SDA), continuous training (TRAC) and interval training (TRAI) and had free access to filtered water and standard feed throughout the study. The TRAC and TRAI groups trained on a treadmill three days per week (Monday, Wednesday, and Friday) over five weeks. The TRAC group performed 40 minutes of continuous running (40%-60% V_{max}) and the TRAI group performed 18 minutes of interval running, divided into three blocks of six minutes, 2 minutes of which were at higher intensity (50-70% V_{max}), followed by 4 minutes at lower intensity (25-35% V_{max}). The vascular responsiveness of the aorta artery was assessed using concentration-response curves to acetylcholine (ACh) and phenylephrine (PE) to assess relaxation and contractility respectively. No change was seen for PE responsiveness. The endothelium-dependent relaxation induced by acetylcholine was 20% higher in the TRAI group when compared to the SDA group and tissue sensitivity to acetylcholine was increased 2-fold in aortic rings from animals in the TRAI group ($EC_{50} = -7.22 \pm 0.08$) compared to SDA group ($EC_{50} = -6.89 \pm 0.08$). For TRAC group both the maximal response and sensitivity were not modified. Both TRAC and TRAI groups also showed a 16% reduction in epididymal fat compared to SDA. In conclusion, the interval training model used was efficient and mainly effective in enhancing the endothelium-dependent response. The present results bring a new paradigm about the prescription of aerobic training to improve vascular function.

Keywords: Aerobic exercise, Interval training, Vascular responsiveness

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo de contração do músculo liso

Figura 2. Mecanismo de vasodilatação do músculo liso

Figura 3. Mecanismo de vasodilatação do músculo liso mediado por *shear stress*

Figura 4. Momentos para coleta de sangue caudal dos animais submetidos aos protocolos de treinamento físico por método contínuo ou por método intervalado

Figura 5. Índice de desempenho físico dos animais

Figura 6. Gráfico representativo das taxas de acúmulo de lactato

Figura 7. Gráfico representativo da quantidade de tecido dos animais

Figura 8. Curva concentração-resposta à acetilcolina em anéis de aorta e sensibilidade do tecido ao agonista

Figura 9. Curva concentração-resposta à fenilefrina em anéis de aorta e sensibilidade do tecido ao agonista

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Esquema de adaptação dos animais ao exercício em esteira

Tabela 2. Carga de treinamento dos protocolos de exercício contínuo (TRAC) e intervalado (TRAI), considerando frequência semanal de três vezes e duração de cinco semanas

Tabela 3. Taxa de acúmulo de lactato em uma sessão de exercício realizado por método contínuo ou intervalado no momento inicial (pré) e após 5 semanas de treinamento físico (pós)

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

[La] – Concentração de Lactato

AngII – Angiotensina II

ACh – Acetilcolina

ATP – Adenosina Trifosfato

Ca⁺⁺ – Cálcio

CaCl₂.2H₂O – Cloreto de Cálcio Hidratado

CAT – Catalase

Cu⁺ – Íon cobre

CO₂ – Dióxido de Carbono

DAG – Diacilglicerol

EC₅₀ – 50% da resposta máxima a ação do fármaco

ecSOD – Superóxido dismutase extracelular

EDHF – Endothelium Derivate Hiperpolarizing Factor (Fator Hiperpolarizante Derivado do Endotélio)

EDRF – Endothelium Derivate Relaxing Factor (Fator Relaxante Derivado do Endotélio)

E_{max} – Resposta máxima ao agente agonista

eNOS – Endothelium Nitric Oxide Synthase (Óxido Nítrico Sintase Endotelial)

GMP_c – Monofosfato Cíclico de Guanosina

GPX – Glutathione peroxidase

G_q – Proteína G

GSH – Glutathione

GSSG – Glutathione Oxidase

GTP – Trifosfato de Guanosina

H₂O - Água

H₂O₂ – Peróxido de hidrogênio

HIIT – High Intensity Interval Training (Treinamento Intervalado de Alta Intensidade)

iNOS – **Inducible** Nitric Oxide Synthase (Óxido Nítrico Sintase Induzível)

IP₃ – Inositol-1-4-5-Trisfosfato

Keap-1 – Kelch-like ECH-associated protein 1 (Proteína 1 associada a ECH do tipo Kelch)

KCl – Cloreto de Potássio

KH₂PO₄ – Fosfato de potássio monobásico

LDL – Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de baixa densidade)

M₃ – Receptor muscarínico 3

MFEL – Máxima Fase Estável de Lactato

MgSO₄ – Sulfato de Magnésio

MLCK – Miosin Light Chain Kinase (Miosina quinase de cadeia leve)

mM – Milimolar

Mn⁺ - Ion manganês

MnSOD – Superóxido dismutase dependente de manganês

NaCl – Cloreto de Sódio

NaF – Fluoreto de sódio

NADPH – Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfatase

NaHCO₃ – Bicarbonato de Sódio

nM – Nanomolar

nNOS – Neuronal Nitric Oxide Synthase (Óxido Nítrico Sintase Neuronal)

NO – Óxido Nítrico

NO₃⁻ – Peroxinitrito

NOS – Óxido Nítrico Sintase

Nrf2 – Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Fator nuclear eritróide2 relacionado ao fator 2)

O₂ – Oxigênio

O₂⁻ – Ânion superóxido

OH - Hidroxila

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PGI₂ – Prostaciclina

Ph – Potencial hidrogeniônico

PHe/PE – Fenilefrina

PIP₂ – Fosfatidil-Inositol-Bifosfato

PKG – Proteína Kinase dependente de GMP

PLC_β – Fosfolipase-C-Beta

RNA – Ácido ribonucleico

ROS – Reactive Oxygen Species (Espécies reativas de oxigênio)

RS – Reticulo Sarcoplasmático

SDA – Sedentário

SOD – Superóxido Dismutase

TBARS – Ácido tiobarbitúrico

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

TRAC – Treinamento aeróbio contínuo

TRAI – Treinamento aeróbio intervalado

uM – Micromolar

V_{max} – Velocidade Máxima

VO_{2max} – Consumo máximo de oxigênio

XO – Xantina Oxidase

Z1 – Zona 1

Z2 – Zona 2

Z3 – Zona 3

Zn⁻ – Ion zinco

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1. Estrutura do Músculo Liso Vascular	18
2.2. Endotélio Vascular: Estrutura e Função Fisiológica	21
2.3. Estresse de cisalhamento induzido pelo exercício físico: repercussões sobre a função endotelial	23
3. OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA	31
3.1. Objetivo geral	31
3.2. Objetivos específicos	31
3.3. Justificativa	31
4. MATERIAIS E MÉTODOS	32
4.1. Animais, condições de manutenção e protocolos experimentais	32
4.2. Adaptação ao exercício físico e teste incremental máximo	32
4.3. Protocolo de exercício físico	34
4.4. Análise Lactacidêmica	35
4.5. Obtenção das amostras de soro e tecido	36
4.6. Curvas concentração-resposta em anéis de artéria aorta	36
4.7. Análise Estatística	37
5. RESULTADOS	38
5.1. Efetividade dos protocolos de treinamento físico e caracterização da carga	38
5.2. Efeito dos protocolos de treinamento físico sobre o peso de tecidos e órgão	40
5.3. Reatividade vascular da artéria aorta	40
6. DISCUSSÃO	43
7. CONCLUSÃO	47
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

1. INTRODUÇÃO

A mecanização dos sistemas de produção em razão da revolução industrial, ocorrida no século XVIII, bem como o desenvolvimento científico e tecnológico, fomentado pelas duas grandes guerras mundiais (1914 a 1918) e (1939 a 1945), colaboraram de maneira significativa e direta para uma redução gradativa do nível de estímulos advindos dos movimentos relacionados às tarefas diárias, o que, por sua vez, gerou redução no gasto energético diário. A tão famosa citação “O corpo humano foi feito para se movimentar” nunca fora tão negligenciada como atualmente. Segundo dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2019), três em cada cem mortes registradas no Brasil no ano de 2017, podem ter sofrido influência da inatividade física, sendo este comportamento o quarto maior fator de risco de mortalidade de acordo com dados recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2018). Mandsager et al. (2018) publicaram resultados de um estudo que buscou avaliar cerca de 122.077 pessoas no período entre janeiro de 1991 e dezembro de 2014, e concluíram que a melhora da aptidão cardiorrespiratória está inversamente associada à mortalidade a longo prazo. A OMS (2020) recomenda que, para a manutenção da saúde cardiovascular, sejam necessárias semanalmente a prática de, no mínimo, 75 a 150 minutos de exercício em intensidade vigorosa, ou 150 a 300 minutos em intensidade moderada (BULL et al., 2020). A promoção da prática de atividades físicas como propósito ao enfrentamento do comportamento sedentário é constantemente fomentada em posts de redes sociais, campanhas publicitárias, além de possuir base de sustentação teórica em inúmeros estudos científicos. No entanto diversos profissionais da saúde, geralmente esbarram na forma com que as percepções comportamentais são recebidas pelos diferentes públicos para a aceitação da inserção do hábito de se exercitar em suas vidas (FERREIRA; CASTIEL; CARDOSO, 2017).

A principal razão para a não prática de atividades físicas no Brasil foi atribuída à falta de tempo por 70% dos brasileiros em levantamento feito pelo extinto Ministério do Esporte na última pesquisa realizada sobre o tema (BRASIL, 2015). Apesar da argumentação teoricamente plausível de cada pessoa para esse resultado expressivo com relação à falta de tempo para se exercitar, a fisiologia humana não compreende justificativas pessoais, e tende a responder a estímulos ofertados e à falta desses estímulos, sendo este segundo fator altamente associado aos efeitos negativos sobre a saúde, principalmente, à integridade da saúde

cardiovascular. Pessoas fisicamente inativas apresentariam risco aumentado de morte prematura em torno de 500% (MANDSAGER et al., 2018).

Estudos ao longo dos últimos anos vêm demonstrando que a realização do exercício físico de maneira crônica promove melhorias significativas à saúde do sistema cardiovascular, e que parte destes efeitos benéficos estaria intimamente ligada a uma série de fatores, sendo um deles as adaptações na estrutura vascular (UMPIERRE; STEIN, 2007; NYSTORIAK; BHATNAGAR, 2018). A função vascular é modificada como consequência do aumento do estímulo hemodinâmico que ocorre durante a prática de exercícios físicos. O *shear stress* ou tensão de cisalhamento é a força exercida pelo sangue na parede do vaso em decorrência do aumento do fluxo sanguíneo pulsátil durante o esforço físico (CARTER et al., 2016; GREEN; SMITH, 2018). Estudos prévios de revisão sistemática apresentaram considerações positivas, sendo algumas delas: aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), aumento da produção de enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase (SOD), redução da produção de enzimas oxidantes como nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfatase (NADPH) e xantina oxidase (XO), aumento da angiogênese, redução de processos inflamatórios a nível vascular e aumento de atropina, quando avaliadas a função vascular associada à prática de exercícios aeróbios em humanos (ASHOR et al., 2014; ZHANG et al., 2017).

Muitos dos experimentos que elucidaram como o exercício físico geraria as adaptações vasculares e a consequente melhoria na função do vaso foram realizados em modelo animal. Entretanto, grande parte destes estudos se utilizou de protocolos de exercício físico aeróbio com método contínuo de treinamento, mais especificamente, corrida em esteira. Considerando a importância de estudos translacionais e o fato de que as pessoas têm percebido a falta de tempo como barreira para a realização de exercício físico regular, o presente estudo tem como objetivo comparar os efeitos de dois métodos de treinamento aeróbio, contínuo ou intervalado, com volumes de treinamento distintos, sobre a reatividade vascular da artéria aorta de ratos Sprague Dawley.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Estrutura do músculo liso vascular

A composição anatômica dos vasos sanguíneos pode ser compreendida pela sua divisão em três camadas, a mais externa conhecida como túnica adventícia composta basicamente de tecido conjuntivo, uma intermediária conhecida como túnica média, composta por músculo liso e tecido elástico, e a parte interna, conhecida como túnica íntima composta por células endoteliais (YUN et al., 2005; ZANESCO, MORAES, 2013).

O tônus vascular é mediado pelos mecanismos de contração e relaxamento do músculo liso que podem se dividir em dois tipos: músculo liso multi-unitário e músculo liso unitário. A principal diferença entre eles é a disposição de suas fibras, os multi-unitários possuem fibras separadas e discretas com capacidade de realizar contrações independentes, já no caso do músculo liso unitário, as fibras são dispostas em uma única unidade conjunta de forma que, a força gerada em uma região da fibra muscular pode se dissipar para a outra, permitindo a contração de todo o tecido adjacente mediante ao influxo de íons em suas membranas (HALL, 2017).

Os seres humanos apresentam em sua estrutura morfológica três tipos de músculos distintos: cardíaco, liso e esquelético, cada qual com suas funções e particularidades. Os músculos cardíacos e esqueléticos possuem aparência estriada, já o liso por sua vez, difere-se dos outros dois em sua estrutura como diz o próprio nome, mas se assemelha do cardíaco no mecanismo de modulação da sua contratilidade, sendo esta regulada pelo sistema nervoso autônomo, característica essa que confere a principal diferença dos músculos lisos e cardíaco para o músculo esquelético, normalmente ativado por mecanismos voluntários de contração (KATCH, KATCH, McARDLE, 2016). O tecido muscular liso é o principal componente contrátil das vísceras e vasos sanguíneos do nosso corpo, suas células são fusiformes, possuindo um único núcleo centralizado, unidas entre si através de feixes, e diferente dos músculos estriados, a disposição de suas proteínas contrateis, actina e miosina, são irregulares (MOREIRA C., 2015). Os processos fisiológicos de contração muscular têm suas semelhanças, como a necessidade da presença do cálcio no citosol para dar início ao mecanismo contrátil, por exemplo. No entanto, diferem-se absolutamente na maneira como é ofertada a disponibilidade destes íons às fibras musculares.

Os músculos esqueléticos têm sua contração modulada por um potencial de ação elétrico, sendo este o responsável pela liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático. O cálcio, por sua vez, liga-se à troponina C e libera o sítio ativo da actina para a ligação da cabeça da miosina que estava hidrolisada pelo ATP, realizando a contração muscular. O processo de relaxamento dessa musculatura também é dependente da hidrólise do ATP (HALL, 2017). Já os músculos lisos não possuem a troponina em sua estrutura para modularem o processo contrátil, sendo necessária a participação de algumas enzimas para auxiliarem neste quadro, no entanto o mecanismo fisiológico que dá início à contração também é cálcio dependente.

A contração do músculo liso pode acontecer de duas maneiras: a primeira, sendo através do influxo de cálcio do meio extracelular para meio intracelular mediados por canais de cálcio voltagem dependentes. Este mecanismo se dá após o cálcio ter sua entrada facilitada no citosol, ligando-se em seguida a uma proteína chamada calmodulina, formando, assim, o complexo cálcio-calmodulina. A formação deste componente promoverá a ativação da enzima quinase da cadeia leve da miosina (MLCK), promovendo ação direta na mudança da angulação da cadeia leve da miosina através da adição de um fosfato na sua cabeça globular, promovendo, assim, a ligação das fibras de actina e miosina entre si. Já o segundo mecanismo de liberação do cálcio para o citosol é ativado pelo inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃). A membrana da célula muscular lisa possui receptores para neurotransmissores e hormônios indutores de contração como endotelina, fenilefrina e noradrenalina que, após sua ligação a esses receptores desencadeiam uma cascata de eventos bioquímicos para a contração do músculo liso (WEBB, 2003; GARCIA, 2016). Tal ligação aos respectivos receptores de membrana promove a ativação da proteína G que irá clivar um fosfolípido de membrana, estimulando a formação de diacilglicerol (DAG) e IP₃. O IP₃ por sua vez se direciona ao retículo sarcoplasmático (RS) da célula muscular lisa, se ligando ao seu receptor nesta estrutura e promovendo assim a liberação do cálcio armazenado no RS para o citosol, que se ligará à calmodulina, formando o complexo cálcio-calmodulina, ativando a MLCK e promovendo a contração muscular. Os mecanismos de relaxamento promovidos pelo NO e contração do músculo liso são absolutamente semelhantes até esta etapa de formação do complexo cálcio-calmodulina, se diferindo somente pela ação dos agentes indutores (KOEPPEN; STATON, 2009). Tal mecanismo é ilustrado abaixo (figura 1).

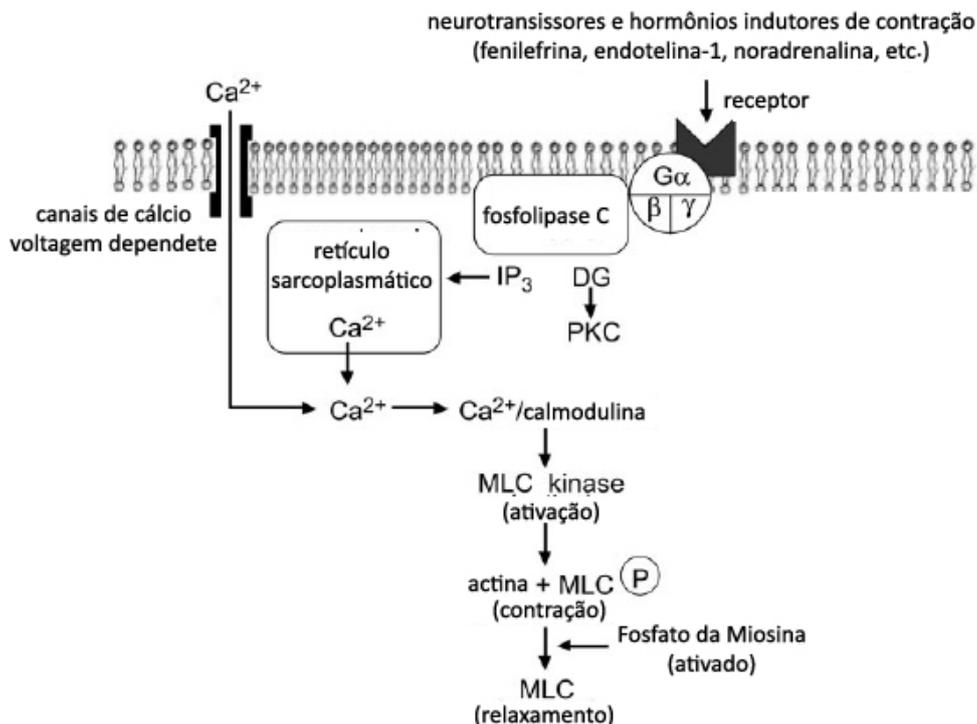


Figura 1. Mecanismo de contração do músculo liso (adaptado de Webb, 2003), representação gráfica das duas vias de contração do músculo liso moduladas tanto pelo influxo de cálcio permitido pela abertura dos canais dependentes de voltagem, quanto pela ação de agentes indutores como fenilefrina, endotelina e noradrenalina em seus receptores. O mecanismo dos agentes indutores ativa a fosfolipase C, que por sua vez ativa IP₃ promovendo a liberação de cálcio Ca²⁺ do retículo sarcoplasmático. Após o aumento da concentração de cálcio no citosol por qualquer uma das vias, o mesmo se liga a calmodulina formando o complexo cálcio-calmodulina. Ativando a enzima MLCK que adiciona um fosfato na cadeia leve da miosina mudando sua angulação dando início ao processo de contração.

A modulação do tônus vascular sofre grande influência da contração e do relaxamento do músculo liso que compõe a túnica média. Diferentemente do músculo esquelético que possui a troponina, o mecanismo contrátil do músculo liso é modulado por estímulos químicos e mecânicos capazes de ativar as fibras de actina e miosina. Tal mecanismo é mediado pela liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático e sua entrada do meio extra para o meio intracelular. Este, por sua vez, se liga à calmodulina formando o complexo cálcio-calmodulina, que ativa a miosina quinase, enzima responsável pela fosforilação do sítio ativo de cadeia leve da miosina, promovendo, assim, a ligação desta proteína aos filamentos de actina desencadeando o mecanismo de contração da musculatura.

A cascata de eventos bioquímicos que promove a contração do músculo liso é desencadeada pela presença de substâncias que induzem a contratilidade deste tecido como a endotelina, noradrenalina e fenilefrina. O mecanismo de relaxamento por sua vez sofre a influência de agentes produzidos pelas células endoteliais, como a prostaciclina (PGI₂), o

fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) e o NO, sendo este último considerado a substância vasodilatadora mais potente do organismo (ZANESCO; MORAES, 2013). A modulação do tônus vascular é diretamente influenciada pela participação das células endoteliais neste processo, que possuem ainda, importante papel no controle da coagulação sanguínea, resposta inflamatória, resposta imune e remodelação vascular (FURCHGOTT e ZAWADZKI, 1980).

A avaliação da função endotelial confere ao endotélio vascular a possibilidade de ser visto como importante marcador prognóstico de doenças cardiovasculares. A modulação do tônus vascular tem sua ação mediada por substâncias produzidas pelas células endoteliais como a endotelina responsável pelo mecanismo vasoconstritor e o óxido nítrico através da ação da acetilcolina que por sua vez controla o mecanismo vasodilatador. Caso a produção destas substâncias esteja desequilibrada, o sistema cardiovascular estará sujeito a um quadro patológico denominado disfunção endotelial (GIRIBELA et al., 2011). O perfeito funcionamento dos mecanismos homeostáticos de regulação autonômica do tônus vascular pelas vias bioquímicas do organismo através do papel dos agentes indutores de contração e relaxamento colabora diretamente na prevenção formação de condições patológicas como aterosclerose, hipertensão arterial, dentre outras complicações que atingem a saúde do sistema cardiovascular (GIRIBELA et al., 2011; GIMBRONE; GARCÍA-CARDEÑA, 2016).

2.2 Endotélio vascular: estrutura e função fisiológica

As células endoteliais recobrem absolutamente todos os vasos sanguíneos do organismo, formando uma extensa rede de proteção entre as substâncias presentes no sangue e as paredes dos vasos, permitindo um melhor fluxo sanguíneo e auxiliando na prevenção de agregação plaquetária (NASCIMENTO; PATRIARCA; HEIMANN, 2005). As células endoteliais são consideradas como tecidos ativos e dinâmicos de grande importância para a regulação de mecanismos como sinalização local de processos inflamatórios, angiogênese, permeabilidade microvascular e regulação do tônus vascular (PAGAN; GOMES; OKOSHI, 2018). A compreensão do endotélio vascular como um órgão com função fisiológica é recente, e desde então o endotélio tem sido evidenciado tanto como marcador prognóstico de doenças, quanto como um sinalizador de mecanismos fisiopatológicos tendo o interesse da

compreensão do seu mecanismo de funcionamento aumentado nas últimas décadas (da LUZ; LAURINDO; CHAGAS, 2005).

O endotélio vascular pode ser considerado como um órgão endócrino, pois responde a estímulos humorais, neurais e mecânicos, sintetizando através deles diversas substâncias sendo o NO a mais importante delas. Em virtude da sua ação direta na regulação do tônus vascular, esta substância confere ao endotélio um papel fundamental na regulação da circulação sanguínea, podendo ser a integridade deste sistema compreendida como variável prognóstica de saúde cardiovascular (de CARVALHO et al., 2006). Dentre tantas funções reguladoras exercidas pelo tecido endotelial, a regulação do tônus vascular e a interação com as células sanguíneas, possuem um interesse especial quando buscamos compreender a relação entre endotélio e exercício físico.

Um dos primeiros registros que se tem conhecimento a respeito do papel do NO foi publicado por Furchgot e Zawadzki (1980) que descreveram tal substância como sendo sintetizada a partir da oxidação da L-arginina pela ação da NO sintase (NOS) e caracterizando-se como um fator relaxante derivado do endotélio (EDRF). A NOS pode ser encontrada no organismo em três isoformas: nNOS, iNOS e eNOS, sendo essa última presente nas células endoteliais, cardiomiócitos e plaquetas, com função de regulação do tônus vascular do músculo liso (MONCADA; HIGGS, 2006).

A produção e liberação de NO pelo endotélio vascular acontece em resposta a agentes agonistas, como a acetilcolina e a bradicinina, ou a um estímulo mecânico ocasionado pela pressão do sangue exercida contra a parede do vaso durante o seu fluxo, sendo este evento classificado como estresse de cisalhamento ou *shear stress* (DE SOUZA JUNIOR, et al. 2012; GREEN, 2017). E, ambos os casos, são considerados como evento endotélio dependentes já que a integridade da célula endotelial é condição *sine qua non* para se observar a resposta.

A resposta mediada por agonistas, neste caso a acetilcolina, depende de uma ação direta desse agente nos receptores muscarínicos (M3) endoteliais (figura 2). Essa ligação com os receptores desencadeia a ativação da fosfolipase-c-beta (PLC- β) pela proteína G_q , provocando a formação de IP_3 (inositol-1-2-4-trifosfato) e DAG (diacilglicerol) pela ação da PIP_2 (fosfatidil-inositol-bifosfato). O IP_3 por sua vez se direciona ao seu receptor no retículo sarcoplasmático presente no citosol das células endoteliais forçando a liberação de cálcio em seu interior, promovendo a abertura de mais canais para cálcio, desencadeando a formação do complexo cálcio-calmodulina, responsável direto pela ativação da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). A eNOS converte a L-arginina em NO e L-citrulina, após essa reação o

NO se difunde para o músculo liso ativando a guanilato ciclase, que por sua vez transforma o GTP em GMP_c , o que resultará na ativação da PKG responsável pelo fechamento dos canais para cálcio, inibindo a quinase de cadeia leve da miosina e resultando em relaxamento do músculo liso (VÖLKER, 2012).

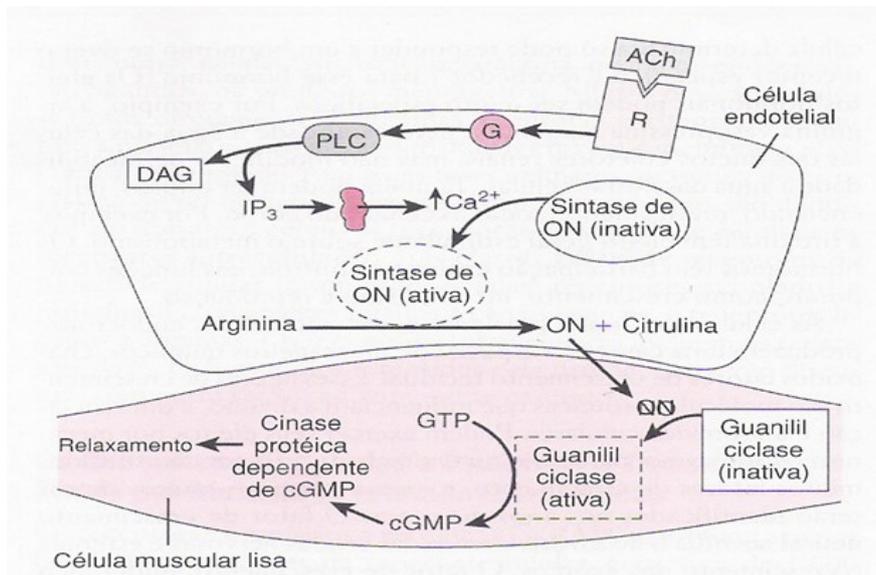


Figura 2. Mecanismo de vasodilatação do músculo liso. Produção de óxido nítrico mediado pela ação da acetilcolina (BORON; BOULPAEP, 2015). ACh: Acetilcolina; R: Receptor; G: Proteína Gq; PLC: Fosfolipase-C-Beta; DAG: Diacilglicerol; IP₃: Inositol-1-2-4-trisfosfato; Ca²⁺: Cálcio; ON: Óxido nítrico; GTP: Trifosfato de guanosina; cGMP: Monofosfato de guanosina cíclico.

2.3 Estresse de cisalhamento induzido pelo exercício físico: repercussões sobre a função endotelial

A principal função do endotélio vascular é a de manter a homeostase vascular. Seu papel não se restringe somente ao controle do tônus vascular, mas estende-se também à contra regular a proliferação das células do musculo liso e a adesão de leucócitos através da produção de NO mediada, ou não, pelo *shear stress*, mecanismo esse responsável pela manutenção do vaso sob um estado de constante vasodilatação (de CARVALHO et al, 2006).

O *shear stress* ou estresse de cisalhamento é caracterizado pelo aumento do fluxo sanguíneo induzido pelo exercício físico em virtude do crescente débito cardíaco durante o esforço (GREEN, 2009). A prática de exercícios físicos tem a capacidade de promover impactos positivos na modulação da função vascular já nas primeiras sessões, sendo que a

natureza das adaptações está intimamente ligada à especificidade do esforço executado, bem como às cargas de treinamento (GREEN e SMITH, 2018).

Thoma (1893) observou em seu experimento com embriões de galinha, que ramos vasculares tinham o seu desenvolvimento aumentado com maior efetividade em vasos sanguíneos onde o fluxo tendia a ser mais rápido, quando comparados aos locais de fluxo mais lento. Tal observação trouxe a sugestão de que forças hemodinâmicas distintas estariam diretamente associadas às importantes adaptações no desenvolvimento dos tecidos vasculares. Cerca de um século depois, as pesquisas trouxeram como evidência que tal adaptação vascular está intimamente ligada à funcionalidade do endotélio (DREXLER et al., 1989; MCLENACHAN et al., 1991).

O aumento do fluxo sanguíneo nos vasos é naturalmente mediado pelo aumento da frequência cardíaca, em virtude da demanda de nutrientes aumentada nos tecidos durante a realização do exercício físico, sendo que tal mecanismo impacta diretamente no aumento da pressão arterial sistólica (PAS) (FOSS; KETEYIAN, 2000). Segundo Laughlin, Newcomer e Bender (2008), o aumento da PAS parece ter influência na modulação endotelial. Os autores notaram que a exposição das células endoteliais a taxas de pressão aumentada, em torno de 20 a 100 mmHg, promoveu um aumento na proliferação de células endoteliais quando comparadas a nenhuma pressão.

O aumento do débito cardíaco desencadeado pelo início do exercício físico, e consequente aumento da velocidade do fluxo sanguíneo, caracterizam o *shear stress*. O *shear stress* é precursor da produção de NO, sendo este um gás, considerado o mais potente agente vasodilatador produzido pelo endotélio (ZANESCO; MORAES, 2013). O aumento da intensidade de contato sobre a parede vascular causada pelo *shear stress* após o início do exercício é identificado por mecanorreceptores presentes nas células. Tal mecanismo por sua vez desencadeia o aumento da concentração de cálcio dentro da célula endotelial, tendo como resposta a esta ação, a ativação da eNOS. Após ser ativada, a eNOS converte a L-arginina presente nas células endoteliais em NO e citrulina. O NO atravessa então a membrana da célula endotelial, lançando-se para o músculo liso vascular e ativando a enzima guanilato ciclase. Esta por sua vez converte a GTP (guaninosina trifosfato) em guaninosina monofosfato cíclica (GMPc), resultando assim no relaxamento da musculatura lisa vascular e em sua vasodilatação (figura 3) (NEGRÃO, SANTOS e ALVES, 2005).

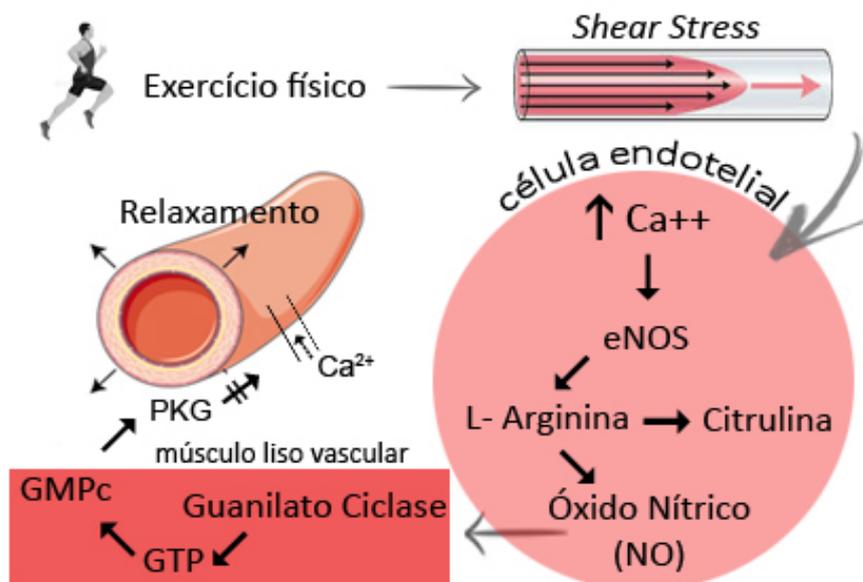


Figura 3. – Mecanismo de relaxamento do músculo liso mediado pelo *shear stress* (adaptado de da LUZ, LAURINDO e CHAGAS, 2005). O exercício físico exige aumento da demanda cardíaca promovendo um maior fluxo sanguíneo, desencadeando o mecanismo de *shear stress*. A pressão exercida pelo sangue na parede vascular promove aumento da concentração de cálcio intracelular, ativando a eNOS que converte a L-Arginina em citrulina e óxido nítrico (NO). O NO se difunde para o músculo liso ativando a enzima guanilato ciclase que converte o GTP em GMPc ativando por sua vez a PKG que irá promover o fechamento dos canais para cálcio e promovendo o relaxamento do músculo liso vascular (STRIJDOM; CHAMANE; LOCHNER, 2009),

Os vasos sanguíneos possuem dois padrões de direcionamento do fluxo sanguíneo: retilíneo e bifurcado, alternando a característica do fluxo do sangue ao longo da rede vascular que pode ser laminar (contínuo) nos vasos com característica retilínea e turbulento nas ramificações bifurcadas (CHISTIAKOV; OREKHOV; BOBRY SHEV, 2017).

Diferentes adaptações das células vasculares são desencadeadas de acordo com o padrão de fluxo do sangue em determinada região. As células endoteliais sofrem constante exposição das tensões de cisalhamento impostas pelo fluxo pulsátil do sangue. Neste sentido, estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o endotélio é capaz de reconhecer diferentes tipos de tensão de cisalhamento, através de seus mecanorreceptores localizados na membrana celular e traduzir esses sinais para regular as funções celulares (WANG et al., 2016). O padrão de direcionamento do fluxo sanguíneo impacta diretamente na ação subsequente do endotélio, sob influência do fluxo laminar pulsátil, as células endoteliais se alongam alinhando-se paralelamente, tal alinhamento acontece em função do remodelamento do citoesqueleto influenciado pelo direcionamento do fluxo (McCUE et al., 2006). Com o aumento moderado da tensão de cisalhamento sobre as células endoteliais, estas aumentam a

produção do NO e prostaciclina, e, em contrapartida, reduzem a produção de agentes vasoconstritores como a endotelina-1 (WANG et al., 2016). O fluxo bifurcado, diferente do laminar não possui uma tensão de cisalhamento unidirecional, o que inclui reversão do fluxo e turbulência ocasional ao local (REINHART-KING; FUJIWARA; BERK, 2008). Em áreas que possuem tensão de cisalhamento turbulenta, as células endoteliais são constantemente desafiadas a suportar mudanças rítmicas e hemodinâmicas podendo levar ao dano tecidual, aumentando a possibilidade de adesão elevada de monócitos naquela região, com o favorecimento do processo inflamatório para a formação de quadros clínicos adversos como os de aterosclerose, por exemplo (ZHOU; LI; CHIEN, 2014). Nestas áreas de fluxo laminar bifurcado, a interpretação de quimiorreceptores ao grau de oxigenação do sangue é prejudicada por alterações do pH impostas por estase e coagulação (YUN et al., 2005). Já as regiões de fluxo laminar, possuem baixa adesão a monócitos, promovem *down-regulation* de genes inflamatórios e têm a capacidade de promover adaptações positivas à saúde vascular, como otimização do desempenho funcional dos vasos sanguíneos e facilitação da regulação antiaterogênica (CHIEN, 2008).

O mecanismo de *shear-stress*, tendo seu fluxo laminar aumentado pelo início da prática do exercício físico, provoca alterações de pressão identificadas por mecanorreceptores presentes na parede dos vasos sanguíneos, modulando diretamente a atividade das células endoteliais, promovendo o aumento da concentração de substâncias vasoativas que colaboram para a manutenção da função endotelial (ZHANG; FRIEDMAN, 2013).

Hábitos inadequados de vida como tabagismo, alcoolismo, a inatividade física e até mesmo o ar poluído que respiramos contribuem indiretamente para a redução da saúde vascular em virtude dos danos teciduais que são capazes de causar. Estes danos podem ser causados ainda por fatores internos, por alterações na homeostase promovidas pelo metabolismo bioquímico do oxigênio (O_2), como é o caso do estresse oxidativo, caracterizado pelo aumento da produção de espécies reativas do oxigênio (ROS) (VANHOUTTE, 2017). As ROS são substâncias tóxicas ao organismo, sobretudo ao endotélio e são produzidas através de reações químicas envolvendo a participação do oxigênio, sendo a atividade mitocondrial uma das principais vias produtoras destas substâncias durante a respiração celular (HANDY; LOSCALZO, 2012). Peróxido de hidrogênio (H_2O_2), hidroxila (OH) e ânion superóxido (O_2^-) são algumas das ROS produzidas pelo organismo. Quando a produção destas substâncias pelo organismo é maior do que a produção de substâncias antioxidantes, responsáveis por auxiliar na nulidade dos efeitos deletérios das ROS, podemos considerar que o organismo se encontra sob estresse oxidativo (BARBOSA et al., 2010). A gênese da disfunção endotelial está

diretamente relacionada com o aumento de ROS, sendo que tais espécies reativas podem ser geradas ainda pela própria eNOS quando, por exemplo, há redução da disponibilidade do precursor de L-Arginina ou do co-fator BH₄ e sua oxidação em BH₂ pelo ânion superóxido. Este processo pode acontecer pela ação de interleucinas como TNF- α , pelo consumo de alimentos gordurosos, pelo exercício físico, e ainda por *shear stress* de fluxo irregular através da tensão exacerbada ofertada aos vasos sanguíneos, todos os fatores que aumentam a atividade de subunidades da NADPH que aumenta a geração de espécies reativas de oxigênio (NASCIMENTO; PATRIARCA; HEIMANN, 2005; HSIEH et al., 2014; VARGAS-MENDOZA et al., 2019).

O ânion superóxido (O₂⁻), formado pela redução do O₂ através da enzima NADPH oxidase tem uma grande parcela de responsabilidade nos danos causados ao organismo por ser o principal causador da oxidação do colesterol LDL. Tal reação tem alto potencial de dano ao endotélio por resultar na formação de placas ateroscleróticas. Enquanto o ânion superóxido promove a oxidação do LDL, a produção de NO contra regula esta reação. No entanto, o aumento exacerbado de O₂⁻ impacta diretamente na redução da biodisponibilidade do NO em virtude da formação de peroxinitrito (NO₃) resultante da junção destas duas substâncias (VANHOUTTE; SHIMOKAWA; FELETOU, 2009; HSIEH, 2014).

O aumento da biodisponibilidade de NO é fundamental para a manutenção da função endotelial, já que o próprio organismo tem mecanismos de ajustes para corrigir o desequilíbrio provocado pelas ROS através da produção de enzimas antioxidantes (TELESI; MACHADO, 2008). Um dos caminhos para a busca deste equilíbrio está no aumento da expressão da atividade da Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*), que tem papel importante na sinalização para o aumento da produção de enzimas antioxidantes (ITOH et al., 1999; HYBERTSON et al., 2011). A prática constante de exercícios tem a capacidade de promover respostas antioxidantes positivas advindas das atividades endógenas com alta capacidade de neutralização dos riscos oferecidos pelo estresse oxidativo. A ativação de Nrf2 induzida pela prática de atividades aeróbias tem sido demonstrada tanto em estudos envolvendo modelo animal quanto em humanos, sendo correlacionada positivamente inclusive com as fases da vida onde se adquiriu o hábito do exercício (DONE; TRAUSTADÓTTIR; 2016). Em condições de normalidade o Nrf2 permanece inativo no citosol através do seu regulador Keap-1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*). Entretanto, durante a prática de exercícios, a demanda de O₂ é aumentada induzindo um aumento na produção de ROS, que por sua vez oxidam os grupos sulfidríla no resíduo de cisteína do Keap-1, alterando seu estado estrutural e promovendo a ativação de Nrf2 que livre de seu

regulador se desloca ao núcleo celular induzindo a produção de enzimas antioxidantes como a glutathiona (GSH) (TEBAY et al, 2016; FATHI et al. 2020) A GSH pode ser encontrada nos tecidos do fígado e do músculo esquelético e sua síntese depende da disponibilidade de cisteína. A função desta enzima pode ser compreendida pela ação direta na remoção de ROS ou pela catalisação da glutathiona peroxidase (GPX), levando a formação de glutathiona oxidase (GSSG). A GPX, por sua vez, catalisa a redução de H_2O_2 em H_2O e álcool, tendo a GSH como doadora de elétrons nessas reações (JI, 1998; SEN, 2000; POWERS; SEM, 2000 *apud* NIES, 2012). Outra enzima antioxidante é a catalase (CAT), encontrada em abundância nos peroxissomos, podendo estar presente ainda nas mitocôndrias e no retículo sarcoplasmático, sendo que sua função principal é a catálise de H_2O_2 em H_2O e O_2 (JI, 1998, *apud* NIES, 2012). A superóxido dismutase (SOD) é uma metaloproteína responsável por catalisar o ânion superóxido em H_2O_2 e O_2 (ZUZUKI; OHNO, 2000 *apud* NIES, 2012).

A SOD possui três isoenzimas precursoras de sua formação caracterizadas pelos íons metálicos: cobre (Cu^+) e zinco (Zn^+) sendo encontrados no citosol; e, manganês (Mn^+), presente nas mitocôndrias. A SOD tem um papel antioxidante absolutamente importante na prevenção de danos severos ao organismo. Partes destes danos foram ilustrados por estudos com ratos geneticamente modificados para a não expressão desta enzima, que dias após o nascimento vieram a óbito por estresse oxidativo (LI et al., 1995). Embora o aumento da atividade das ROS possa ser precursor de quadros patológicos, a elevação de sua produção pode ser vista positivamente pelo organismo por funcionarem como sinalizadores da produção de enzimas antioxidantes (XIE; PARKER; HEAPS, 2012). A prática de exercícios físicos de maneira crônica promove a ativação de vias de sinalização sensíveis ao equilíbrio das reações de oxidação, já sessões agudas de treinamento são capazes de aumentar a expressão da MnSOD (SOD2), além de outras enzimas antioxidantes a nível muscular (JI, 2002; BANERJEE et al., 2003). O aumento da atividade da SOD foi identificado em tecidos do músculo esquelético, coração, pulmão, fígado, eritrócitos e plaquetas de roedores após a realização de exercícios aeróbios agudos até a exaustão (JI, 1998 *apud* NIES, 2012). Hollander et al. (2001) encontraram um aumento abundante na expressão de RNA da MnSOD, porém com um discreto aumento do conteúdo proteico desta enzima em musculo de roedores, após a realização de 60 minutos de corrida em esteira com intensidade relativa a 65% do VO_{2max} . No entanto, os autores concluíram que um aumento substancial desta enzima poderia estar ligado a estimulação crônica do exercício. O aumento da expressão de RNA e das enzimas CAT, GPX, SOD, MnSOD foi encontrado no músculo sóleo de ratos jovens após a prática de um ciclo crônico de exercícios, caracterizado por 60 minutos diários de corrida

em esteira ao longo de três meses com intensidade relativa a 60% da V_{max} . Já nos ratos idosos tais enzimas não sofreram alteração, porém foi identificada a redução do conteúdo de ácido tiobarbitúrico (TBARS), um marcador de estresse oxidativo, demonstrando o importante papel do exercício aeróbio no combate ao estresse oxidativo e seus possíveis danos (LAMBERTUCCI et al., 2007). O exercício aeróbio também se demonstrou eficiente para aumentar a expressão de SOD na microvasculatura adiposa de camundongos machos C57BL/6J treinados ao longo de duas semanas (~6km/dia) quando comparados com os grupos sedentários. Tais achados demonstram que o exercício pode ser capaz de prevenir a disfunção endotelial através de um ambiente redox melhorado (ROBINSON, 2017). Estudos em humanos também demonstraram uma maior atividade da SOD de indivíduos treinados (corredores, levantadores de peso e atletas de *cross-fit*), quando comparados com indivíduos sedentários, após um período pós-prandial, confirmando o importante papel do exercício na prevenção do estresse oxidativo e preservação da função endotelial (DAS et al., 2018).

A SOD pode ser encontrada ainda na sua forma extracelular (ecSOD) que desempenha um importante papel na preservação da função vascular visto que converte o O_2^- em H_2O_2 , evitando que o primeiro reaja com o NO e forme peroxinitrito. Estudos em camundongos *knockout* demonstraram que a ausência desta enzima promove aumento da hipertensão arterial induzida por angiotensina II (AII) e promove disfunção endotelial (YAN; SPAULDING, 2020).

O exercício físico tem papel fundamental no balanço oxidativo, estudos de meta-análise e revisão sistemática demonstraram que sua prática auxilia no aumento da capacidade antioxidante do organismo (de SOUSA et al., 2017). Pesa em favor do modelo de exercício aeróbio, uma maior capacidade de produção de enzimas antioxidantes quando comparado aos modelos resistidos. Isto se deve ao fato de que fibras oxidativas tipo I promovem maior capacidade de produção destas substâncias do que fibras glicolíticas tipo II, por terem maior atividade mitocondrial característica, o que confere ao organismo uma resposta positiva no equilíbrio redox (YAN; SPAULDING, 2020).

Os estudos que utilizam modelos de treinamento intervalado vêm construindo uma base de evidências cada vez mais robusta em razão do grande interesse pelos pesquisadores das Ciências do Esporte em compreender seus possíveis benefícios fisiológicos. Seiler (2010) através de um estudo de revisão buscou questionar qual seria o melhor método de treinamento aeróbio para o desempenho físico de atletas de resistência aeróbia comparando diferentes volumes e métodos, as respostas apresentadas não demonstraram maiores vantagens em se utilizar o modelo de treinamento intervalado de alta intensidade para aquela população em

questão. Gomes-Neto et al., (2017) encontraram evidências de que o modelo de treinamento intervalado de alta intensidade se apresenta mais efetivo para o desenvolvimento do consumo de oxigênio de pico em pacientes com doença arterial coronariana quando comparado ao contínuo de moderada intensidade. No entanto, sua recomendação é vista com cautela nestes pacientes em virtude da possibilidade de indução a possíveis lesões cardíacas e dos riscos da realização de exercícios físicos nestes domínios de intensidade sem a supervisão adequada (QUINDRY et al., 2019). Em se tratando de outras variáveis fisiológicas importantes para a manutenção da saúde cardiovascular, o domínio de intensidade durante a execução do exercício físico próxima à sua capacidade máxima de esforço quando realizado de forma intervalada, parece apresentar um potencial de efetividade maior na melhora de alguns destes fatores como a função endotelial, bem como em fatores precursores ao desenvolvimento de doenças arteriais coronarianas como sinalização da insulina, lipogênese e controle glicêmico (WISLOFF, et al., 2007; ANGADI, et al., 2015).

3. OBJETIVO E JUSTIFICATIVA

3.1. Objetivo geral

O presente estudo tem como objetivo a comparação dos efeitos de dois modelos de treinamento aeróbio, contínuo ou intervalado, com volumes de treinamento distintos sobre a reatividade vascular da artéria aorta de ratos Sprague Dawley, buscando quebrar a hipótese clássica de que a isocarga é necessária para compreender diferentes adaptações.

3.2. Objetivos específicos

- a. Avaliar o relaxamento dependente do endotélio evocado pelo agonista acetilcolina;
- b. Avaliar a resposta contrátil evocada pelo agonista alfa-adrenérgico fenilefrina.
- c. Avaliar as respostas de diferentes modelos de treinamento aeróbios com volumes distintos na função vascular.
- d. Avaliar a eficiência de um treinamento intervalado em intensidade moderada.

3.3. Justificativa

A comparação das adaptações vasculares induzidas por estes dois métodos de treinamento se faz necessária, uma vez que pesquisadores da área de Ciências do Esporte tem buscado investigar e estabelecer protocolos de treinamento físico tempo-eficientes que possam vir a gerar possíveis adaptações fisiológicas positivas, e benefícios à saúde das pessoas. Tais métodos exigem um menor tempo de dedicação à atividade, bem como volume total menor de treinamento por parte da população, sendo essa uma estratégia que potencialmente aumentaria a chance de adesão das pessoas à programas de exercício físico.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Animais, condições de manutenção e protocolos experimentais

Ratos Sprague-Dawley com 120 dias de vida foram divididos em três grupos: Controle sedentário (SDA, n=6), treinamento contínuo (TRAC, n=6), e treinamento intervalado (TRAI, n=6). Todos os animais tiveram acesso livre à água filtrada e ração padrão para roedores (NUVILAB, Quatipuru, Brasil) durante todo o protocolo. Os animais foram mantidos em caixas coletivas de 1.394 cm³ (41 x 34 x16 cm), com cinco animais, em biotério convencional, ciclo claro/escuro de 12h, onde o ciclo claro correspondia aos horários das 06h às 18h, controlado com timer, temperatura entre 22°C e 24°C controlado com ar condicionado, sem controle de umidade e exaustor de parede realizando 30 trocas de ar/hora (volume do local 30 m³, capacidade do exaustor 4200 m³/hora, 20 minutos ligado por 30 minutos desligado), cama de maravalha trocada três vezes por semana. O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa no uso de animais da Universidade de São Paulo (CEUA-EEFERP N°2016.1.462.90.7)

4.2. Adaptação ao exercício físico e teste incremental máximo

Na primeira semana do protocolo experimental todos os animais foram submetidos a um período de adaptação em esteira. A adaptação é importante para que se possa reduzir o número de animais que apresentam o comportamento de “não corredor” (APS Resource Book, p. 27). A progressão da adaptação ocorreu por incrementos no tempo total de permanência na esteira e na velocidade de deslocamento. Durante os dias de adaptação alguns animais se recusavam em manter um padrão de corrida, permanecendo parados no fundo das baias. Estes foram retirados e não mais colocados no ergômetro para se evitar lesões nas patas e cauda, o percentual de animais corredores foi de 83%, os não corredores posteriormente foram incluídos no grupo sedentário. A esteira utilizada não tem grades de choque no fundo das baias. Os detalhes estão mostrados na tabela 1.

Tabela 1. Esquema de adaptação dos animais ao exercício em esteira

	1º dia	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia
Vel (m/min)	5	5	10	10	teste
Tempo (min)	30	60	30	60	máximo

Vel: velocidade; m/min: metros por minutos; min: minutos

Após o período de adaptação, somente os animais que apresentavam padrão de corrida (com a movimentação das quatro patas, sem encostar no fundo da baia durante o tempo de exercício) foram considerados aptos e realizaram o teste incremental máximo. O teste incremental máximo foi iniciado com velocidade de 11,6 m/min e a cada dois minutos um incremento de 1,6 m/min era realizado até que se atingisse a velocidade de 20 m/min. A partir desta velocidade, o incremento foi de 3,2 m/min a cada dois minutos até que o animal não conseguisse manter o padrão de corrida e entrasse em exaustão. A exaustão foi determinada quando o animal tocou o fundo da baia, por cinco vezes, no período de um minuto (adaptado de HOHL et al., 2009). Neste momento o animal foi retirado da esteira e a velocidade na qual ocorreu a exaustão foi considerada como a velocidade pico. A velocidade pico foi utilizada como parâmetro para a alocação dos animais nos grupos TRAC e TRAI utilizando o espelhamento, ou seja, os animais foram separados de modo a se garantir que o nível de aptidão dos animais para a corrida fosse semelhante entre os grupos.

A distância percorrida no teste incremental foi utilizada para o cálculo do índice de desempenho, segundo Hohl et al. (2009), que é dado pelo produto da distância (em metros) pela massa corporal do animal (kg).

A velocidade utilizada durante a sessão de exercício foi determinada a partir da equação: $V_{\max} = W1 + (W2 \times \text{tempo}/120)$, sendo $W1$ = velocidade do último estágio completo do teste; $W2$ incremento do estágio em que ocorreu a exaustão; t = tempo no estágio em que ocorreu a exaustão em segundos e a constante 120 é referente ao tempo de duração (em segundos) de cada estágio do teste (KUIPERS et al., 1985).

4.3. Protocolo de exercício físico

Os animais realizaram as sessões de exercício numa frequência de três vezes por semana em dias intercalados (segunda, quarta e sexta-feira) sempre no mesmo período do dia (entre 11h e 14h) ao longo de 5 semanas. Tais sessões foram precedidas por 5 minutos de aquecimento com intensidade relativa a 20% V_{max} tanto para os grupos TRAC (treinamento aeróbio contínuo), quanto TRAI (treinamento aeróbio intervalado). Logo após o aquecimento o grupo TRAC foi submetido a 40 minutos de exercício contínuo em intensidade fixa relativa à carga proposta para a semana. Já os animais do grupo TRAI foram submetidos a 18 minutos de exercício, sendo estes divididos em três blocos de 2 minutos em maior intensidade e 4 minutos em intensidade menor (3x2min/4min) também determinados pelos percentuais da V_{max} . Após a parte principal da sessão os animais permaneciam durante 5 minutos em intensidade relativa a 20% V_{max} com intuito de promover retorno gradativo aos níveis de trabalho fisiológicos de repouso. Os detalhes da progressão de cargas do treinamento são mostrados na tabela 2.

Tabela 2. Carga de treinamento dos protocolos de exercício contínuo (TRAC) e intervalado (TRAI), considerando frequência semanal de três vezes e duração de cinco semanas

Semanas	TRAC		TRAI	
	Intensidade (% da V_{max})	carga de treino semana (u.a)	Intensidade (% da V_{max})	carga de treino semana (u.a)
1	40	5.400	50 – 25	2.400
2	50	6.600	60 – 30	2.760
3	50	6.600	60 – 30	2.760
4	60	7.800	70 – 35	3.120
5	60	7.800	70 – 35	3.120
Carga total		34.200		14.160

Carga de treino= intensidade x tempo x frequência semanal, dada em unidades arbitrárias (u.a)

4.4. Análise Lactacidêmica

Amostras de sangue ($25 \mu\text{L}$) foram coletadas da extremidade caudal dos animais com o auxílio de capilares de vidro previamente calibrados com heparina e transferidos para microtubulos contendo $50 \mu\text{L}$ de fluoreto de sódio (NaF 1%) onde foram homogeneizadas e mantidas a 4°C . As amostras foram analisadas em um lactímetro eletroquímico Yellow Spring Instruments (YSI), modelo 2300 Stat para determinação da concentração de lactato sanguíneo [La] em cada uma delas. As coletas foram realizadas na última sessão de treinamento físico da 1ª e da 5ª semana do protocolo de treinamento físico. Os momentos das coletas estão mostrados na figura 4.

Após a análise das amostras que determinaram as concentrações de lactato foi realizado o cálculo para determinação da taxa de acúmulo de lactato conforme a equação a seguir:

$$\text{Acúmulo de lactato} = ([\] \text{Lactato de pico} - [\] \text{Lactato repouso}) / \text{tempo total em minutos.}$$

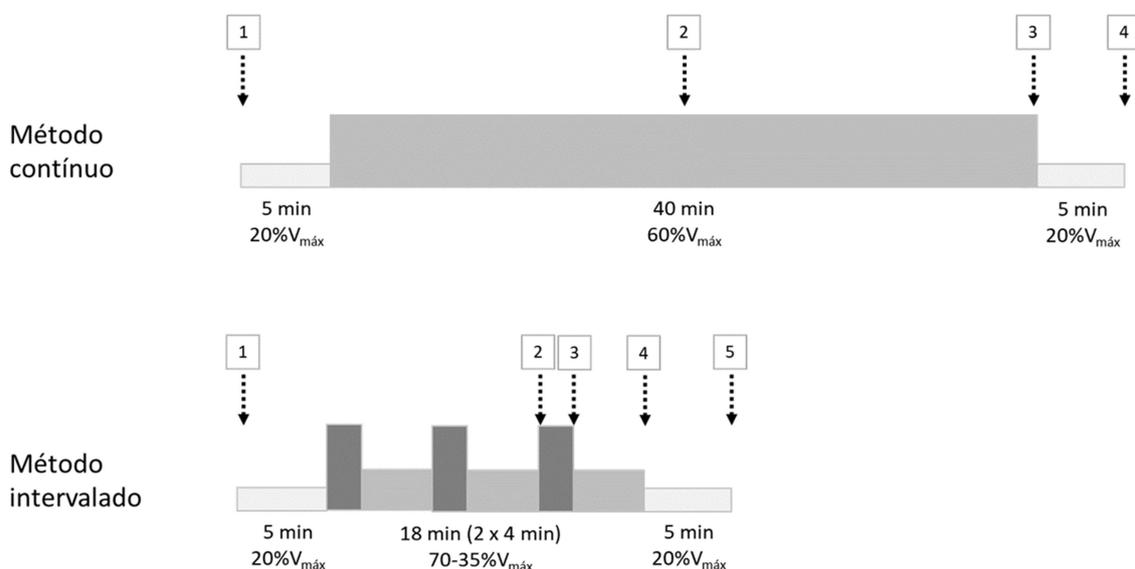


Figura 4: Momentos para coleta de sangue caudal dos animais submetidos aos protocolos de treinamento físico por método contínuo ou por método intervalado. As setas indicam o momento da sessão em que foi coletada a amostra de sangue.

4.5. Obtenção das amostras de soro e tecido

Ao final do protocolo experimental todos os animais foram mantidos em repouso por um período de 48 horas, sendo que nas últimas 12 horas foram submetidos a jejum. Ao final do protocolo experimental os animais foram eutanasiados por sobredose anestésica com Uretana (25%, 1,25 g/kg, por via intraperitoneal). Após confirmação da morte do animal por ausência de frequência cardíaca, movimentos respiratórios, reflexo caudal e ocular, palidez das mucosas, foram retiradas a artéria aorta (porção torácica), tecido adiposo epididimal, coração e músculo gastrocnêmio.

4.6. Curvas concentração-resposta em anéis de artéria aorta

A artéria aorta (porção torácica) foi isolada e imediatamente colocada em solução de Krebs-Ringer. Após remoção dos tecidos gorduroso e conjuntivo, cortes transversais (2 mm) foram feitos para a obtenção dos anéis que foram montados em cubas para órgão isolado de 10 ml contendo solução de Krebs-Ringer (composição em mM: NaCl: 118; NaHCO₃: 25; glicose 5,6; KCl: 4,7; KH₂PO₄: 1,2; MgSO₄.7H₂O: 1,17 e CaCl₂.2H₂O: 2,5), aquecida a 37°C e borbulhada com 95% de O₂ e 5% de CO₂. Os tecidos foram então suspensos entre dois ganchos de metal, um deles fixo e o outro conectado a um transdutor de força permitindo assim o ajuste preciso da tensão. A tensão inicial de 1,5 grama foi aplicada aos tecidos e periodicamente ajustada até que ocorresse a estabilização de tensão dos mesmos. As alterações de tensão foram medidas usando-se transdutores isométricos (Ugo-Basile, Varese, Itália) e registradas em sistema PowerLab de aquisição de dados (software versão 4.2, AD Instruments, MA, EUA).

A resposta contrátil foi avaliada através de curvas concentração-efeito para a fenilefrina (PE; 1nM- 3µM), enquanto a resposta relaxante foi avaliada utilizando o agonista acetilcolina (ACh; 10 nM-100 µM) em anéis de artéria aorta com endotélio, nos diferentes grupos experimentais. Para as curvas concentração-efeito ao agente dilatador, os anéis de aorta foram pré-contraídos com fenilefrina (PE; 2µM). As curvas concentração-resposta

foram obtidas através do aumento cumulativo das concentrações do agonista em meia unidade logarítmica entre doses sucessivas (VAN ROSSUM, 1963). Os dados obtidos foram avaliados através da equação descrita:

$$E = E_{\max} / \{ [1 + (10c/10x)^n] + \Phi \}$$

Onde E equivale ao efeito do agonista na resposta tecidual; E_{\max} é a variável representativa da resposta máxima que o agonista produziu; c refere-se ao logaritmo da EC_{50} , que pode ser definida como a concentração do agonista que produz metade da resposta máxima; x representa o logaritmo das concentrações do agonista; o termo exponencial n é o coeficiente angular ou inclinação, parâmetro que define o tipo de curva concentração-resposta obtida; e, por fim, o símbolo Φ refere-se à resposta observada na ausência do agonista. A análise de regressão não linear para determinação dos parâmetros: E_{\max} , EC_{50} (pEC_{50}) foram calculados utilizando o programa GraphPad Prism (GraphPad Software, CA, EUA) com o valor basal $\Phi = \text{zero}$.

4.7 Análise Estatística

Os dados estão apresentados como média \pm desvio padrão da média (E.P.M.) para os experimentos. A análise de variância (ANOVA one-way) seguida de pós-teste de Tukey foi calculada utilizando o software Graph Pad Prism 7.0 (GraphPad Software, CA, EUA) para identificar as diferenças entre os grupos. Foi considerado nível de significância quando o valor de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1 Efetividade dos protocolos de treinamento físico e caracterização da carga interna

O índice de desempenho (figura 5) foi significativamente aumentado nos grupos TRAC e TRAI após 5 semanas de treinamento físico. O índice de desempenho, que leva em consideração a massa do animal e a distância percorrida no teste incremental, foi aumentado em 28% para TRAC e 38% para TRAI.

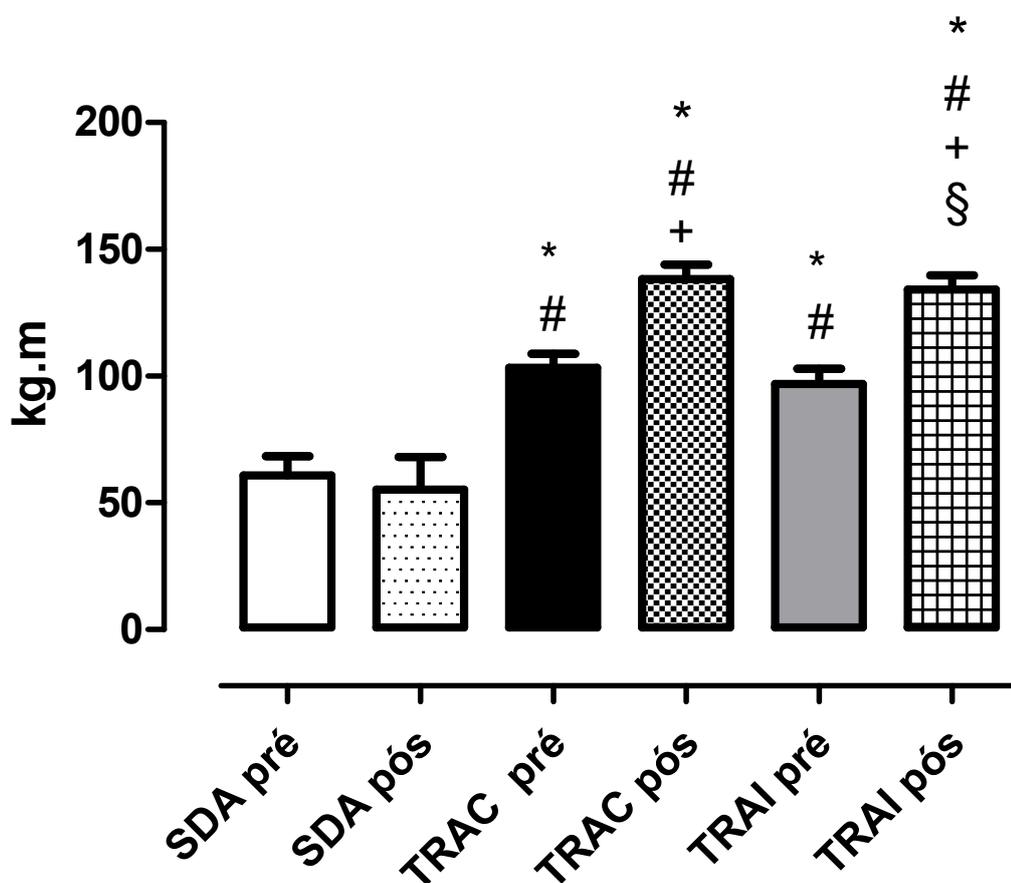


Figura 5 – Índice de desempenho físico dos animais. O índice foi determinado pelo produto do peso do animal (em kg) e da distância percorrida no teste incremental (em metros) para os grupos: Controle sedentário (SDA), treinamento contínuo (TRAC) e treinamento intervalado (TRAI), nos momentos inicial (pré) e ao final de 5 semanas de treinamento físico (pós). Dados são média \pm E.P.M, ANOVA one-way seguida de pós teste de Tukey (nível de significância de $p < 0,05$). *diferente de SDA pré; #diferente de SDA pós; +diferente de TRAC pré; &diferente de TRAC pós; §diferente de TRAI pré.

Os valores das [La] nos trazem informações a respeito da carga interna de esforço. Os resultados mostram que os protocolos de treinamento induzem aumento da [La] com pico de concentração entre 2 mM e 4 mM caracterizando o domínio “pesado” de intensidade de esforço. Ainda, a cinética da lactacidemia (figura 6) e a taxa de acúmulo de lactato (tabela 3) mostram que ambos os protocolos de treinamento tinham intensidade abaixo do limiar anaeróbio.

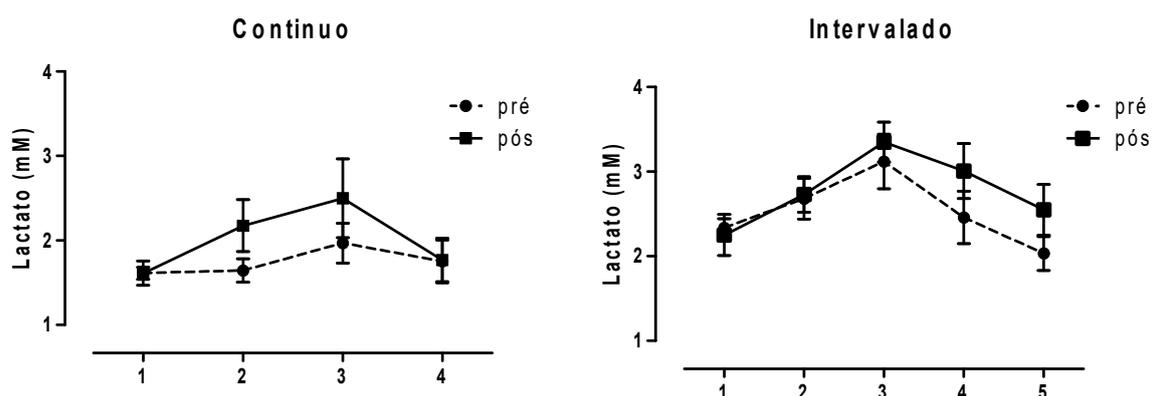


Figura 6. Gráfico representativo da cinética de lactato em diferentes momentos no início (pré) e ao final (pós) do período de treinamento para os grupos: Controle sedentário (SDA), treinamento contínuo (TRAC) e treinamento intervalado (TRAI).

Tabela 3. Taxa de acúmulo de lactato em uma sessão de exercício realizado por método contínuo ou intervalado no momento inicial (pré) e após 5 semanas de treinamento físico (pós)

	Pré	Trimp Pré	Pós	Trimp Pós
Contínuo	0,01 ± 0,01	0,4 U.A.	0,02 ± 0,01	0,36 U.A.
Intervalado	0,02 ± 0,01	0,8 U.A.	0,06 ± 0,02	1,08 U.A.

5.2 Efeito dos protocolos de treinamento físico sobre o peso de tecidos e órgão

Os protocolos de treinamento físico preveniram o aumento do depósito de gordura epididimal de maneira semelhante, assim, os animais dos grupos TRAC e TRAI apresentaram 16% menos gordura epididimal se comparados aos animais do grupo SDA. Com relação ao músculo gastrocnêmio, foi observada diferença apenas para o grupo TRAC que apresentou aumento de 11% no peso deste tecido. Não foram observadas diferenças no peso do coração (figura 7).

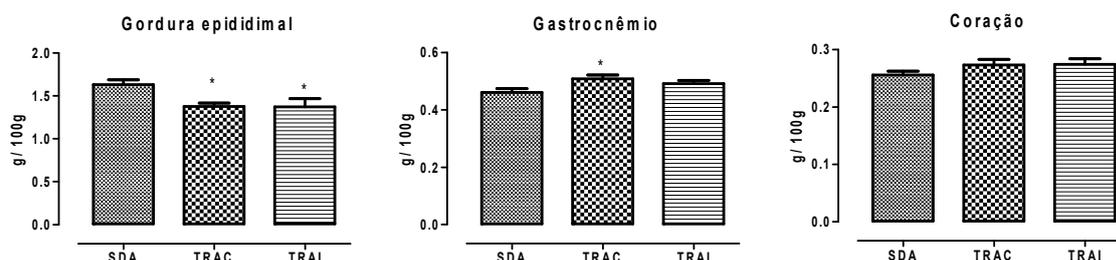


Figura 7. Peso de tecidos e órgão relativizados por 100g de peso corporal do animal dos grupos: Controle sedentário (SDA) n= 6, treinamento contínuo (TRAC), n=6 e treinamento intervalado (TRAI), n=6, nos momentos inicial (pré) e ao final de 5 semanas de treinamento físico (pós). Dados são média \pm E.P.M, ANOVA one-way seguido de pós teste de Tukey (nível de significância de $p < 0,05$). *diferente de SDA pré; #diferente de SDA pós; +diferente de TRAC pré; &diferente de TRAC pós; §diferente de TRAI pré.

5.3 - Reatividade vascular da artéria aorta

O relaxamento endotélio dependente induzido pela acetilcolina em anéis de aorta foi significativamente maior no grupo TRAI quando comparado ao relaxamento observado no grupo SDA, sendo essa resposta aumentada em 20%. Interessante salientar que o grupo TRAC teve relaxamento à acetilcolina 15% maior comparado ao SDA, porém, essa diferença não alcançou nível de significância estatística (figura 8A). A sensibilidade do tecido à acetilcolina estava aumentada em 2 vezes em anéis de aorta provenientes de animais do grupo TRAI ($EC_{50} = -7,22 \pm 0,08$) comparado ao observado em anéis de animais do grupo SDA ($EC_{50} = -6,89 \pm 0,08$). Para o grupo TRAC a sensibilidade não foi modificada ($EC_{50} = -7,12 \pm 0,09$). Estes resultados são mostrados na figura 8.

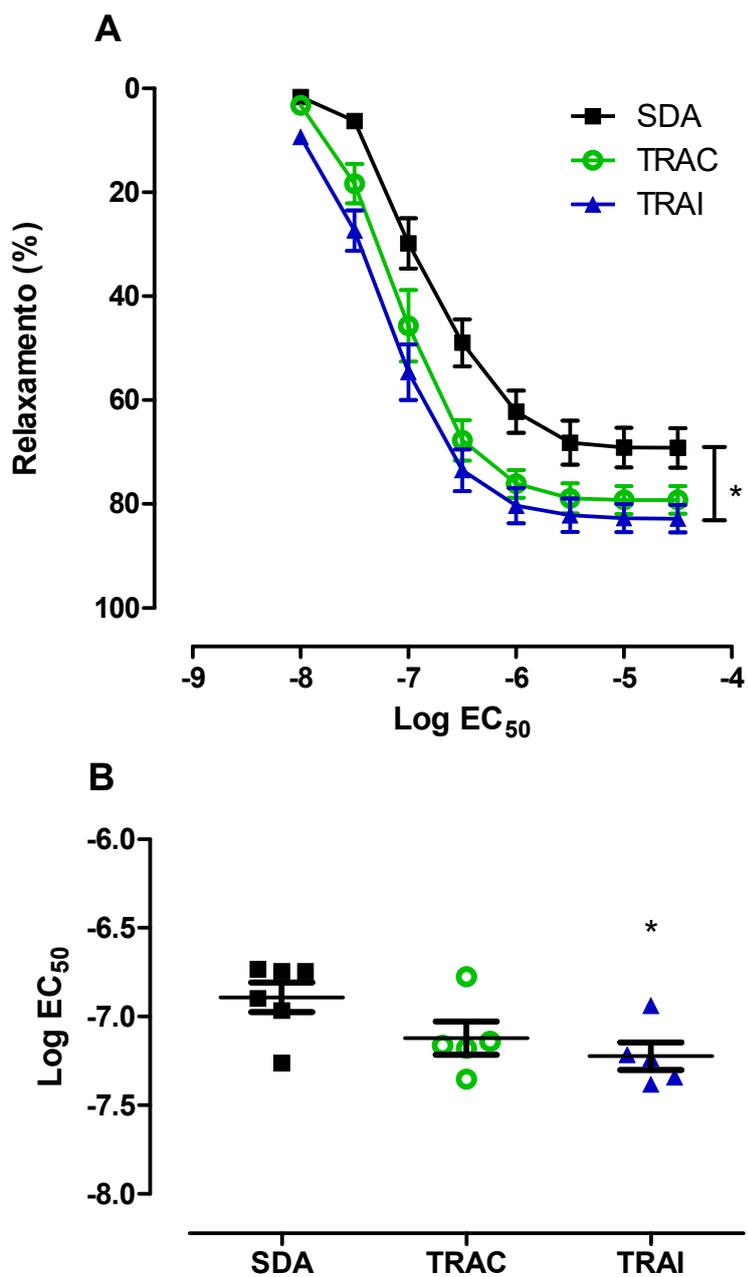


Figura 8. Curva concentração-resposta à acetilcolina em anéis de aorta (painel A) e sensibilidade do tecido ao agonista (painel B) dos grupos: Controle sedentário (SDA), treinamento contínuo (TRAC) e treinamento intervalado (TRAI). Os anéis foram pré contraídos com fenilefrina (2 μ M). Dados são média \pm E.P.M, ANOVA one-way seguido de pós teste de Tukey (nível de significância de $p < 0,05$). *diferente de SDA.

A resposta contrátil do vaso foi avaliada utilizando a fenilefrina, um agente α_1 -adrenérgico. Os resultados mostram que tanto a resposta máxima (figura 9A) quanto a sensibilidade do tecido ao agonista (figura 9B) não foram modificadas pelo exercício físico.

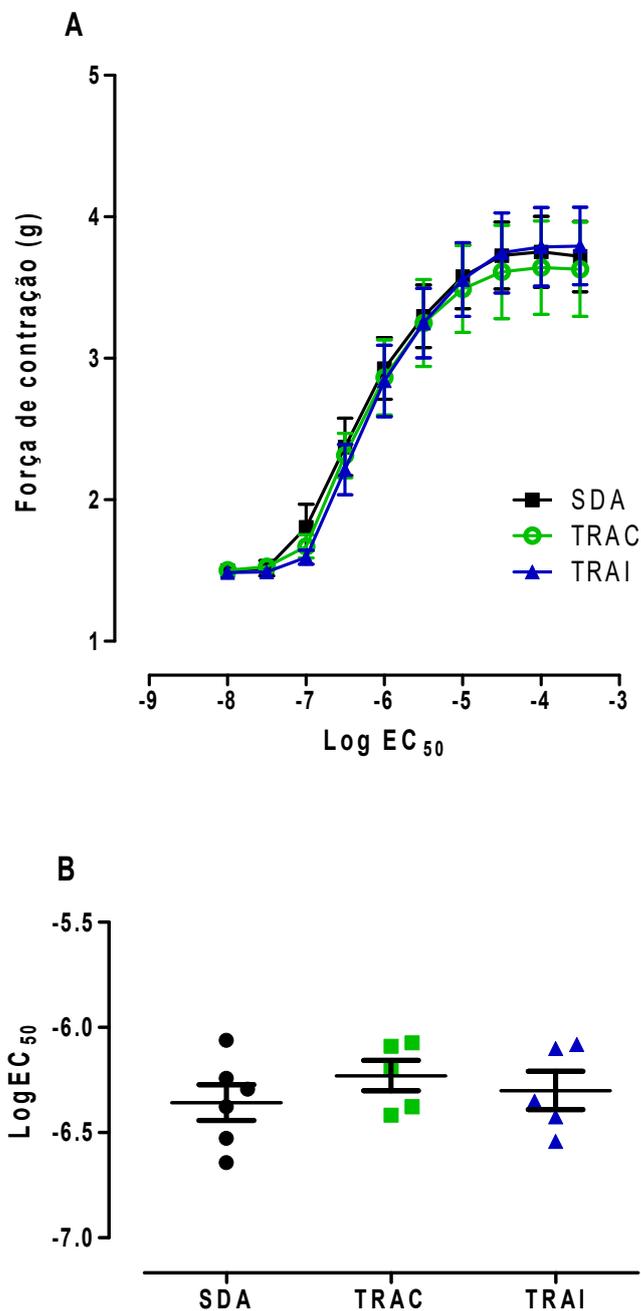


Figura 9. Curva concentração-resposta à fenilefrina em anéis de aorta (painel A) e sensibilidade do tecido ao agonista (painel B) dos grupos: Controle sedentário (SDA), treinamento contínuo (TRAC) e treinamento intervalado (TRAI). Dados são média \pm E.P.M, ANOVA one-way seguido de pós teste de Tukey (nível de significância de $p < 0,05$).

6. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo geral avaliar o impacto de dois modelos de treinamento aeróbio sobre a função vascular de ratos Sprague-Dawley. Se faz importante recordar que o volume de treinamento não foi equalizado, ou seja, os animais do grupo de treinamento intervalado (TRAI) realizaram sessões com volume total semanal cerca de 65% menor do que o realizado pelo grupo de treinamento contínuo (TRAC), mantendo este padrão ao longo das 5 semanas em que o estudo foi realizado.

Em se tratando de ganho de desempenho, avaliado pelo teste incremental, ambos os modelos de treinamento se apresentaram eficientes para o desenvolvimento da potência aeróbia dos animais, indicado pelo aumento da velocidade pico no teste incremental e aprimoramento do desempenho, estimado pela capacidade de deslocamento do peso corporal por maiores distâncias (kg/m). Não foram encontradas diferenças significativas entre os modelos de treinamento para estas variáveis. Além disso, a quantificação da lactacidemia em diferentes momentos das sessões de treino também mostrou que ambos os protocolos estavam no mesmo domínio de intensidade de exercício. Este resultado mostra a efetividade do modelo de treinamento com volume e tempo menores dedicados à sessão, em promover um ganho de desempenho semelhante às sessões com maior volume e, conseqüente, dedicação de tempo.

Diversos estudos têm como objetivo central buscar compreender as possíveis diferenças entre modelos de treinamento aeróbio no desempenho físico. Em se tratando de modelo animal, Moreira L. et al. (2015) avaliaram possíveis diferenças entre modelos de treinamento aeróbio aquático, contínuo e acumulado, sendo o segundo caracterizado por três sessões fracionadas ao longo do dia separadas por 4 horas de intervalo entre elas. A intensidade dos exercícios começou com 50% da carga máxima de trabalho nas primeiras duas semanas, evoluindo em 10% a cada semana até a sexta semana, chegando a 80% da carga máxima nas últimas quatro semanas. Os resultados encontrados demonstraram que apenas o treinamento contínuo foi eficiente para aumento de desempenho dos animais após 10 semanas. Abreu et al. (2015) analisaram os efeitos de dois modelos de treinamento aeróbio, contínuo e intervalado, no desempenho de ratos Wistar. Os grupos realizaram treinamento em esteira rolante com intensidade de 60% da V_{max} identificada em teste de esforço prévio durante seis semanas, sendo uma sessão de 30 minutos para os animais do grupo contínuo, e três sessões de 10 minutos, separadas por 10 minutos de descanso para os animais do grupo

intervalado. Os resultados de desempenho avaliados pelo teste de esforço máximo foram semelhantes para os dois grupos avaliados. Faz-se necessário considerar a importância do tipo de atividade utilizada para o treinamento dos animais ao avaliar os índices de desempenho, pois os resultados destas variáveis podem sofrer dependência do ergômetro utilizado para o treinamento (MANCHADO et al., 2006). Vale ainda a ressalva de que os autores dos estudos acima citados buscaram equalizar os volumes de treinamento entre os grupos avaliados fossem contínuo, intervalado ou acumulado, estratégia totalmente diferente da proposta pelo presente estudo que propôs a comparação de modelos de treinamento com diferentes volumes, sendo estes bem menores para o grupo intervalado quando comparado ao contínuo.

A gordura epididimal dos animais dos grupos contínuo e intervalado foi 16% menor do que a do grupo sedentário, já a massa cardíaca não sofreu influência dos modelos de treinamento. Abreu et al. (2015) buscou comparar dois modelos distintos de treinamento contínuo e intervalado com volumes equalizados em ratas fêmeas Wistar, sendo o contínuo caracterizado por 30 minutos de treinamento aeróbio em esteira com intensidade relativa a 60% da V_{max} , e o intervalado sendo caracterizado por 3 blocos de 10 minutos de esforço a 60% da V_{max} intervalado por 10 minutos de descanso passivo entre eles. As intensidades eram reajustadas a cada duas semanas, também não foram encontradas diferenças significativas para o peso do coração. Zhao, Shi e Zheng (2019) buscaram avaliar os efeitos de diferentes modelos de treinamento com cargas equiparadas, mas com intervalos distintos na composição corporal de ratos Sprague Dawley. O protocolo teve duração de seis semanas, com todos os animais dos grupos de treinamento se exercitando cinco dias por semana, com intensidade de 25 m/min para todos os grupos de treinamento. Todos os animais exceto os do grupo controle foram induzidos à obesidade através de dietas com alto teor de gordura. Os grupos foram divididos em CS (sedentário com dieta controlada), HS (sedentário com dieta hiperlipídica) e HC (treinamento contínuo com dieta hiperlipídica) sendo realizados 60 minutos de esteira por dia, HLL (treinamento intervalado de baixa frequência com dieta hiperlipídica) sendo realizados 30 minutos de esteira, duas vezes ao dia com intervalos de seis horas entre as sessões e HSH (treinamento intervalado de alta frequência com dieta hiperlipídica), caracterizado por três sessões de 20 minutos de esteira com intervalos de 3 horas entre as sessões todos os dias. Os grupos treinados apresentaram diferença significativa na redução de gordura epididimal quando comparados aos grupos CS e HS, mas não apresentaram diferença significativa entre si. Os resultados corroboram os encontrados no presente estudo, no entanto os protocolos de treinamento aplicados por Zhao, Shi e Zheng (2019) se diferem do presente

estudo em números de sessões semanais, diárias e volumes de treinamento distintos. A redução da gordura peritoneal é de suma importância para a saúde vascular, pois colabora diretamente com o afastamento do risco de desenvolvimento de doenças cardiometabólicas e outras patologias (GRIGORAS, 2021).

Em se tratando de saúde cardiovascular, muitas são as variáveis a serem consideradas quando afirmamos que o treinamento foi capaz de apresentar uma melhora nos componentes desta complexa rede. O modelo de treinamento aeróbio é o que atraiu maior interesse dos pesquisadores em virtude do *shear stress* promovido pelo fluxo laminar do sangue durante todo o período de execução do esforço. D'Avila et al. (2008) buscaram compreender a diferença entre sessões agudas de treinamento aeróbio (com 5, 10 e 20 minutos de duração) e anaeróbio (3 minutos de duração) sobre a produção de NO em ratos Wistar. Os modelos de treinamento com sessões de duração maior do que 10 minutos demonstraram ser mais eficientes na produção de NO do que os modelos de 5 e 3 minutos. A hipótese apresentada foi a de que os diferentes tempos de estímulo, através do aumento fluxo laminar, no endotélio dos animais possam ter sido preponderantes para tal diferença. Semelhantes adaptações na expressão de eNOS foram encontradas em treinamentos aeróbios contínuos e intervalados após oito semanas, e expressão reduzida desta enzima em treinamentos de força, pelo mesmo período, foram observadas em ratos Sprague-Dawley, concluindo que ambos os modelos de treinamento aeróbio foram eficientes para combater a rigidez arterial (HASEGAWA et al., 2018).

Os protocolos de treinamento aeróbio contínuos ou intervalados de alta intensidade também se mostraram eficientes para induzir vasodilatação endotélio dependente em animais com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, sendo que tal patologia está diretamente associada a disfunção endotelial (SCHMEDERER et al., 2018). Os exercícios aeróbios demonstraram ser eficientes na melhora da função cardíaca de ratos Sprague-Dawley saudáveis, com destaque para a remodelação ventricular hipertrófica promovida pelo HIIT (High Intensity Interval Training), considerando que tal modelo de treinamento foi mais eficiente no aumento da densidade dos capilares sanguíneos após 13 semanas de treinamento (VERBOVEN et al., 2019). Tais resultados, vão de encontro com os dados encontrados no presente estudo, acreditamos que o grupo TRAI tenha apresentado melhor resultado em resposta à acetilcolina em virtude da maior pressão sanguínea exercida sobre o endotélio por conta dos esforços intermitentes, de maior intensidade do que o proposto para o TRAC, pois a liberação de NO pelo endotélio vascular é diretamente dependente da pressão mecânica

exercida sobre o vaso sanguíneo (CHISTIAKOV; OREKHOV; BOBRY SHEV, 2017; CHIEN, 2008).

Dentre as comparações supracitadas com o modelo de treinamento proposto pelo presente estudo, podemos perceber que grande parte destas investigações buscou analisar a eficiência de modelos de treinamento aeróbio intervalado frente ao contínuo, com volumes equalizados, períodos prolongados e intensidades, na grande maioria das vezes, supra limiares para os métodos intervalados.

O desenho experimental utilizado neste estudo buscou investigar se os modelos de treinamento com volumes distintos e intensidades semelhantes, por um curto período de intervenção (5 semanas), seriam suficientes para promover adaptações fisiológicas importantes para a saúde vascular. Este tipo de investigação tem relevância se considerarmos a importância da pesquisa translacional, ou seja, a demonstração de que o exercício de moderada intensidade realizado por método intervalado, com um volume de exigência três vezes menor do que o método contínuo, foi capaz de aprimorar não só a capacidade aeróbia, mas também a resposta endotélio-dependente, dois fatores que potencialmente contribuem para a prevenção de doença cardiovascular. Isso é importante, pois, este método de treinamento pode ser um fator facilitador de adesão ao exercício para indivíduos sedentários. Estudos demonstram que as pessoas tem maior preferência pelo método intervalado de treinamento por razões como menor monotonia, melhor aproveitamento do tempo e maior afinidade com o modelo proposto (STORK; GIBALA; MARTIN GINIS, 2018; STORK et al., 2017). Outro aspecto interessante a se considerar é que apesar dos modelos intervalados de alta intensidade produzirem impactos fisiológicos positivos à saúde cardiovascular (BATACAN et al., 2017), mas nem sempre proporcionam aos seus participantes o sentimento de prazer ao realizar a atividade, quanto maior a exigência de intensidade do exercício, menor a satisfação em realizá-la (GUIMARÃES, ALMEIDA e MARESANA, 2018), evidenciando assim também a importância dos resultados aqui apresentados no processo de facilitação da adesão a um programa de exercícios para indivíduos sedentários.

7. CONCLUSÃO

Os protocolos de treinamento aeróbio propostos por este estudo apresentaram respostas benéficas para o desempenho físico e composição corporal. O relaxamento endotélio-dependente foi significativamente aprimorado em animais do grupo submetido ao treinamento intervalado de moderada intensidade. Assim, podemos considerar que o modelo de treinamento intervalado utilizado foi eficaz e, principalmente, eficiente para promover tais alterações. Os resultados observados trazem um novo paradigma acerca da prescrição de treinamento aeróbio cujo objetivo seja a melhora da função vascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, Ewerton S., ALVES, Juliana O. *et al.* Performance física e hipertrofia ventricular relacionada ao treinamento aeróbico contínuo e intervalado em ratos. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**. v.9, n.53, p.269-276, 2015.

AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY. **APS Resource Book**. Disponível em: <https://www.physiology.org/docs/default-source/science-policy/animalresearch/resource-book-for-the-design-of-animal-exercise-protocols.pdf?sfvrsn=43d9355b_12>. Acesso em: 14 de maio de 2021.

ANGADI, Siddharta S. *et al.* High-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. **Journal Applied of Physiology**, v.119, n. 4, p.753-758.

ASHOR, Ammar W. *et al.* Exercise Modalities and Endothelial Function: A Systematic Review and Dose–Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Sports Medicine**, v. 45, n. 2, p. 279–296, 2015.

BANERJEE, Alok K. *et al.* Oxidant, antioxidant and physical exercise. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 253, n. 1–2, p. 307–312, 2003.

BARBOSA, Kiriaque Barra Ferreira *et al.* Estresse oxidativo: Conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutricao**, v. 23, n. 4, p. 629–643, 2010.

BATACAN, Romeo B. *et al.* Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. **British Journal of Sports Medicine**, v. 51, n. 6, p. 494–503, 2017.

BORON, Walter F., BOULPAEP, Emile L. **Fisiologia Médica**. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

BRASIL, Secretaria do Esportes. **Diagnóstico Nacional do Esporte**. Disponível em: <<http://arquivo.esporte.gov.br/diesporte/>> Acesso em: 14 de Maio de 2021.

BRASIL, Ministério da saúde. Três em cada cem mortes no país podem ter influência do sedentarismo. Governo Federal - Governo do Brasil, 2019. Disponível em: <<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2019/04/tres-em-cada-cem-mortes-no-pais-podem-ter-influencia-do-sedentarismo>> Acesso em: 14/05/2021

BULL, Fiona C. *et al.* World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. **British Journal of Sports Medicine**, v. 54, n. 24, p. 1451–1462, 2020.

CARTER, Howard H. *et al.* Evidence for shear stress-mediated dilation of the internal carotid artery in humans. **Hypertension**, v. 68, n. 5, p. 1217–1224, 2016.

CHAGAS, Antônio C.P. **Endotélio: Doenças cardiovasculares**. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p.1-16.

CHIEN, Shu. Effects of disturbed flow on endothelial cells. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 36, n. 4, p. 554–562, 2008.

CHISTIYAKOV, D. A.; OREKHOV, A. N.; BOBRYSHCHEV, Y. V. Effects of shear stress on endothelial cells: go with the flow. **Acta Physiologica**, v. 219, n. 2, p. 382–408, 2017.

da LUZ, Protásio L., LAURINDO, Francisco R.M., CHAGAS, Antônio C.P. **Endotélio: Doenças cardiovasculares**. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

DAS, Emon K. *et al.* Regular aerobic, resistance, and cross-training exercise prevents reduced vascular function following a high sugar or high fat mixed meal in young healthy adults. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. MAR, p. 1–13, 2018.

D'AVILA, Vanessa G. de F. C. *et al.* Avaliação da produção de óxido nítrico em ratos, submetidos aos exercício aeróbico e anaeróbico. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v.44, n.4. p.755-761, 2008.

DE SOUSA, Caio Victor *et al.* The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Medicine**, v. 47, n. 2, p. 277–293, 2017.

de CARVALHO, Ricardo, VIEIRA, Marcelo L.C., ROMANO, Ângela, KOPEL, Liliane, LAGE, Silvia G. Exercício resisitido na avaliação da disfunção endotelial na insuficiência cardíaca. **Arquivos brasileiros de cardiologia**. v.86, n.6, p. 459-465, 2006.

DE SOUZA JUNIOR, Tácito Pessoa *et al.* Óxido nítrico e exercício: Uma revisão. **Revista da Educacao Fisica**, v. 23, n. 3, p. 469–481, 2013.

do NASCIMENTO, Carlos A., PATRIARCA, Giuliana, HEIMANN, Joel C. In: da LUZ, Protásio L., LAURINDO, Francisco R.M. **Endotélio: Doenças cardiovasculares**. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p. 1-16.

DONE, Aaron J.; TRAUSTADÓTTIR, Tinna. Nrf2 mediates redox adaptations to exercise. **Redox Biology**, v. 10, n. September, p. 191–199, 2016.

DREXLER, H. et al. Flow-dependent coronary artery dilatation in humans. **Circulation**, v. 80, n. 3, p. 466–474, 1989.

FATHI, Rozita *et al.* Exercise protects against ethanol-induced damage in rat heart and liver through the inhibition of apoptosis and activation of Nrf2/Keap-1/HO-1 pathway. **Life Sciences**, v. 256, n. June, p. 117958, 2020.

FERREIRA, Marcos Santos; CASTIEL, Luis David; CARDOSO, Maria Helena Cabral de Almeida. Sedentarismo mata? Estudo dos comentários de leitores de um jornal brasileiro on-line. **Saude e Sociedade**, v. 26, n. 1, p. 15–28, 2017.

FOSS, Merle L., KETEVIAN, Steven J. **Bases fisiológicas do exercício e do esporte**. 6^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

FURCHGOTT, Robert F., ZAWADZKI, John V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v. 288, p. 373-376, 1980.

GARCIA, Nadia F. **Efeito do treinamento físico na reatividade vascular da artéria ilíaca em camundongos LDLR^{-/-}**. 2016. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Motricidade) – Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, 2016.

GIRIBELA, Cassiana R.G., GENGO, Rita, HONG Valéria, COLOMBO-CONSOLIM, Fernanda M. Função e disfunção endotelial: da fisiopatologia às perspectivas de uso em pesquisa e na prática clínica. **Revista Brasileira de Hipertensão**. vol. 18, n.1, p. 27-32, 2011.

GIMBRONE, Michael A.; GARCÍA-CARDEÑA, Guillermo. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. **Circulation Research**, [s. l.], v. 118, n. 4, p. 620–636, 2016.

GREEN, Daniel J. Exercise training as vascular medicine: Direct impacts on the vasculature in humans. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 37, n. 4, p. 196–202, 2009.

GREEN, Daniel J. *et al.* Vascular adaptation to exercise in humans: Role of hemodynamic stimuli. **Physiological Reviews**, v. 97, n. 2, p. 495–528, 2017.

GREEN, Daniel J.; SMITH, Kurt J. Effects of exercise on vascular function, structure, and health in humans. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 8, n. 4, p. 1–16, 2018.

GOMES-NETO, Mansueto *et al.* High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Preventive Cardiology**, v.24, n.16, p.1696-1707, 2017 .

GRIGORAŞ, Adriana *et al.* Perirenal Adipose Tissue—Current Knowledge and Future Opportunities. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 6, p. 1-12, 2021.

GUIMARÃES, Vitor F., de ALMEIDA, Paulo H.P., MARESANA, Ruan F. Aspectos fisiológicos, afetivos e perceptuais de protocolos adaptados para um programa de HIIT com mulheres. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**. v.12, n.75, p. 463-470, 2018.

HALL, John E. **Guyton & Hall – Tratado de fisiologia médica**. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

HANDY, Diane E.; LOSCALZO, Joseph. Redox regulation of mitochondrial function. **Antioxidants and Redox Signaling**, v. 16, n. 11, p. 1323–1367, 2012.

HASEGAWA, Natsuki *et al.* Effects of Different Exercise Modes on Arterial Stiffness and Nitric Oxide Synthesis. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 50, n. 6, p. 1177–1185, 2018.

HOHL, Rodrigo *et al.* Development and characterization of an overtraining animal model. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, [s. l.], v. 41, n. 5, p. 1155–1163, 2009.

HOLLANDER, J. *et al.* Superoxide dismutase gene expression is activated by a single bout of exercise in rat skeletal muscle. **Pflugers Archiv European Journal of Physiology**, v. 442, n. 3, p. 426–434, 2001.

HSIEH, Hsyue Jen *et al.* Shear-induced endothelial mechanotransduction: The interplay

between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications. **Journal of Biomedical Science**, v. 21, n. 1, p. 1–15, 2014.

HYBERTSON, Brooks M. *et al.* Oxidative stress in health and disease: The therapeutic potential of Nrf2 activation. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 32, n. 4–6, p. 234–246, 2011.

ITOH, Ken *et al.* Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain. **Genes and Development**, v. 13, n. 1, p. 76–86, 1999.

Ji, Li Li. Linearization , Optimization , Protection Page inserted by evaluation version Exercise-induced Modulation of. **Annals New York Academy Of Science**, v. 959, p. 82–92, 2002.

KOEPPEN, Bruce M., STANTON, Bruce A. **Berne e Levy Fisiologia**. 6^a ed. São Paulo: Elsevier HS – Education, 2009.

KUIPERS, H. *et al.* Variability of aerobic performance in the laboratory and its physiologic correlates. **International Journal of Sports Medicine**, v. 6, n. 4, p. 197–201, 1985.

LAMBERTUCCI, Rafael H. *et al.* Effects of aerobic exercise training on antioxidant enzyme activities and mRNA levels in soleus muscle from young and aged rats. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 128, n. 3, p. 267–275, 2007.

LAUGHLIN, M. Harold; NEWCOMER, Sean C.; BENDER, Shawn B. Importance of hemodynamic forces as signals for exercise-induced changes in endothelial cell phenotype. **Journal of Applied Physiology**, v. 104, n. 3, p. 588–600, 2008.

LI, Yibing *et al.* Dilated cardiomyopathy and neonatal lethality in mutant mice lacking manganese superoxide dismutase. **Nature Genetics**, v. 11, n. 4, p. 376–381, 1995.

MANCHADO, Fúlvia De Barros *et al.* Máxima fase estável de lactato é ergômetro-dependente em modelo experimental utilizando ratos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 12, n. 5, p. 259–262, 2006.

MANDSAGER, Kyle *et al.* Association of Cardiorespiratory Fitness With Long-term Mortality Among Adults Undergoing Exercise Treadmill Testing. **JAMA network open**, v.

1, n. 6, p. e183605, 2018.

McARDLE, William. D., KATCH, Frank I., KATCH, Victor L. **Fisiologia do exercício, nutrição, energia e desempenho humano**. 8ª ed. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

MCLLENACHAN, J. M. *et al.* Loss of flow-mediated endothelium-dependent dilation occurs early in the development of atherosclerosis. **Circulation**, v. 84, n. 3, p. 1273–1278, 1991.

MCCUE, Shannon *et al.* Shear stress regulates forward and reverse planar cell polarity of vascular endothelium in vivo and in vitro. **Circulation Research**, v. 98, n. 7, p. 939–946, 2006.

MENDES, Bruno F, **Treinamento intervalado de alta intensidade tradicional versus acumulado em ratos Wistar: efeitos do treinamento e destreinamento sobre fatores de risco para o diabetes tipo II**. 2018. 112 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, 2018.

MONCADA, S.; HIGGS, E. A. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. **British Journal of Pharmacology**, v. 147, n. suppl. 1, p. 193–201, 2006.

MORA, Samia, COOK, Nancy, BURING, Julie E., RIDKER, Paul M., LEE, I-Min. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. **Circulation: National institute of health**. v.116, n.19, p. 2110-2118, 2007.

MOREIRA, Catarina. Tecido muscular. **Revista de Ciência Elementar**, v. 3, n. 1, p. 1–5, 2015.

MOREIRA, Lazaro Lopes et al. Treinamento aeróbio contínuo versus treinamento acumulado, uma comparação de seus efeitos e desempenho em modelo animal. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, v.9, n.56, p. 605-616, 2015.

NEGRÃO, Carlos E., SANTOS, Amilton da C., ALVES, Maria J. de N.N. In: da LUZ, Protásio L., LAURINDO, Francisco R.M., CHAGAS, Antônio C.P. **Endotélio: Doenças cardiovasculares**. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p.161-171.

NIES, Andreas M. In: MOOREN, Frank C., VÖLKER, Klaus **Fisiologia do Exercício Molecular e Celular**. São Paulo: Santos Editora, 2012. p. 179-198.

NYSTORIAK, Matthew A.; BHATNAGAR, Aruni. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 5, n. 9, p. 1–11, 2018.

PAGAN, Luana Urbano; GOMES, Mariana Janini; OKOSHI, Marina Politi. Endothelial function and physical exercise. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n. 4, p. 540–541, 2018.

REINHART-KING, Cynthia A.; FUJIWARA, Keigi; BERK, Bradford C. Chapter 2 Physiologic Stress-Mediated Signaling in the Endothelium. **Methods in Enzymology**, v. 443, n. 08, p. 25–44, 2008.

ROBINSON, Austin T. *et al.* Short-term regular aerobic exercise reduces oxidative stress produced by acute in the adipose microvasculature. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 312, n. 5, p. H896–H906, 2017.

SCHMEDERER, Zelia *et al.* Endothelial function is disturbed in a hypertensive diabetic animal model of HFpEF: Moderate continuous vs. high intensity interval training. **International Journal of Cardiology**, v. 15, n. 273, p. 147–154, 2018.

SEILER, Stephen. What is the best practice for training intensity and duration distribution in endurance athletes? **International Journal of Sports Physiology and Performance**, v.5, n3, p. 276-291, 2010.

STORK, Matthew J. *et al.* A scoping review of the psychological responses to interval exercise: is interval exercise a viable alternative to traditional exercise? **Health Psychology Review**, v. 11, n. 4, p. 324–344, 2017.

STORK, Matthew J.; GIBALA, Martin J.; MARTIN GINIS, Kathleen A. Psychological and Behavioral Responses to Interval and Continuous Exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.50, n.10, p-2110-2121, 2018.

STRIJDON, Hans, CHAMANE, Nontuthuko, LOCHNER, Amanda. Nitric oxide in the cardiovascular system: a simple molecule with complex actions. **Cardiovascular Journal of Africa**, v.20, n.5, p. 303-310, 2009.

TELESI, Marina, MACHADO, Fabiana A. A influência do exercício físico e dos sistemas antioxidantes na formação de radicais livres no organismo humano. **Revista de Saúde e Biologia**, v.3, n.1, p. 40-44, 2008.

TEBAY L.E. et al. Pathways Through Which It Attenuates Degenerative Disease. **Free Radic Biol Med**, v. 88, n. Pt B, p. 108–146, 2016.

THOMA, Richard. **Untersuchungen über die Histogenese und Histomechanik des Gefässsystems**, Harvard University: Enke, 1893.

UMPIERRE, Daniel; STEIN, Ricardo. Efeitos hemodinâmicos e vasculares do treinamento resistido: Implicações na doença cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, n. 4, p. 256–262, 2007.

VAN ROSSUM J., Van Den BRINK F. Cumulative dose-response curves. I. Introduction to the technique. **Arch Int Pharmacodyn Ther**. v.1, n.143, p.240-246, 1963

VANHOUTTE, Paul. M. SHIMOKAWA Hiroaki, FELETOU Michel, TANG, Eva H.C. Endothelial dysfunction and vascular disease. **Acta Physiologica**, v. 196, n. 2, p. 193–222, 2009.

VANHOUTTE, Paul. M. SHIMOKAWA Hiroaki, FELETOU Michel, TANG, Eva H.C. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update. **Acta Physiologica**, v. 219, n. 1, p. 22–96, 2017.

VARGAS-MENDOZA, Nancy *et al.* Antioxidant and adaptative response mediated by Nrf2 during physical exercise. **Antioxidants**, v. 8, n. 6, 2019.

VERBOVEN, Maxim *et al.* High intensity training improves cardiac function in healthy rats. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–8, 2019.

VÖLKER, Klaus. In: MOOREN, Frank C., VÖLKER, Klaus **Fisiologia do Exercício Molecular e Celular**. São Paulo: Santos Editora, 2012. p. 253-262.

WANG, Ping *et al.* Acute exercise stress promotes Ref1/Nrf2 signalling and increases mitochondrial antioxidant activity in skeletal muscle. **Experimental Physiology**, v. 101, n. 3, p. 410–420, 2016.

WALTHER, Claudia; GIELEN, Stephan; HAMBRECHT, Rainer. The effect of exercise training on endothelial function in cardiovascular disease in humans. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 32, n. 4, p. 129–134, 2004.

WEBB, R. Clinton. Smooth muscle contraction and relaxation. **American Journal of Physiology - Advances in Physiology Education**, v. 27, n. 1–4, p. 201–206, 2003.

WISLØFF, Ulrik *et al.* Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. **Circulation**, v. 115, n.24, p. 3086-3094.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Noncommunicable diseases country profiles 2018, 2018. Disponível em <<https://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en/>> Acesso em: 14 de maio de 2021

XIE, Wei; PARKER, Janet L.; HEAPS, Cristine L. Effect of exercise training on nitric oxide and superoxide/H₂O₂ signaling pathways in collateral-dependent porcine coronary arterioles. **Journal of Applied Physiology**, v. 112, n. 9, p. 1546–1555, 2012.

YAN, Zhen; SPAULDING, Hannah R. Extracellular superoxide dismutase, a molecular transducer of health benefits of exercise. **Redox Biology**, [s. l.], v. 32, n. February, p. 101508, 2020.

YUN, Anthony J. *et al.* Adventitial dysfunction: An evolutionary model for understanding atherosclerosis. **Medical Hypotheses**, v. 65, n. 5, p. 962–965, 2005.

ZANESCO, Angelina, De MORAES, Camila. Sistema Cardiovascular. In: ZANESCO, Angelina, PUGA, Guilherme: **Doenças cardiometabólicas e exercícios físicos**. Rio de Janeiro: Revinter, 2013. p.1-8.

ZHANG, Ji; FRIEDMAN, Morton H. Adaptive response of vascular endothelial cells to an acute increase in shear stress frequency. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 305, n. 6, p. 894–903, 2013.

ZHANG, Hao *et al.* Aerobic exercise improves endothelial function and serum adiponectin levels in obese adolescents independent of body weight loss. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 3–10, 2017.

ZHAO, Shu-Qiang, SHI, Hong-Ju, ZHENG, Ning-Ning. Effects of different intensity interval exercise of 6 weeks on body composition of obese rats. **Chinese Journal Applied of Physiology**, v.4, n.35, 2019, p.326-330.

ZHOU, Jing; LI, Yi Shuan; CHIEN, Shu. Shear stress-initiated signaling and its regulation of endothelial function. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 34, n. 10, p. 2191–2198, 2014.