

RHÚBIA RODRIGUES SENRA MICHEL

**EFEITOS DE UMA SESSÃO DE EXERCÍCIO AERÓBICO OU DE FORÇA MUSCULAR NOS NÍVEIS CIRCULANTES DE ANGIOTENSINA I, ANGIOTENSINA II E ANGIOTENSINA 1-7 EM ADULTOS E IDOSOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Belo Horizonte - MG

2021

RHÚBIA RODRIGUES SENRA MICHEL

**EFEITOS DE UMA SESSÃO DE EXERCÍCIO AERÓBICO OU DE FORÇA MUSCULAR NOS NÍVEIS CIRCULANTES DE ANGIOTENSINA-2 E ANGIOTENSINA 1-7 EM PESSOAS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Educação Física da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Educação Física.

Orientador: M.e João Gabriel da Silveira Rodrigues

Coorientador: Pedro Henrique Madureira Ogando

Belo Horizonte - MG  
2021

## RESUMO

**Introdução:** O sistema renina-angiotensina possui duas alças, a (1) clássica formado pela enzima conversora de angiotensina (ECA), receptor de angiotensina II (Ang II) e angiotensina tipo 1 (AT1), que está associado a vasoconstrição, proliferação celular, hipertrofia de órgãos, retenção de sódio e liberação de aldosterona e (2) a contrarregulatória ou vasodilatadora compreendendo a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), angiotensina-(1-7) [Ang- (1-7)] e receptor Mas, que está envolvido na vasodilatação, antiproliferativa, anti-hipertrófica, cardioprotetora e renoprotetora ações. Alterações fisiológicas ou sua manipulação terapêutica parecem induzir importantes adaptações fisiológicas. Entretanto, os efeitos do exercício físico em marcadores circulantes desse sistema ainda são putativos. **Objetivo:** Comparar os efeitos da prática de exercício físico nos níveis de Angiotensina I, Angiotensina II e Angiotensina (1-7) em adultos e idosos diabetes mellitus tipo 2 (DM2). **Métodos:** Participaram da amostra 11 sujeitos com DM2 ( $63,7 \pm 7,1$  anos). Realizou-se duas sessões experimentais, exercício aeróbico (AER, caminhada na esteira com velocidade entre 90-95% do teste de caminhada de 6 minutos (TC6MWT)) e exercício de força muscular (RES, 3x10 reps, em 8 exercícios à 70% de 10-RM). Antes e imediatamente após cada sessão coletou-se amostras sanguíneas. As médias foram comparados pela ANOVA *two-way*. **Resultados:** AER e RES não apresentaram diferenças significativas para nenhuma das variáveis analisadas. Entretanto, foi observado que os níveis de Angiotensina I reduziram após a sessão de exercício ( $F = 7.93, p < 0.01$ ), embora os níveis de Angiotensina II e Angiotensina (1-7) não tenham apresentado alterações significativas. Além disso, a razão Ang II/Ang(1-7) ( $F = 7.7, p < 0.02$ ) aumentou após a sessão de exercício. **Conclusão:** Portanto, uma sessão de exercício aeróbico e de força muscular parecem modular de forma semelhante os níveis sanguíneos de Angiotensina I, Angiotensina II e Angiotensina (1-7) em adultos e idosos com DM2.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus tipo 2; Exercício Aeróbica, Exercício de Força Muscular; Sistema Renina-Angiotensina.

## INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) é um distúrbio metabólico que afeta várias funções orgânicas envolvidas na sinalização da insulina (DONATH; SHOELSON, 2011), gerando duas características chaves: a resistência à insulina e a redução da secreção da insulina, resultando em um estado hiperglicêmico proveniente da menor capacidade de absorção periférica de glicose (REAVEN, 1988). A hiperglicemia no DM2 (VAN DIJK *et al.*, 2012) está diretamente relacionada com complicações vasculares que, por sua vez, são um fator chave para a mortalidade nesses indivíduos (CERIELLO, 2005). O DM2 também é assumido como uma doença inflamatória, em que há a presença de um estado de inflamação de baixo grau composto por elevações das concentrações circulantes de diversos marcadores pró-inflamatórios e reduções de outros marcadores anti-inflamatórios (DONATH; SHOELSON, 2011; YIMAGOU *et al.*, 2013).

Esta inflamação crônica de baixo grau está presente no DM2 (DONATH; SHOELSON, 2011) e recentemente, tem sido considerada o denominador comum entre DM2, síndrome metabólica, disfunção endotelial e doenças cardiovasculares (DCV). Comparado à população não diabética, pessoas com DM2 possuem risco cerca de 4 vezes maior de apresentar doença cardiovascular (REAVEN GM, 1988). As doenças cardiovasculares e até mesmo a mortalidade cardiovascular é inversamente relacionada à aptidão cardiorrespiratória (WEI M *et al.*, 1999) de pessoas com DM2. Um sistema que parece ser responsável por parte das disfunções cardiovasculares e distúrbios metabólicos é o Sistema renina angiotensina (SRA), sendo que o eixo ECA/AngII/AT1 tem sido fortemente associado com disfunções cardiovasculares e distúrbios metabólicos (FERREIRA *et al.*, 2012).

O SRA possui duas vias de regulação, a via clássica (pró-inflamatória) e a via contrarregulatória (anti-inflamatória) como é possível observar na figura ilustrativa abaixo (Figura 1). A via clássica, formada pela enzima de conversão da angiotensina (ECA), a angiotensina II (Ang II) e o receptor de angiotensina tipo 1 (AT1). Na qual, começa pela liberação de angiotensinogênio do fígado,

que é clivado por renina, resultando em angiotensina I (Ang I). Depois, o Ang I é convertido em Ang II pela ECA. No entanto, outras enzimas estão envolvidas neste processo também. Os efeitos fisiológicos do Ang II são mediados principalmente através do receptor de membrana plasmática AT1 e, menos significativamente, pelo receptor de angiotensina tipo 2 (AT2) (IWAI, N *et al.*, 1992). A ativação do receptor AT1 estimula a vasoconstrição, a hipertrofia e hiperplasia das células vasculares, a retenção de sódio, a geração de espécies reativas de oxigênio e a indução de processos inflamatórios, trombóticos e fibróticos (HORIUCHI, M *et al.*, 1992). Pelo olhar fisiológico, o receptor AT2 antagoniza principalmente ações mediadas por AT1, inibindo o crescimento celular e induzindo a apoptose e a vasodilatação. Com isso, os efeitos cardiovasculares do receptor AT2 parecem ser opostos aos do receptor AT1 (SIMÕES E SILVA, AC *et al.*, 2012; IWAI, N *et al.*, 1992). Já a via contra regulatória, por sua vez, compreende o homólogo enzimático da ECA, a ECA2 (DONOGHUE, M. *et al.*, 2000; TIPNIS, SR. *et al.*, 2000), a angiotensina 1-7 [Ang-(1-7)] e o seu receptor acoplado à proteína G, o receptor Mas (SANTOS, RA *et al.*, 2003). Onde a Ang II é clivada por ECA2 para formar Ang (1-7) que atua através do receptor Mas. A ligação de Ang (1-7) com o receptor Mas desencadeia ações anti-inflamatórias, antifibróticas e antiproliferativas (SIMÕES E SILVA, AC *et al.*, 2013; SIMÕES E SILVA, AC *et al.*, 2016).

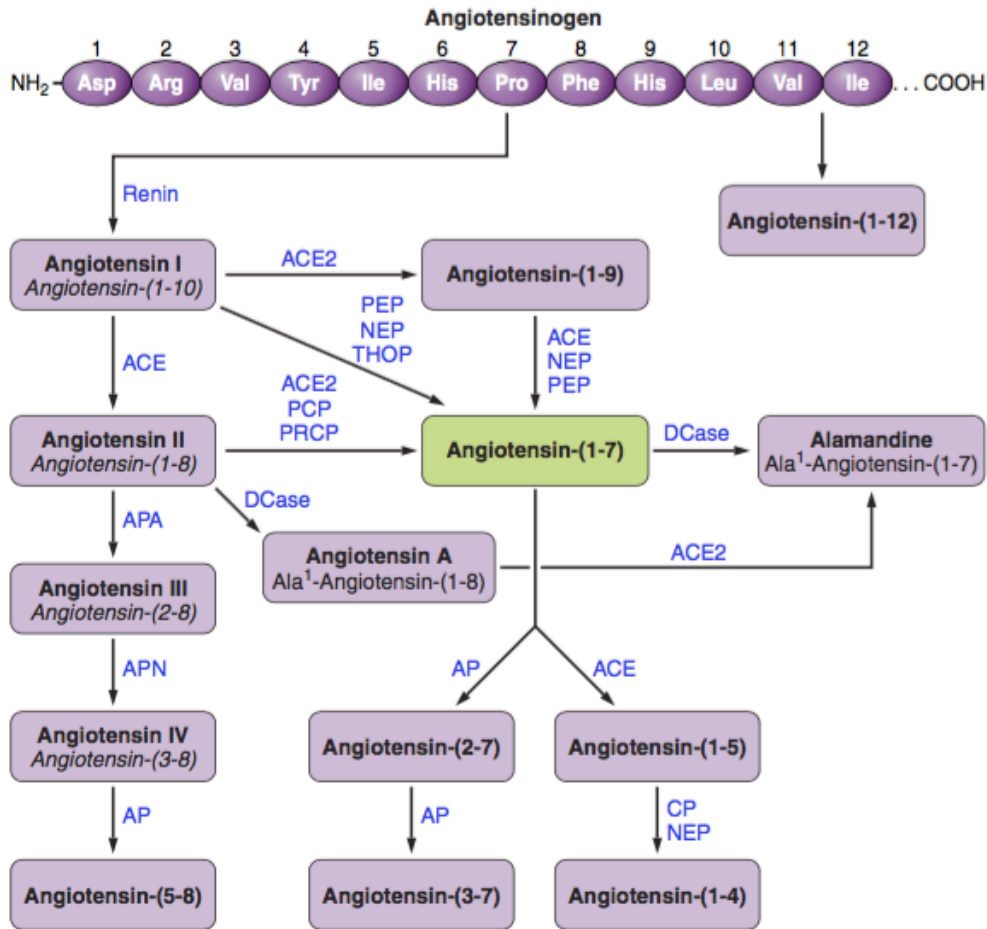


Figura 1: Sistema Renina Angiotensina extraída de SANTOS *et al.* (2018)

O Sistema Renina Angiotensina (SRA), possui relevância fundamental no controle da hipertensão, estando envolvido, também, no desenvolvimento de doenças cardiovasculares (GOOSSENS GH *et al.*, 2003; ENGELI *et al.*, 2000). Além disso, o SRA tem sido ligado a múltiplas linhas de evidência sugerem que sua hiperativação é relacionada ao desenvolvimento do DM2 (GOOSSENS GH *et al.*, 2003; HENRIKSEN EJ, 2007; OLIVARES-REYES *et al.*, 2009). O bloqueio do SRA, utilizando bloqueadores de receptores de angiotensina (Ang) II tipo 1 ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), reduziu a incidência da diabetes tipo 2 de novo início em 22% nas populações de alto risco. Esses efeitos benéficos do bloqueio SRA na prevenção do DM2 foram explicados tanto pela melhoria da sensibilidade à insulina como pela secreção de insulina (GOOSSENS GH *et al.*, 2003; HENRIKSEN EJ, 2007; LEUNG PS, 2007).

Por outro lado, quando SRA é ativado em condições de exercício físico, o processo de redução pressórica parece ser estimulado pelo eixo ECA2/Ang1-7/Mas e inibido pelo eixo ECA/AngII/AT1 em roedores saudáveis (FERREIRA *et al.*, 2012). No qual a ação do AT2 estimula a vasodilatação devido ao aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico no endotélio concomitantemente ao aumento da expressão de Ang1-7 no tecido cardíaco de roedores hipertensos (COSTA *et al.*, 2010; IWAI; HORIUCHI, 2009). Além de promover a redução do perfil inflamatório presente, principalmente no processo hipertensivo, proporcionando um papel cardioprotetor (SANTOS A.B *et al.*, 2015). A ANG-(1-7) está relacionada como a redução da fibrose e inflamação pulmonar e também da hipertensão arterial pulmonar (SANTOS *et al.*, 2018). De modo interessante, parece que o SRA também desempenha uma modulação importante da expressão genética e das respostas fisiológicas induzidas pelo exercício físico (MOTTA-SANTOS, 2015), tendo sido observada “*downregulation*” de marcadores do eixo pró-inflamatório e “*upregulation*” dos marcadores do eixo anti-inflamatório (SANTOS *et al.*, 2018). Apesar disso, um trabalho clássico sugere que é possível que esse efeito anti-inflamatório do exercício em alguns marcadores dependa do tipo da modalidade praticada por pessoas com DM2 (BALDUCCI *et al.*, 2010).

Os treinamentos mais prescritos para este público são o treinamento aeróbico, usualmente recomendado com fins de reduzir a massa gorda e melhorar a aptidão cardiorrespiratória, e o treinamento de força muscular, recomendado por conta de seus efeitos funcionais. Distintas vias metabólicas são estimuladas no exercício aeróbico e de força muscular (SYLOW *et al.*, 2017) que, por sua vez, também parecem induzir diferentes alterações no sistema cardiovascular, como por exemplo a melhoria da pressão arterial sistólica (PAS), colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL) (PAN *et al.*, 2018). Portanto, é possível que o somatório de sessões de treinamento aeróbico e de força muscular, por conta de suas diferentes características e demandas mecânicas que suscitariam ajustes fisiológicos específicos, induzam uma distinta regulação de alguns biomarcadores sanguíneos que justifiquem os diferentes efeitos crônicos destas diferentes estruturas de treinamento.

Com relação ao exercício físico agudo, sabe-se que uma única sessão de exercício físico parece modular alguns marcadores do SRA na urina. Magalhães *et al.* (2020) compararam duas sessões distintas de exercício físico aeróbico, o exercício contínuo de intensidade moderada (MICE), no qual se baseia em exercícios físicos contínuos de moderada intensidade e média/longa duração e o treinamento intermitente de alta intensidade (HIIT), no qual é caracterizado por exercícios físicos intermitentes de alta intensidade e curta duração (MAGALHAES, D.M *et al.*, 2018). Foi observado que o MICE favoreceu a ativação do eixo contrarregulatório em indivíduos saudáveis, quando comparado ao HIIT. Este resultado sugere que diferentes parâmetros envolvidos na prescrição do exercício físico possam induzir distintas modulações em algumas proteínas do eixo SRA. Entretanto, ao melhor do nosso conhecimento, tanto as respostas de uma única sessão de exercício físico nas concentrações de peptídeos do SRA em pessoas com DM2 bem como a influência de distintas sessões de treinamento nas concentrações de peptídeos do SRA permanecem desconhecidas.

Portanto, o presente estudo compara os efeitos de uma única sessão de exercício físico aeróbico ou de força muscular nos níveis de Angiotensina I, Angiotensina II e Angiotensina (1-7) e da relação entre Angiotensina II e Angiotensina (1-7) em pessoas com DM2. Pressupondo que a prática de exercício físico possa causar uma modulação aguda no SRA, os achados deste estudo poderão contribuir com a compreensão atual dos efeitos do exercício físico sobre o SRA.

## **MÉTODOS**

### *Cuidados éticos*

O protocolo de estudo seguiu a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética na Investigação da Universidade Federal de Minas Gerais/Brasil (no. 2.067.044/66804817.8.0000.5149). Além disso, este estudo piloto foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (protocolo nº RBR86hfz5) que tinha como principal objetivo analisar os efeitos do exercício físico nas funções cognitivas, nos marcadores plasmáticos circulantes e na capacidade



funcional dos sujeitos do DM2. Após terem sido elucidados sobre os riscos e benefícios dos procedimentos de investigação, os participantes assinaram um formulário de consentimento para participar no estudo.

### *Características da amostra*

Onze sujeitos fisicamente ativos (9 mulheres/ 2 homens) com diagnóstico DM2 confirmado de acordo com os critérios da Associação Americana de Diabetes (AD ASSOCIATION et al., 2018) participaram deste estudo (tabela 1). Os participantes tinham  $63,7 \pm 7,1$  anos,  $11,1 \pm 7,5$  do diagnóstico DM2, e  $7,8 \pm 3,9$  anos de escolaridade. Os participantes satisfizeram alguns critérios: (1) ter mais de 55 e menos de 80 anos de idade, (2) ter até 2 anos de diagnóstico DM2, (3) ter autonomia funcional para se locomover sozinho ao local do treinamento, (4) estar envolvido em treinamento de exercício físico por pelo menos um mês antes da participação no estudo e (5) ter visão e audição normal ou corrigida. Foram excluídos do estudo que possuíssem limitações musculoesqueléticas que inviabilizassem a realização do protocolo de exercícios físicos do estudo.

Tabela 1: Características metabólicas, cognitivas, e funcionais da amostra

<b>Parâmetros</b>	<b>Média <math>\pm</math> DP</b>	<b>Min-Máx.</b>
MC (kg)	$76.3 \pm 13.3$	64.6 – 105.6
Altura (cm)	$159 \pm 10$	147 – 178
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$30.6 \pm 3.9$	25.6 – 35.9
CC (cm)	$97.9 \pm 9.4$	92 – 118
GJ (mg/dl)	$138 \pm 65$	87 – 278
HOMA (U.A)	$2.3 \pm 2.1$	1.97 – 9.5
CT (mg/dl)	$166 \pm 26$	134 – 215
TG (mg/dl)	$214 \pm 69$	159 – 256
PAS (mmHg)	$132.2 \pm 17.0$	114 – 170
PAD (mmHg)	$72.9 \pm 6.6$	62 – 78
HR (bpm)	$71.1 \pm 8.5$	57 – 81
6MWT (m)	$545 \pm 109$	406 – 642
VO <sub>2máx</sub> (mL·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> )	$32.6 \pm 5.0$	25.7 – 39.0

Nota: MC: Massa corporal, IMC: Índice de massa corporal, PAD: Pressão arterial diastólica, GJ: Glicose em jejum, HOMA: Avaliação Homeostática do Modelo de Resistência à Insulina, HR: Taxa de audição; PAS: Pressão arterial sistólica, CT: Colesterol total, TG: Triglicéridos, CC: Circunferência da cintura, 6MWT: Teste de caminhada de seis minutos.

Todos os indivíduos T2DM tinham excesso de peso (IMC >25 kg/m<sup>2</sup>, n= 4) ou eram obesos (IMC: >30 kg/m<sup>2</sup>, n= 7) e estão envolvidos em um programa de

treino combinado em  $13,7 \pm 2,8$  semanas (8 semanas de treino,  $n= 2$ ; 15 semanas de treino,  $n= 9$ ). Os indivíduos T2DM administraram  $3,5 \pm 3,9$  medicamentos diariamente (Tabela 2).

Tabela 2: Terapia medicamentosa administrada pelos indivíduos com DM2

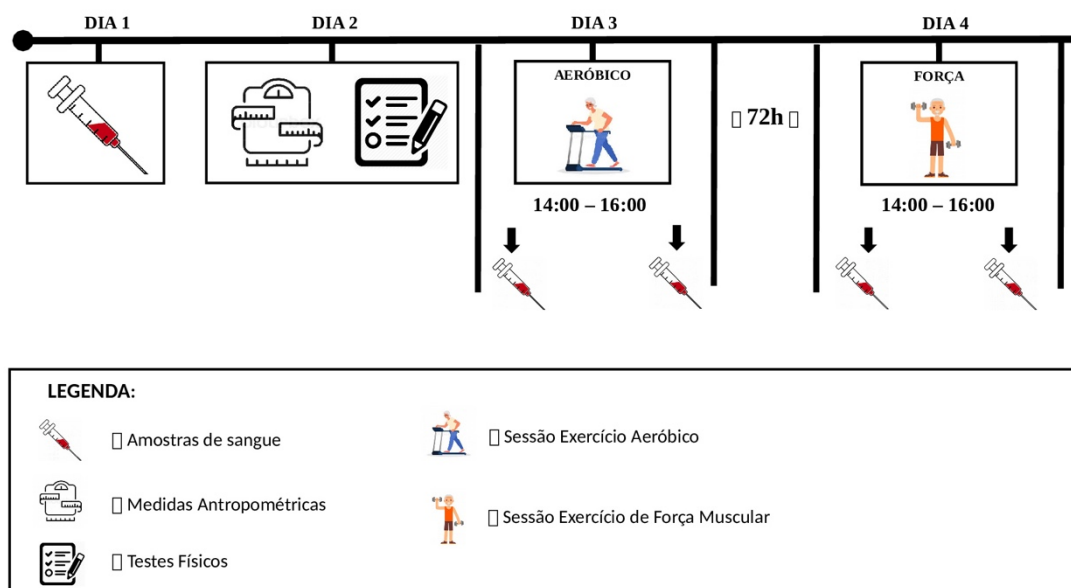
<b>Medicação</b>	<b>n (%)</b>
Medicação para controle da glicemia, n (%)	
Biguanides	10 (91)
Sulfonylureas	5 (45)
Insulina	3 (27)
Medicação hipotensiva, n (%)	
Diuréticos	4 (36)
Beta-bloqueadores	3 (27)
ARAs	3 (27)
iECA	2 (18)
Bloqueadores de canais $Ca^{++}$	2 (18)
Outros medicamentos crônicos, n (%)	
Estatinas	5 (45)
Anticoagulantes orais	4 (36)
Anti-depressivo	2 (18)

Nota: ARA: antagonista do receptor de Angiotensina,  $Ca^{++}$ : Cálcio, iECA: inibidor da enzima de conversão-angiotensina.

### *Desenho Experimental*

Foi utilizado um ensaio aleatório contrabalanceado para comparar as concentrações de marcadores do sistema renina-angiotensina antes e depois de duas sessões de exercício físico em sujeitos com DM2. Para responder a estas questões de investigação, foram realizadas quatro visitas (Figura 1). Na primeira visita, foi coletada uma amostra de sangue para determinação das características da amostra. Na segunda visita foram realizadas medidas antropométricas e os testes físicos para prescrever as cargas de treinamento utilizadas nas sessões experimentais. Nas duas visitas seguintes foram realizados a sessão AER (exercício aeróbico) e no FOR (exercício de força muscular) em numa ordem balanceada e tanto as tarefas cognitivas como as amostras de sangue foram recolhidas antes e imediatamente após o exercício.

Ambas as sessões experimentais foram realizadas durante a tarde (entre as 14:00 e as 16:00 horas), interespaçadas por 72h.

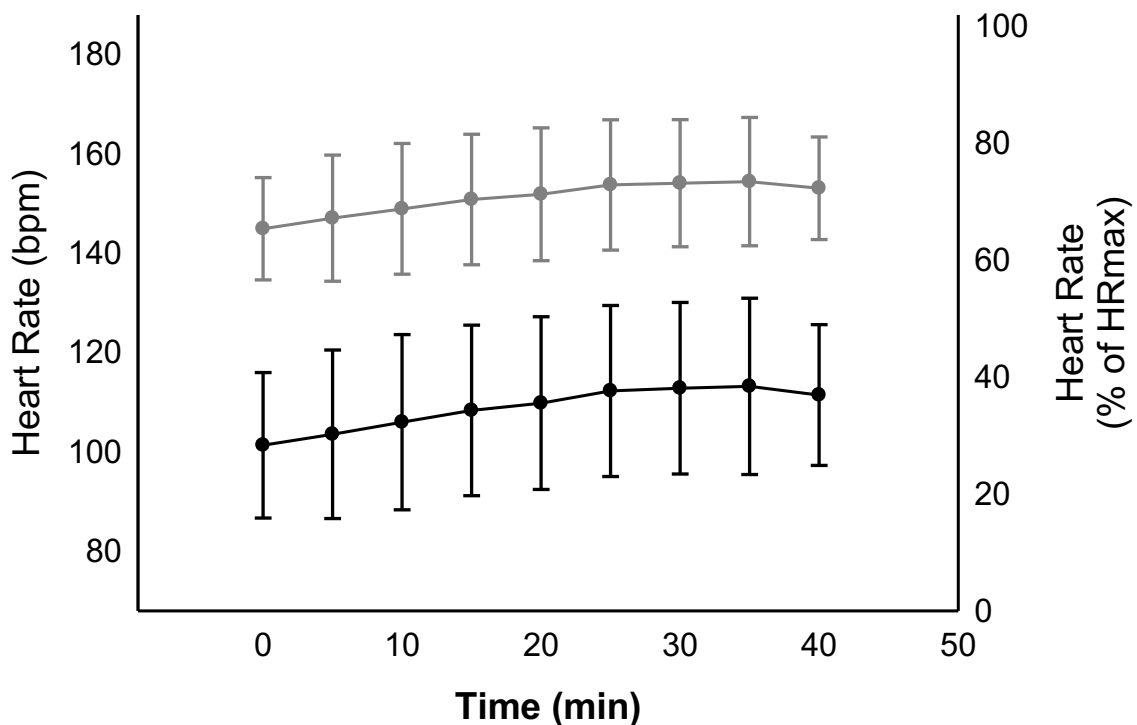


**Figura 1: Desenho Experimental**

### *Sessões de Exercício Físico*

As situações experimentais tiveram uma duração de 40min. O teste máximo de 10 repetições (10-RM) foi usado para prescrever a intensidade da sessão de exercício de resistência seguindo as diretrizes do protocolo 10-RM (BAECHLE, THOMAS R.; EARLE, ROGER 2008). Para determinação dos 10-RM, os participantes fizeram um máximo de quatro tentativas em cada um dos 8 exercícios de resistência para a parte superior e inferior do corpo (*leg press*, supino, panturrilha na máquina, puxada frontal, extensão de joelho na máquina, desenvolvimento com halteres, remada na máquina e abdominais) com um intervalo de três minutos entre séries e exercícios. A redução do intervalo de movimento ou a incapacidade subjetiva (falha concêntrica) de realizar mais uma repetição foi assumida como critério de interrupção. Quando mais de 10 repetições foram realizadas, a carga de peso externo foi aumentada, e quando menos de 10 repetições foram feitas, a carga de peso foi reduzida para a seguinte tentativa. Em todos os exercícios de força foram realizadas 3 séries de 10 repetições a 70% de 10-RM, com 60 segundos de descanso entre conjuntos. A duração da repetição não foi controlada.

Após o teste de exercício de força, os participantes realizaram o teste de caminhada de seis minutos (6MWT) para prescrever a intensidade do exercício AER. Os participantes deveriam caminhar na velocidade máxima por seis minutos em uma sala coberta de 30 metros. O exercício aeróbico foi realizado entre 90-95% da velocidade obtida no TC6MWT que estava entre  $4,8 \pm 0,9$  e  $5,0 \pm 0,9$  km/h. Para monitorar a carga interna, a frequência cardíaca foi coletada a cada 5min na sessão aeróbica e medidas perceptuais (PSE e OMNI, em AER e FOR, respectivamente) também foram coletadas imediatamente após a sessão. Valores médios de PSE ( $13,0 \pm 0,8$  unidades arbitrárias em REA, OMNI ( $5,0 \pm 0,6$  unidades arbitrárias em RES) e frequência cardíaca sugeriram que o exercício foi realizado sob uma intensidade moderada (Figura 2).



**Figura 2:** Ritmo cardíaco (preto, inferior) e percentual da frequência cardíaca máxima (FCmax, cinza escuro, superior) respostas ao AER (exercício aeróbico).

#### *Amostras de sangue e análise bioquímica*

Amostras de sangue basais para determinar as concentrações de colesterol, insulina e glicose em jejum foram coletadas em tubos EDTA ou heparinizados após pelo menos 12h de jejum. Amostras de sangue para determinar as

concentrações de BDNF foram coletadas em tubos EDTA sob um estado de alimentação durante a mesma hora do dia (entre 14:00 ou 15:00 horas). Após a coleta, as amostras foram mantidas a  $-80^{\circ}\text{C}$  até nova análise. O Colesterol total foi analisado usando a técnica enzimática-colorimétrica (GOLD ANALISA®, Brasil). As concentrações de insulina foram avaliadas por quimioluminescência (Centaurio, Siemens) e técnicas enzimáticas-colorimétricas (ADVIA 2400, Siemens), respectivamente. Amostras de sangue também foram coletadas nas duas sessões experimentais (imediatamente antes e após o exercício) por uma seringa e contendo inibidores de proteases específicos para estas análises. As proteínas do sistema renina-angiotensina (AngI, AngII, e Ang-(1-7)) foram quantificadas por espectrometria de massa, como anteriormente demonstrado pelo nosso grupo. Após centrifugação ( $10,000\times g$ ,  $4^{\circ}\text{C}$ , 20 min), 1 mL de plasma foi filtrado nas colunas Oásis C18 (Waters, EUA), previamente ativado com metanol (5 mL), tetrahydrofurano (5 mL), hexano (5 mL), metanol (5 mL), e água (10 mL). Após a ativação, as amostras foram aplicadas nas colunas, lavadas com água e eluídas em etanol/ácido acético/água na proporção de 90%/4%/6%.

## **ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os testes de Shapiro-Wilk e Levene confirmam a normalidade e homocedasticidade dos dados, respectivamente. Assim, as estatísticas descritivas foram expressas em média e desvio padrão. Uma ANOVA *two-way* de medidas repetidas foi utilizada para comparar os fatores grupo (*aeróbico vs. força muscular*) e tempo (*pré vs. pós-exercício*). Quando obtido um valor significativo de *F* o *post-hoc* de *Tukey* foi utilizado para detectar onde estavam as diferenças pareadas. A análise estatística e plotagem gráfica foi conduzida no GraphPad Prism v5.0®, adotando um nível de significância de 5%.

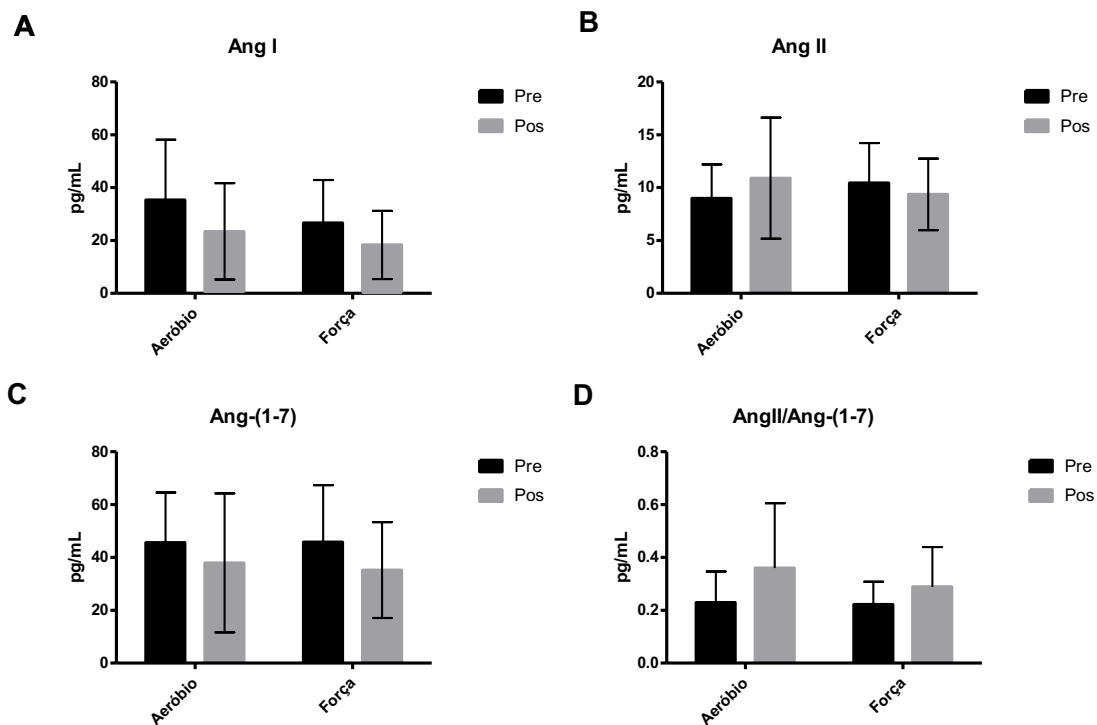
## **RESULTADOS**

Foi observado efeito de tempo nas concentrações sanguíneas de Angiotensina I (Figura 3-A), sugerindo que estas reduziram após a sessão de exercício ( $F= 7.93$ ,  $p < 0.01$ ). Entretanto, não foi observado efeito de grupo ( $F= 0.14$ ,  $p= 0.72$ ) ou interação entre grupo e tempo ( $F= 1.35$ ,  $p= 0.27$ ) para esta variável.

Quanto aos níveis de Angiotensina II (Figura 3-B), não foram observados efeitos estatisticamente significativos de grupo ( $F = 0.01$ ,  $p = 0.98$ ), tempo ( $F = 0.27$ ,  $p = 0.62$ ) ou interação ( $F = 3.06$ ,  $p = 0.11$ ). Os níveis de Angiotensina 1-7 (Figura 3-C) também não apresentaram efeitos estatisticamente significativos de grupo ( $F = 0.04$ ,  $p = 0.83$ ), tempo ( $F = 4.25$ ,  $p = 0.066$ ) ou interação ( $F = 1.12$ ,  $p = 0.32$ ).

A razão Angiotensina II/Angiotensina 1-7 (Figura 3-D), que possibilita inferir sobre a presença de um viés mais pró-inflamatório, uma vez que a proporção de Ang II/Ang-(1-7) indicou uma prevalência de Ang II sobre o Ang-(1-7), estes dados fornecem apoio adicional para uma importante interação entre ECA2 e Ang-(1-7) em múltiplos estados patológicos nos quais as ações de Ang II favorecem efeitos proliferativos, profibróticos, e trombóticos (FERRÁRIO et al., 2011), também apresentou efeito de tempo ( $F = 7.7$ ,  $p = 0.02$ ), sem indícios de efeito de grupo ( $F = 0.14$ ,  $p = 0.72$ ) ou interação ( $F = 1.34$ ,  $p = 0.27$ ).

Portanto, em resposta a uma única sessão de exercício, as concentrações sanguíneas de Angiotensina I reduziram e a relação Angiotensina II-Angiotensina 1-7 aumentou. As concentrações sanguíneas de Angiotensina II e Angiotensina 1-7 não se alteraram com a sessão de exercício. Além disso, estas respostas não foram diferentes entre a sessão de exercício aeróbico e de força muscular.



**Figura 3:** Concentrações plasmáticas de peptídeos do sistema-renina-angiotensina em resposta a uma sessão de exercício aeróbico e de força muscular. Nota: Ang I: Angiotensina I, Ang II: Angiotensina II, Ang-(1-7): Angiotensina 1-7.

## DISCUSSÃO

O presente estudo observou que tanto uma única sessão de exercício aeróbico quanto de força muscular modulou de maneira semelhante as concentrações sanguíneas dos peptídeos Angiotensina I, Angiotensina II, Angiotensina (1-7) e da relação Angiotensina II- Angiotensina (1-7) em indivíduos diabéticos tipo 2 com histórico recente de prática de treinamento aeróbico e de força muscular. Foram observadas reduções nas concentrações de Angiotensina I e aumentos na relação entre Angiotensina II-Angiotensina 1-7 após o exercício. Por outro lado, as concentrações de a Angiotensina II e Angiotensina (1-7) não se alteraram.

O estilo de vida sedentário é considerado como um dos principais fatores de risco para o DM2 e as suas complicações. A maioria dos pacientes com DM2

apresenta dislipidemia, hipertensão e hiperinsulinêmica, que estão associadas à síndrome metabólica e conduzirão a um risco acrescido de doença cardiovascular prematura (PAN *et al.*, 2018). Importante destacar que os efeitos de uma única sessão de exercício aeróbico ou de força muscular parecem ser mediados por mecanismos distintos (SABBAHI *et al.*, 2016). Entretanto, em pessoas com DM2, esses efeitos ainda foram pouco investigados.

No presente estudo, não houve diferenças entre a sessão de exercício de força e a sessão de exercício aeróbico nas concentrações de Angiotensina I, Angiotensina II e Angiotensina (1-7). Porém, ambas sessões reduziram o nível de Angiotensina I. Os efeitos benéficos do treinamento físico no sistema cardiovascular têm sido associados à sinalização do receptor ACE2/Ang-(1-7)/Mas (SILVA *et al.*, 2011). Foi demonstrado que o treinamento físico aumentou a expressão do receptor Mas, é o receptor da ANG (1-7) que permite a sua entrada na célula e assim, a manifestação de seus efeitos, em aortas de roedores hipertensivos espontâneos, melhorando assim o efeito vasodilatador do Ang-(1-7) (Silva *et al.*, 2011). Confirmando estas descobertas, a deficiência de ACE2 estava relacionada ao desempenho físico prejudicado e às adaptações dos músculos cardíacos e esqueléticos ao exercício de roedores (Motta-Santos *et al.*, 2016).

Por outro lado, ambos protocolos de exercício não interferiram nas concentrações de angiotensina II e angiotensina 1,7. Uma única sessão de exercícios aeróbicos de intensidade moderada ou alta também não modulou de maneira estatisticamente significativa as concentrações plasmáticas de Angiotensina II e Angiotensina (1-7) (MAGALHÃES *et al.*, 2020). Entretanto, estes autores observaram que na urina, as concentrações de Angiotensina (1-7) estavam aumentadas após o exercício aeróbico em intensidade moderada. Considerando que na urina as concentrações de diversos biomarcadores permanecem por mais tempo que no sangue periférico, é possível que o *clearance* destas proteínas do SRA no sangue periférico seja realizado de modo rápido e quando avaliado os efeitos do exercício após sua realização estes não sejam notados pela comparação de médias.



No presente estudo foi observado aumento da razão AngII:Ang(1-7). A razão AngII:Ang(1-7) é baseada numa análise integrada do sistema RAS, em que maior valor seria considerado como um prognóstico ruim (LI *et al.*, 2016). De fato, uma menor razão inversa, calculada pela Ang(1-7):AngII, por sua vez, foi associada com um melhor prognóstico para insuficiência cardíaca em idosos (WANG *et al.*, 2020). Já o estudo de Li *et al.* (2016) ao analisar a razão AngII:Ang(1-7) em idosos com diferentes níveis de doença arterial coronariana, observou que aqueles com maiores gravidade da doença coronariana apresentaram maior razão AngII:Ang(1-7). Apesar do exercício físico promover importantes efeitos cardiovasculares agudos (CARDOSO JR. *et al.*, 2010), nosso estudo mostrou que uma única sessão de exercício, independente da característica, aumentou a razão AngII:Ang(1-7). No presente desenho experimental nós não podemos precisar se essa alteração aguda poderia repercutir em relevantes modulações crônicas deste eixo.

A luz do nosso conhecimento, ainda não existem informações na literatura se o treinamento físico modula os níveis de Angiotensina (1-7) embora tenhamos relatos de uma redução nos níveis de Ang-II após um período de treinamento em diabéticos tipo 2. Importante considerar que os participantes avaliados no presente estudo já haviam realizado previamente um protocolo de treinamento físico por pelo menos 8 semanas. Sabe-se que o treinamento físico combinado (*i.e.* treinamento aeróbico somado ao treinamento de força muscular) (exercício crônico) promove benefícios amplos no sistema renina-angiotensina (NUNES-SILVA *et al.*, 2017), e é plausível que esse efeito crônico se dê pela repetição de sessões de treinamento. Dentre as formas mais praticadas de treinamento está o exercício aeróbico e de força muscular, e ambos parecem promover importantes efeitos do ponto de vista cardiovascular. Em indivíduos jovens treinados foram encontrados resultados similares em que uma única sessão de exercícios aeróbicos de intensidade moderada ou alta não modulou de maneira estatisticamente significativa os níveis de Angiotensina II e Angiotensina (1-7) (MAGALHÃES *et al.*, 2020). Portanto, é possível que em indivíduos treinados, os níveis circulantes de Angiotensina II e Angiotensina (1-7) não sejam modulados por uma única sessão de exercícios.

O presente estudo possui algumas limitações. A presença de uma situação controle, conduzida em repouso, poderia auxiliar na interpretação dos achados, pois estas proteínas do SRA podem apresentar uma resposta circadiana, ou seja, variar suas concentrações ao longo do dia. E considerando que a sessão de treinamento teve duração de 1h, pode ser que os níveis plasmáticos destas proteínas se alterariam mesmo com a ausência de intervenção.

Além disso, considerando que o nível de treinamento parece influenciar algumas das respostas cardiovasculares ao exercício físico (MAGALHÃES *et al.*, 2020), estudos futuros poderão analisar o impacto de uma única sessão de exercício aeróbico e de força muscular nas proteínas do SRA em diabéticos tipo 2 sem histórico prévio de treinamento poderá auxiliar na compreensão desses efeitos. Observar o papel da intensidade, volume do exercício bem como da relação esforço-pausa na modulação das respostas séricas das proteínas do SRA também poderão contribuir para o entendimento dos efeitos agudos do exercício físico nesse sistema.

## CONCLUSÃO

De maneira interessante, apesar das diferentes características inerentes a cada uma das modalidades, uma sessão de exercício aeróbico ou de força muscular parece modular de maneira semelhante os níveis sanguíneos de Angiotensina I, Angiotensina II e Angiotensina (1-7) em adultos e idosos com DM2.

## REFERÊNCIAS

1. AD ASSOCIATION et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. **Diabetes Care**, v. 41, n. Supplement 1, p. S13-S27, 2018.
2. BALDUCCI, Stefano et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise

- modalities and independent of weight loss. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 20, n. 8, p. 608-617, 2010.
3. CARDOSO JR, Crivaldo Gomes et al. Acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on ambulatory blood pressure. **Clinics**, v. 65, n. 3, p. 317-325, 2010.
  4. CERIELLO, Antonio. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat?. **Diabetes**, v. 54, n. 1, p. 1-7, 2005.
  5. COSTA, María A. et al. Angiotensin-(1–7) upregulates cardiac nitric oxide synthase in spontaneously hypertensive rats. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 299, n. 4, p. H1205-H1211, 2010.
  6. DONATH, Marc Y.; SHOELSON, Steven E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. **Nature reviews immunology**, v. 11, n. 2, p. 98-107, 2011.
  7. DONOGHUE, Mary et al. A novel angiotensin-converting enzyme–related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. **Circulation research**, v. 87, n. 5, p. e1-e9, 2000.
  8. E SILVA, Ana Cristina Simões; FLYNN, Joseph T. The renin–angiotensin–aldosterone system in 2011: role in hypertension and chronic kidney disease. **Pediatric nephrology**, v. 27, n. 10, p. 1835-1845, 2012.
  9. E SILVA, Ana Cristina Simões; TEIXEIRA, Mauro Martins. ACE inhibition, ACE2 and angiotensin-(1–7) axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis. **Pharmacological research**, v. 107, p. 154-162, 2016.
  10. ENGELI, Stefan; NEGREL, Raymond; SHARMA, Arya M. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. **Hypertension**, v. 35, n. 6, p. 1270-1277, 2000.

11. FERRARIO, Carlos M. ACE 2: More of Ang 1-7 or less Ang II?. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 20, n. 1, p. 1, 2011.
12. FERREIRA, Anderson J. et al. New cardiovascular and pulmonary therapeutic strategies based on the Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/MAS receptor axis. **International Journal of Hypertension**, v. 2012, 2012.
13. GILLESPIE, Effie L. et al. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. **Diabetes care**, v. 28, n. 9, p. 2261-2266, 2005.
14. GOOSSENS, G. H.; BLAAK, E. E.; VAN BAAK, M. A. Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders. **Obesity Reviews**, v. 4, n. 1, p. 43-55, 2003.
15. HENRIKSEN, Erik J. Improvement of insulin sensitivity by antagonism of the renin-angiotensin system. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, 2007.
16. IWAI, Masaru; HORIUCHI, Masatsugu. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT 1 receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis. **Hypertension Research**, v. 32, n. 7, p. 533-536, 2009.
17. IWAI, Naoharu; INAGAMI, Tadashi. Identification of two subtypes in the rat type I angiotensin II receptor. **FEBS letters**, v. 298, n. 2-3, p. 257-260, 1992.
18. LEUNG, P. S. Mechanisms of protective effects induced by blockade of the renin-angiotensin system: novel role of the pancreatic islet angiotensin-generating system in Type 2 diabetes. **Diabetic medicine**, v. 24, n. 2, p. 110-116, 2007.

19. LI, Wenjing et al. Imbalance between angiotensin II and angiotensin-(1–7) in human coronary atherosclerosis. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 17, n. 3, p. 1470320316659618, 2016.
20. LONTCHI-YIMAGOU, Eric et al. Diabetes mellitus and inflammation. **Current diabetes reports**, v. 13, n. 3, p. 435-444, 2013.
21. MAGALHAES, Daniel Massote et al. Efeito agudo de distintos protocolos de exercício físico aeróbico sobre biomarcadores plasmáticos e urinários em adultos jovens saudáveis e fisicamente ativos. 2018.
22. MAGALHÃES, Daniel Massote et al. Two protocols of aerobic exercise modulate the counter-regulatory axis of the renin-angiotensin system. **Heliyon**, v. 6, n. 1, p. e03208, 2020.
23. MOTTA-SANTOS, Daisy et al. Effects of ACE2 deficiency on physical performance and physiological adaptations of cardiac and skeletal muscle to exercise. **Hypertension Research**, v. 39, n. 7, p. 506-512, 2016.
24. MOTTA-SANTOS, Daisy; BECKER, Lenice. ACE2/Ang-(1-7)/Mas Axis and Physical Exercise. The Protective Arm of the Renin Angiotensin System (RAS): Functional Aspects and Therapeutic Implications. p. 263-267, 2015.
25. NUNES-SILVA, Albena et al. Physical exercise and ACE2-Angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis of the Renin Angiotensin System. **Protein and peptide letters**, v. 24, n. 9, p. 809-816, 2017.
26. OLIVARES-REYES, J. Alberto; ARELLANO-PLANCARTE, Araceli; CASTILLO-HERNANDEZ, J. Ramon. Angiotensin II and the development of insulin resistance: implications for diabetes. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 302, n. 2, p. 128-139, 2009.

27. PAN, Bei et al. Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 15, n. 1, p. 1-14, 2018.
28. PORTE, Daniel.  $\beta$ -cells in type II diabetes mellitus. **Diabetes**, v. 40, n. 2, p. 166-180, 1991.
29. REAVEN, Gerald M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, n. 12, p. 1595-1607, 1988.
30. SABBAHI, Ahmad et al. Exercise and hypertension: uncovering the mechanisms of vascular control. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 59, n. 3, p. 226-234, 2016.
31. SANTOS, A. B. et al. O papel do exercício físico no sistema renina-angiotensina: Uma breve revisão. **Educação Física em Revista**, v. 9, n. 3, 2015.
32. SANTOS, Robson AS et al. Angiotensin-(1–7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 14, p. 8258-8263, 2003.
33. SANTOS, Robson Augusto Souza et al. The ACE2/angiotensin-(1–7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1–7). **Physiological reviews**, v. 98, n. 1, p. 505-553, 2018.
34. SILVA, D.M., Gomes-Filho, A., Olivon, V.C., Santos, T.M., Becker, L.K., Santos, R.A., et al., 2011. Swimming training improves the vasodilator effect of angiotensin-(1-7) in the aorta of spontaneously hypertensive rat. **J. Appl. Physiol.** 111 (2011), 1272–1277.

35. SILVA, Diego Augusto Santos et al. Physical inactivity as risk factor for mortality by diabetes mellitus in Brazil in 1990, 2006, and 2016. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2019.
36. SIMÕES E SILVA, A. C. et al. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis. **British journal of pharmacology**, v. 169, n. 3, p. 477-492, 2013.
37. SYLOW, Lykke et al. Exercise-stimulated glucose uptake—regulation and implications for glycaemic control. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 3, p. 133, 2017.
38. TIPNIS, Sarah R. et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme: cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 275, n. 43, p. 33238-33243, 2000.
39. VAN DIJK, Jan-Willem et al. Exercise therapy in type 2 diabetes: is daily exercise required to optimize glycemic control?. **Diabetes care**, v. 35, n. 5, p. 948-954, 2012.
40. WANG, Kaiming et al. Elevated Angiotensin 1–7/Angiotensin II Ratio Predicts Favorable Outcomes in Patients With Heart Failure. **Circulation: Heart Failure**, v. 13, n. 7, p. e006939, 2020.
41. WEI M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Lee CD, Blair SN. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. **Annals of Internal Medicine**. 1999 Jan 19;130(2):89-96.