



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Belmiro Freitas de Salles


**Efeito agudo dos exercícios resistidos sobre a reatividade vascular e
adipocitocinas de mulheres com sobrepeso e obesidade**

Rio de Janeiro

2012

Belmiro Freitas de Salles

Efeito agudo dos exercícios resistidos sobre a reatividade vascular e adipocitocinas de mulheres com sobrepeso e obesidade



Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar

Rio de Janeiro

2012

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

S168 Salles, Belmiro Freitas de.
Efeito agudo dos exercícios resistidos sobre a reatividade vascular e adipocitocinas de mulheres com sobrepeso e obesidade / Belmiro Freitas de Salles. - 2012.
101 f.: il.

Orientador: Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar.
Tese (Doutorado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas, Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental.

1. Aptidão física – Testes – Teses. 3. Adiponectina – Teses. 4. Leptina – Teses – 5. Endotélio vascular – Teses. 6. Obesidade – Exercícios físicos – Aspectos fisiológicos. 7. Exercícios físicos para mulheres. I. Aguiar, Luiz Guilherme Kraemer de. II Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 612.766.1

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Belmiro Freitas de Salles

**Efeito agudo dos exercícios resistidos sobre a reatividade vascular e adipocitocinas de
mulheres com sobrepeso e obesidade**

Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de
Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e
Experimental.

Aprovada em 28 de março de 2012.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar (Orientador)
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Martim Francisco Bottaro Marques
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Pedro Paulo Soares
Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. Wallace David Monteiro
Instituto de Educação Física - UERJ

Prof. Dr. Nivaldo Ribeiro Villela
Departamento de Cirurgia - UERJ

Rio de Janeiro

2012

DEDICATÓRIA

Ao meu avô Arthur Candal (*in memorian*), aos meus pais Belmiro Salles e Gilda Sodré, avós Gilda Sodré e Nadir Salles (*in memorian*), irmã Iracema Sodré, sobrinhos e namorada Alda Laís. Por todo amor e apoio.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos professores Dr. Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar e Dra. Eliete Bouskela pela orientação, por tudo que me ensinaram, e por terem acreditado na minha capacidade.

Aos amigos e colegas de pesquisa Ingrid Dias (em especial), Tiago Figueiredo, Artur Eduardo Cotrim Guimarães, Maria das Graças de Souza, Braulio Santos, Roberto Simão, Steven Fleck, Priscila Alves Maranhão, Diogo Silva Francisco e Eliza Cândida que contribuíram diretamente para elaboração e conclusão deste projeto.

À Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

Às voluntárias, pela participação, interesse e disponibilidade.

Aos professores da pós-graduação FISCLINEX, com quem muito aprendi.

A todos os membros do laboratório BioVasc que contribuíram indiretamente para conclusão deste projeto.

Aos membros da banca de defesa: Professor Dr. Martim Bottaro, Professor Dr. Pedro Paulo Soares, Professor Dr. Wallace David Monteiro, Professor Dr. Nivaldo Ribeiro Villela, Professor Nils Erik Svensjo e Professor Dr. Pedro Lopes de Melo pela contribuição, boa vontade, pronta aceitação e disponibilidade.

Aos meus pais, avó e namorada Alda Laís pelo amor, carinho, companheirismo e compreensão.

RESUMO

SALLES, Belmiro Freitas de. Efeito agudo dos exercícios resistidos sobre a reatividade vascular e adipocitocinas de mulheres com sobrepeso e obesidade. 2012. 103 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

Introdução – O exercício resistido (ER) agudo parece resultar em importantes efeitos sobre a liberação de substâncias vasoativas e sobre o controle endotélio-dependente do tônus vascular. *Objetivos* – O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos agudos de um ER isolado sobre a pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), fluxo sanguíneo do antebraço (FSA), condutância vascular (CV), respostas endotelial e inflamatória de mulheres jovens com sobrepeso/obesidade (Sp/Ob). *Materiais e Métodos* – As voluntárias foram separadas em grupos: controle (n = 16) e Sp/Ob (n = 16). Ambos os grupos realizaram cinco séries de 10 repetições com 70% de uma repetição máxima (1-RM) no exercício de flexão unilateral do cotovelo. A PA, FC e o FSA (medido por pletismografia por oclusão venosa), foram avaliados em repouso e durante uma hora após o ER em ambos os grupos. Adipocitocinas e endotelina-1 (ET-1) foram avaliadas em repouso nos dois grupos e após o ER apenas no grupo Sp/Ob. *Resultados* – O grupo Sp/Ob apresentou massa corporal e IMC significativamente maiores que o controle (p<0,05). Surpreendentemente, o grupo Sp/Ob apresentou relação cintura-quadril significativamente menor (p<0,05). As diferenças entre grupos nas PAs diastólica e média observadas antes do ER (repouso) foram também observadas imediatamente e 20 minutos após a sessão de ER (p<0,05). Ambos os grupos apresentaram reduções significativas na PA diastólica imediatamente após a sessão de ER (p<0,01). A PA média apresentou redução significativa imediatamente após a sessão de ER apenas no grupo controle (p<0,05). O grupo Sp/Ob apresentou valores de FSA significativamente maiores que o controle em repouso (p<0,05), em 20 (p<0,01) e em 40 (p<0,01) minutos após o ER. A CV não apresentou diferença em repouso, porém em 20 e 40 minutos após o ER, o grupo Sp/Ob apresentou valores significativamente maiores (p<0,01). Em repouso e imediatamente após a sessão de ER, não foram observadas diferenças entre o grupo controle e o grupo Sp/Ob na vasodilatação endotélio-dependente. Deve-se ressaltar que em 30 minutos após a realização do ER, o grupo Sp/Ob apresentou maior vasodilatação endotélio-dependente que o controle (p<0,05). Surpreendentemente, a vasodilatação endotélio-independente em repouso era menor no grupo controle quando comparado ao grupo Sp/Ob (p<0,05). Entretanto, não foi observada diferença significativa entre os grupos 50 minutos após a sessão de ER. Como esperado, o grupo Sp/Ob apresentou valores significativamente menores de adiponectina (p<0,01) e significativamente maiores de IL-6 e leptina que o grupo controle (p<0,001). Foram observadas reduções significativas nos valores de IL-6 (p<0,05) e leptina (p<0,01), enquanto a ET-1 (p<0,05) apresentou aumento significativo. *Conclusões* – Em conclusão, a realização do ER resultou em melhora aguda do FSA, da CV e da vasodilatação endotélio-dependente concomitantemente com mudanças no perfil inflamatório e ET-1 de mulheres saudáveis com Sp/Ob.

Palavras-chave: Treinamento de força. Exercício. Reatividade vascular. Adipocitocinas. Obesidade.

ABSTRACT

Introduction - Acute resistance exercise (RE) seems to have important effects on release of vasoactive substances and on endothelium-dependent control of vascular tone. *Objectives* – The aims of our study were to the acute effects of an isolated RE on blood pressure (BP), heart rate (HR), forearm blood flow (FBF), vascular conductance (VC), endothelial and inflammatory responses of overweight/obese (Ow/Ob) young women. *Materials and Methods* – The volunteers were assigned in two groups: controls (n=16) and Ow/Ob (n=16). Both groups performed five sets of 10 repetitions with 70% of 1-RM in the unilateral elbow flexion exercise. BP, HR and FBF (determined by venous occlusion plethysmography) were evaluated at rest and along one hour after resistance exercise. Adipocytokines and endothelin-1 (ET-1) were evaluated at rest in both groups and after RE only in the Ow/Ob. *Results* - The Ow/Ob group presented significant higher body weight and BMI than controls. Of interest, the former group had significant lower waist-to-hip ratio ($p<0.05$). The significant differences between groups on diastolic and mean BP before resistance exercise (at resting) were observed immediately after and at 20 minutes post-exercise ($p<0.05$). Differences as a resultant of exercise in each group separately were noted and expressed as significant reduction in diastolic BP immediately post-exercise in both groups ($p<0.01$). Mean BP reduced immediately post-exercise only in controls ($p<0.05$). Significant higher basal FBF not only at resting ($p<0.05$) but also at 20 ($p<0.01$) and 40 minutes post-exercise ($p<0.01$) were evident in Ow/Ob group. Although basal FBF was different between groups at resting, basal VC was not. Of note, VC at 20 ($p<0.01$) and 40 minutes ($p<0.01$) post-exercise was higher in the Ow/Ob group compared to controls. At resting and immediately post-exercise, no differences between controls and Ow/Ob were observed in endothelial-dependent vasodilatation. We should emphasize that surprisingly Ow/Ob at 30 minutes post-exercise had higher responses than controls on the referred variable ($p<0.05$). Endothelial-independent vasodilatation at rest was lower in control compared to Ow/Ob group ($p<0.05$); however no additional significant difference between these groups was noticed at 50 minutes post-exercise. As expected, adiponectin was lower ($p<0.01$) while IL-6 and leptin levels were higher in Ow/Ob ($p<0.001$). Of note, we should highlight that during post-exercise period, significant reductions in IL-6 ($p<0.05$) and leptin ($p<0.01$) were observed, while ET-1 increased ($p<0.05$). *Conclusions* – In conclusion, acute resistance exercise improved BF, VC, endothelial-dependent vasodilatation, inflammatory profile and ET-1 of healthy Ow/Ob women.

Keywords: Strength training. Exercise. Vascular reactivity. Adipocytokines. Obesity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Avaliações e procedimentos.....	29
Figura 2.	Efeito agudo do exercício resistido no fluxo sanguíneo do antebraço (A) e condutância vascular (B) dos dois grupos (<i>Box plots</i>).....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características da amostra.....	45
Tabela 2.	Respostas agudas das pressões arteriais sistólica, diastólica e média, e frequência cardíaca ao exercício resistido nos dois grupos.....	47
Tabela 3.	Respostas agudas ao ER do fluxo sanguíneo do antebraço e da condutância vascular durante a hiperemia reativa pós-oclusão e após administração de nitroglicerina nos dois grupos.....	50
Tabela 4.	Valores das adipocitocinas e endotelina-1 em repouso para os dois grupos e respostas agudas ao exercício resistido no grupo com sobrepeso e obesidade.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1-RM –	Uma repetição máxima
ACSM –	<i>American College of Sports Medicine</i>
BP –	<i>Blood pressure</i>
bpm –	Batimentos por minuto
CRP –	<i>C-reactive protein</i>
CV –	Condutância vascular
DM2 –	Diabetes mellitus tipo 2
ECG –	Eletrocardiograma
ER –	Exercício (s) resistido (s)
ET-1 –	Endotelina-1
FBF –	<i>Forearm blood flow</i>
FC –	Frequência cardíaca
FS –	Fluxo sanguíneo
FSA –	Fluxo sanguíneo do antebraço
GEE –	Modelo generalizado de equações estimativas
HR –	<i>Heart rate</i>
HRPO –	Hiperemia reativa pós-oclusão
IL-6 –	Interleucina-6
IMC –	Índice de massa corporal
ml –	Mililitros
NO –	Óxido nítrico
Ow/Ob –	<i>Overweight/obesity</i>
PA –	Pressão arterial

PAD –	Pressão arterial diastólica
PAM –	Pressão arterial média
PAS –	Pressão arterial sistólica
PCR –	Proteína C reativa
PORH –	<i>Post-occlusion reactive hiperemia</i>
POV –	Pletismografia de oclusão venosa
RI –	Resistência à insulina
RE –	<i>Resistance exercise</i>
Sp/Ob –	Sobrepeso/obesidade
TNF- α –	Fator de necrose tumoral alfa
VC –	<i>Vascular conductance</i>
VO ₂ –	Consumo de oxigênio

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	14
1	OBJETIVOS	23
1.1	Objetivo geral	23
1.2	Objetivos específicos	23
1.2.1	<u>Objetivo específico 1</u>	23
1.2.2	<u>Objetivo específico 2</u>	23
1.2.3	<u>Objetivo específico 3</u>	24
1.2.4	<u>Objetivo específico 4</u>	24
2	HIPÓTESES	25
3	MATERIAIS E MÉTODOS	26
3.1	Estudo de revisão	26
3.2	Estudo original	26
3.2.1	<u>Universo e amostragem</u>	26
3.2.2	<u>Critérios de inclusão</u>	26
3.2.3	<u>Critérios de exclusão</u>	27
3.2.4	<u>Amostra</u>	27
3.2.5	<u>Ética da pesquisa</u>	28
3.2.6	<u>Procedimentos de coleta de dados</u>	28
3.2.7	<u>Avaliação clínica</u>	30
3.2.8	<u>Teste ergométrico na esteira</u>	30
3.2.9	<u>Avaliação antropométrica</u>	30
3.2.10	<u>Teste de força para uma repetição máxima</u>	31
3.2.11	<u>Sessão experimental de exercício resistido</u>	31
3.2.12	<u>Medida de pressão arterial</u>	32
3.2.13	<u>Medidas de Frequência Cardíaca e Fluxo Sanguíneo do Antebraço</u>	32
3.2.14	<u>Análises bioquímicas</u>	33
3.2.15	<u>Análise estatística</u>	34
4	RESULTADOS	35
4.1	Estudo de revisão	35
4.2	Resultados do estudo original	45
4.2.1	<u>Características da amostra</u>	45

4.2.2	<u>Pressão arterial e frequência cardíaca</u>	46
4.2.3	<u>Fluxo sanguíneo do antebraço e condutância vascular</u>	48
4.2.4	<u>Adipocitocinas e endotelina-1</u>	51
5	DISCUSSÃO	53
5.1	Discussão estudo de revisão	53
5.2	Discussão estudo original	54
5.3	Discussão geral	58
6	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	60
6.1	Conclusões	60
6.2	Perspectivas futuras	61
	REFERÊNCIAS	62
	APÊNDICE A- Acute resistance exercise increases blood flow, vascular conductance and endothelin-1 and decreases leptin and interleukin-6 of overweight/obese young women (artigo original a ser submetido).....	70
	APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido para participação em estudo clínico.....	96
	ANEXO A – Folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos.....	99
	ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	100

INTRODUÇÃO

Obesidade e exercício

A obesidade é um problema crescente em países desenvolvidos, podendo ser considerada uma epidemia nas sociedades ocidentais. A mesma está implicada em alterações na pressão arterial (PA), no perfil lipídico, na tolerância à glicose, pró-trombose e/ou inflamação que, por conseguinte, pode induzir o desenvolvimento da disfunção endotelial e progressão para a aterosclerose (Van Gaal et al., 2006). Esta epidemia necessita de uma resposta de saúde pública racional e efetiva da qual a atividade física permanece como um componente importante de prevenção e tratamento não farmacológico (ACSM, 2009^a). A atividade física é recomendada como componente indispensável de um programa de controle, redução e prevenção do ganho de peso corporal (ACSM, 2009^a). Em adição, a mesma tem papel essencial tanto na prevenção primária quanto secundária de doenças cardiovasculares (Gielen et al., 2001). Desta forma, é de extrema importância investigar os efeitos específicos de programas de exercícios em pessoas com excesso de adiposidade corporal.

Disfunção endotelial

O endotélio é responsável pela manutenção do tônus e da homeostase vascular através da conservação do fluxo sanguíneo laminar, preservação da fluidez da membrana plasmática, geração de mecanismos anticoagulantes, inibição da proliferação e migração celular e controle da resposta inflamatória (Guyton e Hall, 2006). A disfunção endotelial precede o desenvolvimento da aterosclerose clínica e ocorre quando efeitos vasoconstritores se sobrepõem aos vasodilatadores. Nesta condição ocorre diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) e de sua ação vasculo-protetora com consequente inflamação e posteriormente alterações morfofuncionais vasculares graves, maior agregabilidade plaquetária e risco de trombose local, podendo manifestar-se como evento cardiovascular clínico. A gravidade da disfunção endotelial correlaciona-se com a maior incidência de eventos cardíacos em seguimento de dois anos e sua melhora está associada com maior

sobrevida para pacientes com doença arterial coronária. A disfunção endotelial se associa diretamente com o excesso de tecido adiposo, e pode ser detectada em pacientes com resistência à insulina (RI) antes do diagnóstico de qualquer grau de intolerância à glicose. Há evidências que sugerem que a progressão da RI para o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é paralela à progressão da disfunção endotelial para a aterosclerose. Consequentemente o estudo das respostas funcionais da reatividade vascular e medidas de prevenção e intervenção não farmacológicas precoces se faz necessário.

Exercício físico e adipocitocinas

O tecido adiposo é considerado um órgão ativo, produtor e secretor de peptídeos e proteínas denominadas adipocitocinas, que estão envolvidas na inflamação e resposta do sistema imune (Hauner et al., 2004). Dentre elas, podemos destacar adipocitocinas com propriedades agressoras [fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e resistina] e de caráter inflamatório ao endotélio, e outras protetoras (adiponectina). O excesso de tecido adiposo, principalmente na região abdominal, pode elevar a secreção de adipocitocinas inflamatórias, o que caracteriza um estado de inflamação subclínica crônica (Puglisi et al., 2008). Nesta condição, aumentos dos níveis séricos de proteína C reativa (PCR) e TNF- α são observados, indicando uma condição de inflamação sistêmica implicada na patogênese de doenças como a aterosclerose, hipertensão, RI e DM2 (Rasouli et al., 2008; Dyck, 2009; Leung et al., 2008).

Adicionalmente, outras adipocitocinas como a leptina e adiponectina têm sido associadas ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e principalmente com a RI (Giannessi et al., 2007). Na literatura, são descritas correlações fortes entre a leptina, a quantidade de gordura corporal e níveis de insulina plasmática (Dick, 2009; Siegel et al., 1996). Apesar de seus efeitos na saciedade e redução de peso, a hiperleptinemia não se relaciona com uma maior disponibilidade desta adipocitocina, e sim a uma resistência predominantemente central à sua ação, mas também periférica (Rasouli et al., 2008).

Por outro lado, a adiponectina se correlaciona inversamente com a gordura corporal e o índice de massa corporal (IMC) (Hotta et al., 2000), além de serem atribuídas a ela propriedades anti-inflamatórias e antiaterogênicas (Rasouli et al., 2008; Dyck, 2009; Giannessi et al., 2007; Ouchi et al., 1999; Okamoto et al., 2000). A adiponectina se relaciona

com outras adipocitocinas, e é sugerido que esta pode reduzir indiretamente os níveis de PCR através de uma inibição recíproca dose-dependente do TNF- α (Simpson et al., 2008).

O exercício físico parece resultar em alterações nos níveis de marcadores inflamatórios e adesão celular (Shephard, 2003; Thompson, 2003; Kasapis et al., 2005). Em adultos saudáveis, o treinamento aeróbico de alta intensidade parece regular a liberação de adipocitocinas pelos monócitos (Leung et al., 2008). Especula-se que o treinamento físico pode reduzir os níveis de TNF- α em repouso e a produção de PCR, através da redução do tecido adiposo e da leptina, enquanto aumenta os níveis de adiponectina e de sensibilidade à insulina (Dyck, 2009; Kasapis et al., 2005). Estudos longitudinais e transversais investigaram o efeito do treinamento físico nos níveis de adipocitocinas mediadoras da inflamação (Moldoveanu et al., 2001). Com base em uma revisão de 40 estudos observacionais, Leung et al. (2008) concluíram que dois terços destes estudos relataram uma relação inversa entre fatores inflamatórios e a aptidão física mesmo depois de ajustes para sobrepeso/obesidade (Sp/Ob). No entanto, pouco se sabe sobre efeitos específicos dos exercícios resistidos (ER) sobre estes marcadores inflamatórios.

Efeitos crônicos dos exercícios resistidos sobre as adipocitocinas

Atualmente, os ER são considerados um componente essencial de programas de controle e perda de peso, devido aos aumentos no gasto calórico, na massa corporal magra e no metabolismo basal que ocorrem como resultado deste tipo de treinamento (ACSM, 2002; 2009^a; ACSM, 2009^b). Além disso, os ER parecem influenciar positivamente a função vascular e a sensibilidade à insulina (Williams et al., 2007). Estes efeitos na função vascular são principalmente atribuídos ao remodelamento vascular (expansão da rede de capilares e alargamento dos vasos existentes) (Leung et al., 2008), enquanto os efeitos na sensibilidade a insulina se relacionam a aumentos na sua expressão e/ou atividade das proteínas sinalizadoras envolvidas na regulação da absorção da glicose e metabolismo muscular (Hawley et al., 2008).

Entretanto, podem ser encontrados resultados contraditórios em relação aos efeitos dos ER nos níveis de algumas adipocitocinas. Adicionalmente, não é claro se existem efeitos benéficos do treinamento em ER sobre as adipocitocinas na ausência da realização de exercícios aeróbicos, intervenções dietéticas ou perda de peso. Apesar disto, a literatura

recentemente disponível, apresenta um número considerável de estudos, que permitem algumas conclusões sobre os efeitos crônicos dos ER como única intervenção na adiponectina, leptina, PCR e TNF- α , e justificam a realização de uma revisão de literatura (Ahmadizad et al., 2007; Ara et al., 2006; Bautmans et al., 2005; Brooks et al., 2007; Bruunsgaard et al., 2004; Fatouros et al., 2006; Fatouros et al., 2005; Guadalupe-Grau et al., 2009; Heffernan et al., 2009; Kanaley et al., 2001; Klimcakova et al., 2006; Lindegaard et al., 2008; Olson et al., 2007; Praet et al., 2008; Prestes et al., 2009; Reynolds et al., 2004; White et al., 2006).

Efeitos agudos dos exercícios resistidos sobre as adipocitocinas

A realização de exercícios resulta em um efeito anti-inflamatório agudo relacionado à suprarregulação das adipocitocinas (Leung et al., 2008; Smith et al., 2008). Neste contexto os efeitos agudos dos ER também parecem depender de um apropriado equilíbrio entre as respostas das adipocitocinas anti- e pró-inflamatórias (Fehrenbach et al., 2006). Entretanto, os poucos estudos que analisaram as respostas agudas das adipocitocinas aos ER apresentam resultados por vezes divergentes, talvez devido a diferenças metodológicas (Nindl et al., 2002; Zafeiridis et al., 2003; Kanaley et al., 2001; Prestes et al., 2009; Varady et al., 2009; Fatouros et al., 2009). Por exemplo, homens jovens saudáveis apresentaram reduções significativas na leptina imediatamente, 30 minutos após (Zafeiridis et al., 2003) e também por aproximadamente nove horas após uma sessão de ER (Nindl et al., 2002). Diabéticos do tipo 2 também apresentaram reduções significativas de 30% na leptina 24 horas após a sessão de ER (Kanaley et al., 2001), enquanto mulheres pós-menopausadas treinadas apresentaram reduções significativas na IL-6, na leptina e na resistina em 24 e 48 horas após a sessão de ER (Prestes et al., 2009). Por outro lado, dois recentes estudos não reportaram alterações nos valores de leptina em indivíduos treinados imediatamente após a sessão de ER (Varady et al., 2009) e em idosos com sobrepeso nas 72 horas após a sessão de ER (Fatouros et al., 2009) mesmo quando outras adipocitocinas apresentaram respostas positivas.

Apenas três estudos até a presente data analisaram os efeitos agudos dos ER sobre os níveis de adiponectina (Varady et al., 2009; Fatouros et al., 2009; Mansouri et al., 2011). Varady e colaboradores (2009) observaram aumentos significativos da adiponectina de 30 a 37% imediatamente após a sessão de ER. Confirmando estes resultados, Fatouros e

colaboradores (2009) demonstraram que a adiponectina apresentou aumentos de forma dependente da intensidade dos ER por até 24 horas após a sessão. Entretanto, Mansouri e colaboradores (2011) não observaram nenhuma alteração em homens jovens treinados e não treinados em ER ao analisar a adiponectina quatro horas após a sessão de ER.

A maioria dos estudos sugere que a adiponectina e a leptina respondem positivamente a uma única sessão de ER de forma aguda. Entretanto, os resultados parecem variar de acordo com a amostra analisada e também, de acordo com os diferentes intervalos de tempo entre a realização do ER e a dosagem das adipocitocinas. Desta forma, estes resultados não podem ser extrapolados para uma população de mulheres sedentárias com Sp/Ob e, além disto, as respostas agudas de outras adipocitocinas a uma sessão de ER ainda merecem esclarecimento.

Resposta hipotensiva aos exercícios resistidos (ER)

O exercício físico tem sido recomendado como um importante meio de intervenção não farmacológica na prevenção e tratamento da hipertensão arterial (ACSM, 2004). Programas de exercício supervisionados e domiciliares têm demonstrado efeitos positivos na redução da hipertensão e no risco cardiovascular, com possíveis efeitos positivos na morbidade cardiovascular (Manfredini et al., 2009). Sabe-se que, a realização de exercícios de forma sistemática resulta em um importante fenômeno biológico chamado resposta hipotensiva ao exercício, caracterizado por reduções na PA sistólica e/ou diastólica após o exercício a valores abaixo dos observados em repouso ou antes do exercício (Kenney e Seals, 1993, Pescatello et al., 2004).

O potencial papel hipotensivo do ER também tem sido observado. Descreve-se que uma sessão aguda de ER pode resultar em uma resposta hipotensiva que pode durar até 24 horas (Queiroz et al., 2009). Além disso, dados recentes sugerem que os ER podem produzir maior resposta hipotensiva que os aeróbicos (Morais et al., 2011). Entretanto, os estudos que investigaram os efeitos da manipulação das diferentes variáveis de prescrição dos ER na magnitude e duração da resposta hipotensiva apresentaram resultados por vezes divergentes (Brown et al., 1994, De Salles et al., 2010^a; De Van et al., 2005, Hardy e Tucker, 1998, Keese et al., 2011, Mediano et al., 2005, Melo et al., 2006, Mohebbi et al., 2009, Niemelä et al., 2008, O'Connor et al., 1993, Polito e Farinatti, 2009, Polito et al., 2003, Queiroz et al., 2009,

Rezk et al., 2006, Roltsch et al., 2000, Ruiz et al., 2011, Scher et al., 2011, Simão et al., 2005, Simões et al., 2010).

Enquanto alguns autores demonstraram elevação ou manutenção da PA após uma sessão de ER (Niemelä et al., 2008, O'Connor et al., 1993, Roltsch et al., 2000), outros demonstraram reduções significativas na PA (Brown et al., 1994, De Salles et al., 2010^a; De Van et al., 2005, Hardy e Tucker, 1998, Keese et al., 2011, Mediano et al., 2005, Melo et al., 2006, Mohebbi et al., 2009, Polito e Farinatti, 2009, Polito et al., 2003, Queiroz et al., 2009, Rezk et al., 2006, Ruiz et al., 2011, Scher et al., 2011, Simão et al., 2005, Simões et al., 2010). A divergência de resultados pode ser atribuída às características específicas das amostras estudadas como o sexo, a faixa etária, estado de saúde e experiência prévia nos ER. Por outro lado, os autores que observaram resposta hipotensiva aos ER, demonstraram que a magnitude e duração desta resposta podem depender de diferenças no protocolo de treinamento relacionadas ao volume (Mediano et al., 2005; Polito e Farinatti, 2009) e/ou à intensidade de carga (Simão et al., 2005; Rezk et al., 2006).

Apenas um estudo investigou a resposta hipotensiva aos ER em grupos compostos apenas por mulheres (Fisher, 2001), e nenhum deles analisou estas respostas em amostras compostas por mulheres sedentárias com Sp/Ob. Desta forma, a verificação do efeito agudo dos ER em mulheres eutróficas e em mulheres sedentárias com Sp/Ob se faz necessária.

Efeitos agudos dos exercícios resistidos sobre o fluxo sanguíneo (FS)

A pletismografia de oclusão venosa (POV) tem sido extensamente utilizada para o estudo da fisiologia vascular humana, sendo considerada o padrão-ouro para investigação da função endotelial em arteríolas de resistência, além de ser conveniente e reprodutível tanto em indivíduos saudáveis e quanto em enfermos (Wilkinson et al., 2001). A POV não invasiva permite a avaliação do fluxo sanguíneo (FS) do antebraço e/ou panturrilha, a avaliação da vasodilatação endotélio-dependente e -independente, além de fornecer dados que estimam a condutância vascular (CV). Esta técnica tem fornecido informações essenciais sobre a dinâmica do FS no exercício, os mecanismos responsáveis por alterações no FS durante o exercício e o equilíbrio entre substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras que contribuem para o controle do FS em repouso e durante o exercício (Casey et al., 2008).

Estudos recentes sugerem que o FS avaliado por POV parece responder positivamente a uma única sessão de ER (Collier et al., 2010; Fahs et al., 2011; 2012). Collier e colaboradores (2010) compararam o efeito dos exercícios aeróbicos (30 minutos no cicloergômetro) com os dos ER (exercícios para membros inferiores e membros superiores; 3 séries de 10 repetições) no fluxo sanguíneo do antebraço (FSA) durante hiperemia reativa pós-oclusão (HRPO) analisada através de POV. Os autores demonstraram que os ER resultaram em aumento da capacidade vasodilatadora endotélio-dependente, enquanto tal efeito não foi demonstrado com os exercícios aeróbicos. Além disto, os ER resultaram em maior FSA e maior reposta hipotensiva (por 40 minutos) que os exercícios aeróbicos (Collier et al., 2010).

Posteriormente, Fahs e colaboradores (2011; 2012) em dois estudos, verificaram os efeitos agudos de diferentes programas de ER no FS e CV da panturrilha. Os programas de ER envolviam a realização de quatro exercícios para membros inferiores em três programas; o primeiro com baixas intensidades, o segundo com altas intensidades e o terceiro com baixas intensidades associadas à restrição venosa (*Low-intensity blood flow restricted*). Os três diferentes tipos de programas resultaram em aumentos no FS e CV da panturrilha em ambos os estudos (Fahs et al., 2011; 2012), sugerindo que este tipo de atividade física resulta em aumentos agudos do FS e CV em diferentes prescrições.

Entretanto, estes estudos utilizaram programas de ER envolvendo exercícios variados e analisaram apenas homens jovens e saudáveis (Collier et al., 2010; Fahs et al., 2011; 2012). Sendo assim, a análise dos efeitos agudos de um ER isolado no FSA e CV em mulheres eutróficas e em mulheres sedentárias com Sp/Ob pode elucidar o impacto que o Sp/Ob isolados apresentam na resposta vascular localizada ao exercício.

O problema

A dinâmica do FS é determinada por fatores locais, que primeiramente envolvem a ação de mecanismos de rápida vasodilatação, e secundariamente, mecanismos de ação prolongada que perpetuam a vasodilatação (Saunders et al., 2005). O aumento no FS induzido pelo exercício físico provoca maior força de cisalhamento vascular, que por sua vez atua sobre as células endoteliais através de uma série de eventos que conduzem à produção de NO, através da enzima NO-sintase endotelial (eNOS) (Harvey et al., 2005), embora outros

mecanismos locais e centrais estejam envolvidos na regulação da perfusão muscular durante o exercício (Delp et al., 1998). Sabendo que programas de exercício agudo resultam em importantes efeitos sobre a liberação de substâncias vasoativas e/ou sobre o controle endotélio-dependente do tônus vascular (Faria et al., 2010), identificamos a importância de analisar os efeitos agudos dos exercícios para um entendimento mais amplo do processo de adaptações crônicas ao treinamento.

Poucos estudos analisaram o impacto que a obesidade apresenta sobre a resposta aguda do FS ao exercício (Limberg et al., 2010; Kingsley e Figueroa, 2011). Apesar dos resultados sugerirem que a vasodilatação foi preservada nos antebraços e pernas exercitados de jovens obesos sedentários (Limberg et al., 2010), mais estudos utilizando diferentes técnicas de análise do FS são necessários para verificar se sujeitos com Sp/Ob apresentam limitações de FS muscular durante o exercício dinâmico.

A obesidade é comumente relacionada a um estado inflamatório e/ou disfunção endotelial ou microvascular, podendo a última ocorrer independentemente do diagnóstico de síndrome metabólica (Kraemer-Aguiar et al., 2010). Adicionalmente, sugere-se que mudanças na reatividade vascular ocorram em resposta à liberação de adipocitocinas inflamatórias pelo excesso de tecido adiposo (Singer e Granger, 2007). Acredita-se que o treinamento em ER resulta em um efeito anti-inflamatório a longo prazo, o que poderia estar relacionado ao somatório temporal das respostas inflamatórias agudas a realização de sessões de ER sucessivas. Entretanto, os poucos estudos que analisaram as respostas agudas das adipocitocinas aos ER apresentaram resultados divergentes (Nindl et al., 2002; Zafeiridis et al., 2003; Kanaley et al., 2001; Prestes et al., 2009; Varady et al., 2009; Fatouros et al., 2009; Mansouri et al., 2011).

Apesar da falta de consenso, a literatura apresenta um número considerável de estudos que analisaram os efeitos crônicos do treinamento em ER sobre os níveis de algumas adipocitocinas que, se analisados de forma conjunta, permitem algumas inferências e conclusões parciais. Já os efeitos agudos dos ER sobre as adipocitocinas foram investigados em poucos estudos, e nenhum deles analisou amostras compostas por mulheres com Sp/Ob. A POV é uma técnica eficiente para avaliação da reatividade vascular em mulheres com Sp/Ob. Além disso, o FSA avaliado por POV parece responder positivamente a uma única sessão do ER em indivíduos saudáveis (Collier et al., 2010; Fahs et al., 2011; 2012). Como poucos estudos avaliaram a resposta do FS ao exercício em mulheres com Sp/Ob, nenhum deles utilizando POV, acreditamos que a análise dos efeitos agudos do ER sobre o FS, CV e resposta endotelial (através da POV) com concomitante análise da resposta inflamatória em

mulheres com Sp/Ob possibilitará um melhor entendimento sobre as ações impostas por este tipo de exercício na resposta vascular desta população.

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo geral

Os objetivos da presente tese de doutorado foram: 1) analisar, em uma revisão da literatura, estudos longitudinais que avaliaram os efeitos do treinamento em ER sobre a adiponectina, leptina, PCR e TNF- α ; e 2) avaliar, através da realização de um estudo original, os efeitos agudos de um ER isolado sobre a PA, frequência cardíaca (FC), FSA, CV, respostas endotelial e inflamatória de mulheres jovens com Sp/Ob.

1.2 Objetivos específicos

1.2.1 Objetivo específico 1

Analisar em uma revisão de literatura, estudos longitudinais que avaliaram os efeitos do treinamento em ER (realizado como única intervenção) sobre a adiponectina, leptina, PCR e TNF- α (Estudo de revisão).

1.2.2 Objetivo específico 2

Verificar e comparar os efeitos agudos do ER (flexão unilateral de cotovelo) na PA, FC, FSA, CV, vasodilatação endotélio-dependente e vasodilatação endotélio-independente de mulheres eutróficas e mulheres com Sp/Ob (Estudo original).

1.2.3 Objetivo específico 3

Comparar os valores de adipocitocinas adiponectina, IL-6, leptina, resistina, TNF- α e da endotelina-1 (ET-1) em repouso entre mulheres eutróficas e mulheres com Sp/Ob (Estudo original).

1.2.4 Objetivo específico 4

Verificar os efeitos agudos do ER (flexão unilateral de cotovelo) nas adipocitocinas adiponectina, IL-6, leptina, resistina, TNF- α e na ET-1 de mulheres com Sp/Ob (Estudo original).

2 HIPÓTESES

Tinha-se como hipótese inicial que a revisão de literatura indicaria relações entre os resultados obtidos nos diferentes estudos, as características das amostras analisadas (idade, sexo, composição corporal) e os protocolos de treinamento em ER utilizados (volume, intensidade, duração), sugerindo em quais populações este tipo de treinamento resulta em melhora dos níveis de adipocitocinas e do perfil inflamatório e quais protocolos de treinamento em ER são mais eficientes. Enquanto no estudo original, tinha-se como hipótese inicial que as mulheres do grupo com Sp/Ob apresentariam disfunção endotelial e inflamação mesmo na ausência do diagnóstico de doença vascular ou síndrome metabólica. Acreditava-se que as mulheres do grupo controle apresentariam a PA, FC e perfil inflamatório em menores níveis, e FSA e CV mais elevados em repouso que as mulheres do grupo Sp/Ob. Acreditava-se, também, que as mulheres do grupo controle apresentariam respostas positivas mais pronunciadas que as mulheres do grupo Sp/Ob em todas as variáveis comparadas. E por fim esperava-se que a realização do ER resultasse na melhora das variáveis analisadas e do perfil inflamatório no grupo com Sp/Ob.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Estudo de revisão

Os materiais e métodos utilizados para seleção e análise dos estudos incluídos na revisão de literatura serão descritos no capítulo 4 (resultados), sessão 4.1 (Estudo de revisão).

3.2 Estudo original

3.2.1 Universo e amostragem

O universo do presente estudo foi composto por uma equipe multidisciplinar do Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular (BioVasc) (Centro Biomédico - UERJ), sujeitos da Escola de Educação Física e Desportos (UFRJ) e pacientes encaminhados do Ambulatório de Obesidade e Síndrome Metabólica da Disciplina de Endocrinologia na Policlínica Piquet Carneiro (UERJ). A amostragem do presente estudo é caracterizada como intencional e de conveniência e respeitou os critérios de inclusão e exclusão a seguir.

3.2.2 Critérios de inclusão

Para inclusão na amostra, as voluntárias deveriam ser mulheres, estar entre 18 e 30 anos e ter um IMC menor que 35 kg/m² [grupo controle (IMC < 25 kg/m²) e grupo Sp/Ob (IMC ≥ 25 kg/m²)]. As participantes sedentárias com Sp/Ob realizaram um teste ergométrico e exames de sangue, e somente foram incluídas no estudo, caso estivessem dentro dos padrões de normalidade.

3.2.3 Critérios de exclusão

Foram excluídas da amostra fumantes, usuárias de qualquer recurso ergogênico e/ou medicamento, e as portadoras das seguintes patologias como critérios para a exclusão: diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, doença endócrina, nefropatia, doença hepática, doença psiquiátrica e hipertensão arterial.

3.2.4 Amostra

Trinta e duas mulheres (18-30 anos) participaram voluntariamente do estudo e foram intencionalmente separadas em dois grupos de acordo com o nível de adiposidade avaliado através do IMC com o valor de corte de 25 kg/m^2 . Os grupos foram caracterizados como controle e Sp/Ob (Tabela 1). Todas as participantes completaram a triagem onde foram avaliados os históricos de atividade física, histórico médico, incluindo medicamentos e história familiar de doença cardiovascular. Com exceção do nível de adiposidade elevado, as participantes do grupo Sp/Ob foram consideradas saudáveis e livres de doenças cardiovasculares ou do metabolismo lipídico ou glicídico, julgado pelo histórico médico, e também com base nos níveis de PA, glicose, colesterol total, triglicérides e nos resultados do teste ergométrico. Todas as participantes eram não fumantes e não estavam em uso de qualquer medicamento cardiovascular, enquanto o uso de anticoncepcionais foi permitido. Todas as participantes do grupo Sp/Ob eram sedentárias e não realizavam atividade física a pelo menos seis meses. As participantes eram instruídas a evitar a realização de exercícios, o consumo de álcool e de cafeína nas 24 horas antes dos dias de coleta e não se envolver na realização de nenhum exercício durante o período do estudo. Como o gênero parece influenciar o efeito do treinamento em ER no sistema cardiovascular, pois se sugere que em mulheres este tipo de exercício resulta em maiores reduções da PA diastólica e menor endurecimento arterial (Collier, 2008), este dado guiou nossa decisão de escolher uma amostra composta apenas por mulheres. A principal fonte de seleção das candidatas do grupo controle foi a Escola de Educação Física e Desportos (UFRJ), após a permissão da direção e/ou responsáveis. A principal fonte de seleção das candidatas do grupo Sp/Ob foi a

Policlínica Piquet Carneiro (UERJ), através da avaliação dos critérios de inclusão em seus prontuários.

3.2.5 Ética da pesquisa

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (2203-CEP/HUPE), e atendeu às normas sobre pesquisa envolvendo seres humanos, que constam na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de outubro de 1996. Antes da coleta de dados as voluntárias concordaram com o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE - contendo o objetivo da pesquisa, procedimentos de avaliação, caráter de voluntariedade). O estudo somente foi iniciado após aprovação do Comitê de Ética responsável e consentimento por escrito de todas as participantes interessadas na pesquisa.

3.2.6 Procedimentos de coleta de dados

Antes da intervenção foi realizada uma anamnese e exame físico na avaliação médica inicial com aplicação dos critérios de elegibilidade dos pacientes e avaliação clínica com foco em fatores de risco cardiovascular. No primeiro dia de coleta foram realizadas a avaliação da composição corporal e o teste de 1-RM no ER de flexão unilateral do cotovelo direito com haltér (rosca bíceps unilateral sentada) (45 minutos). No segundo dia foi realizado o reteste de 1-RM (15 minutos). No terceiro dia, foi realizada a sessão experimental de ER, amostras de sangue, e o exame de POV (~120 minutos). As duas sessões de testes de 1-RM foram realizadas com intervalo de 72 horas, e sete dias após a segunda sessão de teste de 1-RM, a sessão experimental foi realizada. A abordagem experimental consistiu em cinco séries de 10 repetições com 70% de 1-RM e um minuto de intervalo entre as séries no ER flexão unilateral do cotovelo. Medidas de PA, FC e FSA (determinado através da POV) foram realizadas em repouso e durante uma hora após a realização do ER em ambos os grupos (Figura 1). O perfil inflamatório e a ET-1 foram avaliados em repouso nos dois grupos e após o ER apenas no grupo Sp/Ob.

Tempo	-55		-40	-20	-5	0	1-5	20	30	40	50	55 min
Avaliação	Amostra de sangue	Repouso	FSA HRPO	FSA nitro	FSA Basal	<i>Exercício resistido</i>	FSA HRPO	FSA Basal	FSA HRPO	FSA Basal	FSA nitro	Amostra de sangue
Avaliações adicionais	PA a cada 10 min e FC continuamente											

Figura 1. Avaliações e procedimentos. FSA – fluxo sanguíneo do antebraço; FSA HRPO – fluxo sanguíneo do antebraço durante a hiperemia reativa pós-oclusão; FSA nitro – fluxo sanguíneo do antebraço após a administração de nitroglicerina; PA – pressão arterial; FC – frequência cardíaca.

3.2.7 Avaliação clínica

Foram valorizados diversos dados obtidos na anamnese, principalmente histórico de doença cardiovascular, idade, uso de medicamentos, tabagismo e sedentarismo. O histórico familiar foi detalhado em parentes de primeiro grau com ênfase para doenças crônico-degenerativas, câncer e mortalidade coronária. Além disto, foram realizadas medidas de PA (média de três medidas de PA sistólica e diastólica obtidas na sala de atendimento em posição supina após 20 minutos de repouso, com intervalos de cinco minutos entre as medidas).

Nesta visita, as participantes do grupo Sp/Ob foram encaminhadas para a realização do teste ergométrico e exames de sangue antes da inclusão no estudo.

3.2.8 Teste ergométrico na esteira

Antes da inclusão no estudo, as participantes do grupo Sp/Ob realizaram um teste ergométrico na esteira seguindo um protocolo em rampa, que foi aplicado por um cardiologista experiente. Brevemente, este protocolo inicia-se com o avaliado caminhando em velocidade baixa, e gradualmente esta velocidade é aumentada. Com início em zero, o ângulo de inclinação da rampa é progressivamente aumentado em intervalos fixos (120 segundos). Os graus de aumento do ângulo de inclinação da rampa foram calculados de acordo com a capacidade funcional estimada para que o protocolo fosse completado entre seis e 12 minutos (Fletcher et al., 2001).

3.2.9 Avaliação antropométrica

No primeiro dia de teste de 1-RM, foram coletados dados como massa corporal, estatura e perímetros corporais da cintura e quadril. As medidas antropométricas de estatura e massa corporal foram realizadas com a utilização de uma balança digital (*Filizola, São Paulo, SP, Brazil*). Cintura com o abdômen relaxado em sua menor circunferência e quadril em sua maior circunferência também foram avaliados. O IMC foi estimado através da divisão da

massa corporal em kilogramas pelo quadrado da estatura em metros, enquanto a relação cintura-quadril foi estimada através da divisão da circunferência da cintura pela circunferência do quadril em centímetros.

3.2.10 Teste de força para uma repetição máxima (1-RM)

Todas as duas sessões de teste de 1-RM foram realizadas na posição sentada e usando o braço direito. Para verificar a reprodutibilidade, o teste e reteste de 1-RM no ER de flexão unilateral do cotovelo com haltér (rosca bíceps unilateral sentada) foram realizados em dois dias não consecutivos separados por 72 horas (Levinger et al., 2009). Após o aquecimento específico realizado com cargas baixas, a carga para 1-RM foi determinada em menos de cinco tentativas com intervalos de cinco minutos entre tentativas. A maior carga alcançada em ambos os dias de testes foi considerada como carga de 1-RM. As participantes eram instruídas a evitar a realização de exercícios no período de testes. Para minimizar os erros durante os testes de 1-RM, as participantes receberam instruções padronizadas sobre os procedimentos do teste e técnicas de execução do ER. Foram adotadas as seguintes estratégias: a) instruções padronizadas foram fornecidas antes do teste, de modo que a avaliada estivesse ciente de toda a rotina que envolvia a coleta de dados; b) a avaliada foi instruída sobre a técnica de execução do exercício; c) o avaliador esteve atento quanto à posição adotada pela avaliada no momento da medida, pois pequenas variações no posicionamento das articulações envolvidas no movimento poderiam acionar outros músculos, levando a interpretações errôneas dos escores obtidos; d) estímulos verbais foram realizados a fim de manter alto o nível de estimulação; e) os pesos adicionais utilizados no estudo foram previamente aferidos em balança de precisão.

3.2.11 Sessão experimental de exercício resistido (ER)

Assim como as sessões de teste de 1-RM, a sessão de ER foi realizada na posição sentada e usando o braço direito. Após jejum noturno de 10 a 12 horas, esta sessão foi realizada em uma sala com temperatura constante ($20 \pm 1^\circ\text{C}$). Antes das medidas iniciais, as participantes foram instruídas a esvaziar a bexiga. A sessão experimental de ER consistiu em

cinco séries de 10 repetições com 70% de 1-RM e um minuto de intervalo entre as séries no ER flexão unilateral do cotovelo. Para assegurar que 10 repetições fossem realizadas por todas as participantes em todas as séries, as mesmas foram verbalmente encorajadas durante todas as séries, e se necessário recebiam ajuda para completar as repetições durante a fase concêntrica. Um metrônomo foi utilizado para controlar a velocidade durante as fases concêntricas e excêntricas (calibrado em dois segundos para fase concêntrica e dois segundos para a fase excêntrica). A sessão de ER foi realizada pela manhã no mesmo horário de realização dos testes de 1-RM.

3.2.12 Medida de pressão arterial (PA)

Um equipamento semiautomático (*Spacelabs Medical, Redmond, WA, USA*) foi utilizado para todas as medidas de PA, as quais foram realizadas no braço direito com as participantes na posição supina. Essas medidas foram aferidas no repouso (antes da sessão de ER), e em três, 10, 20, 30 e 40 minutos após a realização da sessão de ER.

3.2.13 Medidas de Frequência Cardíaca (FC) e Fluxo Sanguíneo do Antebraço (FSA)

As medidas de FC foram realizadas continuamente durante toda a sessão experimental de ER através de um aparelho de eletrocardiograma II (ECG) (*Multiparameter patient monitor - Lifewindow LW6000, Digicare Biomedical Technology, West Palm Beach, WA-USA*). O FSA foi avaliado no antebraço esquerdo através da POV (*EC-6; Hokanson, Bellevue, WA, USA*) como previamente descrito (Kraemer–Aguilar et al., 2006), embora apenas tenham sido usados procedimentos não invasivos neste protocolo. A mudança do volume do membro superior foi medida por um sensor elástico disposto ao redor do antebraço no seu maior diâmetro e conectado ao pletismógrafo. Durante a análise do FSA, foi realizado o bloqueio do retorno venoso por um manguito insuflado na porção superior do braço a 60 mmHg, utilizando-se um insuflador rápido, e outro manguito insuflado no punho a 200 mmHg um minuto antes do início das medidas a fim de isolar a circulação da mão, evitando com isso a interferência dos *shunts* arteriovenosos da mão. A média de quatro curvas (ciclos de 15

segundos) foi utilizada para a determinação do FSA (ml/min.100ml tecido⁻¹). O FSA basal foi verificado em repouso, e também em 20 e 40 minutos após a sessão de ER. Para verificação da vasodilatação endotélio-dependente, o protocolo não invasivo consistiu na avaliação do FSA durante a HRPO, alcançada após três minutos de oclusão arterial. O FSA durante a HRPO foi verificado em repouso (antes da sessão de ER), imediatamente após e 30 minutos após a sessão de ER. A vasodilatação endotélio-independente foi determinada após administração sublingual de 400µg de nitroglicerina (*Nitrolingual® pumpspray, Aventis, Auckland, Australia*) em repouso e também em 50 minutos após a sessão de ER. O *spray* sublingual de nitroglicerina apresenta meia-vida de aproximadamente dois minutos e 30 segundos (Kirsten et al., 1998). O equipamento de VOP foi conectado a um conversor analógico-digital (*PowerLab/8SP, AD instruments, Castle Hill, Australia*) e os dados foram analisados pelo programa *Power Lab (8SP-AD Instruments, Castle Hill, Australia)* em computador IBM compatível. Para todas as medidas, o valor de FSA foi normalizado para fluxo por unidade de PA média (ou seja, CV do antebraço) usando a equação: $CV = (FSA/PA \text{ média}) \times 1000$ (Fahs et al., 2011).

3.2.14 Análises bioquímicas

As medidas laboratoriais foram realizadas após jejum noturno de 10 a 12 horas por método automatizado (*Modular Analytics PP; Roche, Basel, Switzerland*). A glicose em jejum, o colesterol total e os triglicérides foram medidos através de enzima GOD-PAP antes da inclusão no estudo apenas no grupo Sp/Ob. Amostras de sangue (10 ml) foram coletadas de ambos os grupos antes da sessão de ER para medidas de adipocitocinas inflamatórias e ET-1, e apenas no grupo Sp/Ob novas amostras foram coletadas em aproximadamente 55 minutos após o término da sessão. Todas as amostras de sangue foram centrifugadas, e o plasma foi armazenado a -80°C para posterior análise. A adiponectina, IL-6, leptina, resistina, TNF-α e ET-1 foram medidas por ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay, R & D Systems, Minneapolis, MN, USA*). Os coeficientes intra-, inter-ensaios e a sensibilidade das medidas de adiponectina, IL-6, leptina, resistina, TNF-α, e ET-1 foram, respectivamente de: 4,0%, 2,7%, e 0,00025µg/ml; 3,9%, 8,4%, e 0,04pg/ml; 2,0%, 1,9%, e 0,0078ng/ml; 1,6%, 4,0%, e 0,03ng/ml; 5,9%, 8,8%, e 0,1pg/ml; 2,0%, 4,9%, e 0,087pg/ml.

3.2.15 Análise estatística

Inicialmente, realizamos testes de normalidade e homocedasticidade (*Bartlett criterion*) para verificar se todos os dados apresentariam distribuição e homocedasticidade normais. Os dados antropométricos, cargas para 1-RM, PA sistólica, diastólica, média e FC apresentaram distribuições normais, e são apresentados através da média \pm desvio padrão (DP). Testes t pareados foram utilizados para as comparações dos dados antropométricos, cargas de 1-RM, PAs sistólica, diastólica, média e FC entre grupos. *ANOVA two-way* para medidas repetidas foi utilizada para comparar possíveis diferenças na PA (sistólica, diastólica e média) e FC intra- e intergrupos. *Post-hoc* LSD (*least square difference*) foi utilizado quando efeitos significativos foram obtidos pela análise. O FSA, a CV, as adipocitocinas e a ET-1 não apresentaram distribuições normais e são apresentadas através da mediana, primeiro e terceiro quartil. Testes de *Kruskal-Wallis* e *Mann-Whitney* foram utilizados para análise do FSA e CV (basal, durante HRPO e após administração de nitroglicerina) intra- e intergrupos, respectivamente. Os dados de FSA e da CV medidos em série foram analisados através do modelo generalizado de equações estimativas (GEE) (Liang e Zeger, 1986) usando a família gaussiana, função identidade *link* e correlação estrutural auto-regressiva. Os modelos incluíram as co-variáveis demográficas (idade), antropométricas (relação cintura-quadril e IMC ou nível de adiposidade) e fisiológicas (FC e PA média). O IMC foi testado como variável contínua (nível de adiposidade) e categórica (<25 e ≥ 25 kg.m⁻²). A co-variável que resultou no melhor modelo foi utilizada, e as variáveis foram transformadas quando necessário. Os melhores subconjuntos de co-variáveis foram selecionados usando o critério de quasi-verossimilhança sob o modelo de independência (*quasilikelihood under the independence model information criterion* - QIC) (Pan, 2001). Adicionalmente, realizamos testes de *Mann-Whitney* para a comparação dos valores das adipocitocinas e ET-1 entre grupos, e testes de *Wilcoxon* para a comparação dos valores das adipocitocinas e ET-1 entre o repouso e após a realização da sessão de ER apenas no grupo Sp/Ob. O valor de alfa adotado para determinação da significância das comparações foi de 0,05. Os programas *Statistica* (*Statsoft; Tulsa, OK, USA*) e *Stata 11* (*StataCorp; College Station, TX, USA*) foram utilizados na análise estatística.

4 RESULTADOS

4.1 Estudo de revisão

Effects of Resistance Training on Cytokines

Authors

B. F. de Salles¹, R. Simão², S. J. Fleck³, I. Dias¹, L. G. Kraemer-Aguiar¹, E. Bouskela¹

Affiliations

¹ Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Physiological Sciences Department, Rio de Janeiro, Brazil

² Universidade Federal do Rio de Janeiro, School of Physical Education and Sports, Rio de Janeiro, Brazil

³ Colorado College, Sport Science Department, Colorado Springs, United States

Key words

- adiponectin
- leptin
- C-reactive protein
- tumor necrosis factor alpha
- exercise training
- strength training

Abstract

It is speculated that exercise training decreases resting levels of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and C-reactive protein (CRP); reduces body mass and leptin (LP); and increases adiponectin (AD) and insulin sensitivity. This systematic review analyzed the effectiveness of resistance training (RT) longitudinal clinical studies on AD, LP, CRP and TNF- α . Seventeen studies were included and the majority of randomized controlled trials support that RT produces increases in AD, and decreases in both LP and CRP. Greater responses in AD and LP were evident in overweight and obese individuals; while

RT appeared to be effective in reducing CRP in obese individuals, and older adults. Additionally, women may be more responsive to RT effects on AD, LP and CRP. Training duration and intensity may affect the response of AD and CRP with greater responses shown with 16 weeks or more of training and/or with intensities greater than 80% of one repetition maximum. No response to RT of TNF- α levels was apparent. Although based on a limited number of studies, some of which are uncontrolled non-randomized in design, our review suggests some positive effects of RT programs on cytokine levels, but specifics of the responses in different populations need further elucidation.

accepted after revision
February 25, 2010

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1251994>
Published online:
April 29, 2010
Int J Sports Med 2010; 31:
441–450 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0172-4622

Correspondence

Prof. Belmiro Freitas de Salles
Universidade do Estado do
Rio de Janeiro
Physiological Sciences
Department
Laboratory for Clinical and
Experimental Research in
Vascular Biology (BioVasc)
Biomedical Center
Universidade do Estado do
Rio de Janeiro
20550-013 Rio de Janeiro
Brazil
Tel.: +55/21/32 986 592
Fax: +55/21/32 986 592
belmirosalles@uerj.br

Introduction

Atherosclerosis, hypertension, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and excessive adiposity, mainly abdominal or visceral, often result in an increase of inflammatory biomarkers characterizing a state of subclinical chronic inflammation [33]. In these conditions an elevation of serum C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) takes place indicating a systemic inflammatory condition implicated in the pathogenesis of cardiovascular diseases [9,24,35]. In addition to CRP and TNF- α , other cytokines, such as leptin and adiponectin, have also been associated with insulin resistance [13]. Leptin is positively associated with body fat and plasma insulin concentration [9,38] despite its effects on satiety and weight reduction [35]. Ultimately, hyperleptinemia results from a peripheral resistance to leptin action. Conversely, adiponectin is inversely correlated to body mass index (BMI) and body fat [18] and associated with anti-inflammatory and anti-atherogenic properties [9,13,28,30,35]. These cytokines seem to be inter-related and some studies suggest that adiponectin indirectly

decreases the level of CRP through a dose-dependent reciprocal inhibition of TNF- α [39]. It has been demonstrated that chronic exercise alters specific inflammatory biomarkers and cell adhesion [20,37,41]. In healthy young adults, high-intensity aerobic training down regulates cytokine release from monocytes [24]. Some cytokines could also activate leucocytes [37] suggesting that regular exercise positively affects the immune system [12]. Exercise training can modulate cytokine production at the levels of gene expression, protein ligand and receptor binding, eventually having local and systemic consequences [27]. Furthermore, it is speculated that exercise training could decrease resting levels of TNF- α and, ultimately CRP production, by reducing body mass and leptin levels while increasing adiponectin and insulin sensitivity [9,20]. The possible ability of exercise to modulate immune function through cytokine production has prompted some investigators to explore the effects of training on cytokines [27]. Cross-sectional and longitudinal studies have investigated the effects of exercise training on inflammation mediated cytokines [27]. A recent review con-

Review

cluded that two-thirds of 40 observational studies reported an inverse relationship between inflammatory factors and physical fitness after adjustment for subjects being either overweight or obese [24]. However, little is known regarding specific effects of resistance training (RT) on these inflammatory biomarkers.

RT has been shown to be an effective component of weight management programs due to increases in caloric expenditure, lean body mass and resting metabolic rate [2,3]. In addition, RT has also been shown to influence vascular function and whole-body insulin sensitivity [44]. The latter effect was mainly attributed to vascular remodeling (expansion of the capillary network and enlargement of existing vessels) [24] and to increased expression and/or activity of key signaling proteins involved in the regulation of glucose uptake and metabolism in muscle [6]. On the other hand, there is a lack of agreement concerning the chronic effects of RT on plasma cytokines. Furthermore, it is not clear whether RT in the absence of aerobic exercise, dietary interventions or weight loss can modify cytokine levels. However, there are a sufficient number of studies concerning the effect of RT on adiponectin, leptin, CRP and TNF- α to draw some conclusions concerning the effect of RT on these cytokines.

The short-term RT inflammatory response has been extensively described, and may produce a long-term 'anti-inflammatory' effect related to up-regulation of cytokines [24,40]. In this context, the effect of RT on the inflammatory response depends on an appropriate balance between cytokine responses [12]. Thus, the purpose of this systematic review was to examine the effectiveness of RT only in altering the serum concentration of some cytokines (adiponectin, leptin, CRP and TNF- α).

Material and Methods

Studies search

Studies concerning effects of RT on cytokines were searched on Scielo, Science Citation Index, National Library of Medicine, MEDLINE, Scopus, Sport Discus and CINAHL databases, utilizing the following key words: adiponectin, leptin, C-reactive protein, adipokines, tumor necrosis factor alpha, cytokines, and respective abbreviations combined with: resistance training, resistance exercise, resistive exercise, strength training, weight

training and weightlifting. Names of authors cited in some studies were also utilized in the search. Hand searches of relevant journals and reference lists obtained from articles were also conducted at the Federal University of Rio de Janeiro and State University of Rio de Janeiro libraries. The last search was performed in December 2009.

Inclusion criteria

Only longitudinal clinical intervention studies examining RT as the sole intervention and its effects on serum cytokines levels were included.

Exclusion criteria

Studies were excluded for the following reasons: the design did not investigate RT only intervention; they were non-English language papers; articles were reviews or abstracts; or RT was confounded by other factors such as aerobic exercise programs, diet or pharmacological intervention.

Studies included

The search resulted in 42 potentially relevant longitudinal clinical interventional studies analyzing one or more of the searched cytokines. Twenty-five potential relevant studies were excluded due to concomitant performance of other types of exercise, diet programs or other confounding factors (○ Fig. 1). After a meticulous analysis 17 studies were included in the review. Eleven studies observed the influence of RT on only one of the cytokines searched: five uncontrolled [6,10,17,31,36], two non-randomized controlled trials [19,26] and four randomized controlled trials [1,4,8,15]. Six studies examined the effect of RT on two or more of the searched cytokines: three uncontrolled [21,32,43], and three randomized controlled trials [7,11,29]. Serum adiponectin was analyzed in six (two uncontrolled and four randomized controlled trials), leptin in six (two uncontrolled, one non-randomized controlled and three randomized controlled trials), CRP in six (four uncontrolled and two randomized controlled trials), and TNF- α in eight studies (six uncontrolled, one non-randomized controlled and one randomized controlled trials) (○ Fig. 1).

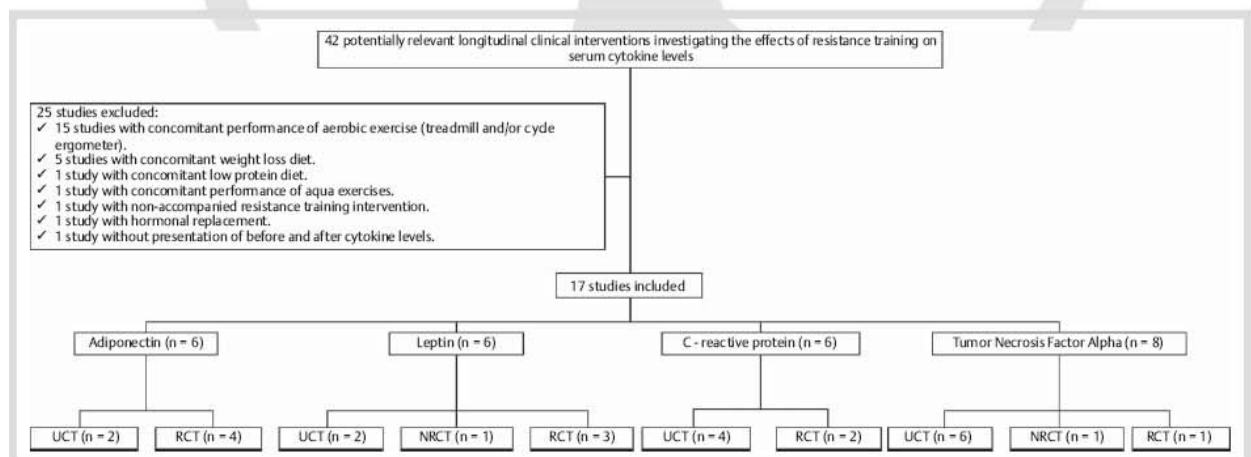


Fig. 1 Summary of search results. n – number of studies; UCT – uncontrolled trials; NRCT – non-randomized controlled trials; RCT – randomized controlled trials.

Results



Adiponectin

Changes in serum adiponectin were analyzed in six studies of chronic RT intervention (◉ Table 1). Three of them (three randomized controlled trials) showed significant elevations in serum adiponectin levels [7,11,29] and the other three studies (two uncontrolled and one randomized controlled trial) did not show any effect of RT on adiponectin [1,21,31]. The majority of randomized controlled trials demonstrated a significant increase in adiponectin levels after RT (◉ Table 1) and no study reported a reduction. It appears reasonable to conclude that RT as the sole intervention may increase adiponectin levels. Differences in sample characteristics (age, gender, health status), RT intervention (duration, weekly frequency and intensity), and also body mass changes, may have influenced these results.

Older subjects seem to be more prone to adiponectin changes than younger ones; and women may show greater changes than men (◉ Table 1). There may be a trend for greater improvement of adiponectin levels in overweight compared to obese or obese diabetic individuals, but this observation requires further elucidation. There are some studies that suggest that, even without changes in body composition, RT seems to be effective in increasing adiponectin levels (◉ Table 1). Furthermore, a training duration of 16-weeks or more and intensities equal to or greater than 80% 1RM and/or sets carried to momentary muscular failure may be necessary for significant increases in adiponectin levels. Increased concentrations of plasma adiponectin are positively correlated to insulin sensitivity [33], therefore, increases in adiponectin levels due to RT, independent of diet intervention and body composition variation, may be attributed to an enhancement of insulin sensitivity caused by training [11], but additional studies evaluating insulin sensitivity and adiponectin levels after chronic RT performance in overweight and obese individuals are needed to confirm or refute this conclusion.

Leptin

Serum leptin was analyzed in a total of six studies after RT as the sole intervention (◉ Table 2). Five of these studies (two uncontrolled, one non-randomized controlled and two randomized controlled trials) showed significant reductions in serum leptin levels after RT [11, 15, 19, 21, 32], while one randomized controlled trial failed to demonstrate an effect [4]. Thus, no study reported elevations of leptin and it appears RT alone can significantly reduce serum leptin levels. However, differences in sample characteristics, type (training duration, intensity, volume) of RT intervention and body mass changes as a result of training or alterations in life style, may affect and have a relationship with changes in serum leptin concentration due to RT.

The majority of studies reported significant reductions of serum leptin levels, supporting that RT alone has significant positive effects on this cytokine's concentration. The results suggest that reductions in leptin levels related to RT may not be related to the age of study participants and may occur in both men and women (◉ Table 2). Furthermore, this type of exercise could be more effective in reducing leptin levels in overweight and obese subjects than in healthy subjects (◉ Table 2). No study reported a significant body mass change due to RT, indicating that even without changes in body mass RT seems to be effective in reducing serum leptin levels. Training durations as short as 6 to 12 weeks have shown significant decreases in leptin levels. While higher training intensities may be related to more pronounced

results, they are not essential to achieve significant serum leptin reductions (◉ Table 2).

C-Reactive Protein

Serum CRP changes due to RT were examined in a total of six studies (◉ Table 3). Four of them (two uncontrolled and two randomized controlled trials) showed significant reductions in serum CRP levels after RT intervention [7, 17, 29, 43]. Conversely one uncontrolled trial reported a significant increase [10] and another uncontrolled trial showed no significant change in CRP levels [21]. It should be mentioned that the only two studies that examined RT effects on CRP using randomized controlled experimental designs demonstrated significant reductions in serum CRP levels (◉ Table 3).

The majority of all studies reported significant reductions in serum CRP levels; with the only two randomized controlled trials supporting that RT alone can have significant positive effects on serum CRP levels in adult to older subjects. Furthermore, in one study, CRP was reduced following RT in young overweight African-American men, but not in American white men. On the other hand, one study suggests that RT intervention may result in an elevation of CRP levels in young healthy men, but inflammatory effects and possibly the effect of a high training volume and maximal training loads are related to these results (◉ Table 3). Studies on women suggest that RT can reduce CRP levels. Furthermore, RT may be more effective at reducing CRP levels in overweight and obese populations compared to healthy subjects, and these results may be related to higher baseline levels of CRP in overweight or obese subjects than healthy subjects (◉ Table 3). Training durations longer than 16 weeks, training frequencies of at least two sessions per week, and training intensities equal to approximately 80% of 1RM may be necessary for significant reductions of CRP (◉ Table 3). Additionally, one study suggests that training programs that reach higher weekly frequencies (six sessions/week) and maximal training intensity (100% 1RM) may be too stressful and may result in a rise of serum CRP levels, even in healthy subjects. It is likely that exercise training reduces CRP directly by reducing cytokine production by adipose tissue, muscle and mononuclear cells, and indirectly by increasing insulin sensitivity and improving endothelial function [20]. Previously, our group reported a decrease of CRP levels associated with improvement of endothelial function after drug intervention in non-diabetic overweight/obese subjects [5]. If RT positively affects vascular function as previously suggested [44] a similar relationship between CRP and endothelial function is a matter of debate and future research. Finally, it is important to note that subjects of a unique study [10] that showed increases of CRP levels had low pre-training CRP levels while all other studies had higher pre-training values and generally demonstrated a decrease in CRP after RT.

Tumor Necrosis Factor- Alpha

TNF- α level was analyzed in a total of eight studies after RT intervention (◉ Table 4). None of the studies (six uncontrolled, one non-randomized controlled trial and one randomized controlled trial) demonstrated any influence of the RT intervention on serum TNF- α levels [6, 8, 21, 26, 31, 32, 36, 43]. These results indirectly support previous findings showing that RT was not associated with changes in serum TNF- α levels [34]. However, no studies were conducted with young subjects or used long-term interventions leaving open the possibility that TNF- α levels may change in young subjects or with longer training durations. Fur-

Table 1 Adiponectin level changes ($\mu\text{g/ml}$) due to resistance training: subject characteristics and resistance training intervention description.

Study	Subjects	Duration	Resistance Training Intervention	Groups characteristics and type of intervention: number of subjects, age (years) and body mass index ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	Body mass (kg)		Adiponectin levels ($\mu\text{g/ml}$)		P-value
					Before	After	Before	After	
<i>uncontrolled trials</i>									
Klimcakova et al. [21]	middle age obese men	12 wk	17 exercises; 1–3 sets; 12–15 reps (60–70% 1RM); 3 x/wk	RT (n = 12; 50.4 \pm 2.3 yr; 33.6 \pm 1.2 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	109.2 \pm 12.6	109.5 \pm 12.9	5.6 \pm 3.9	5.05 \pm 3.1	0.68
Praet et al. [31]	middle age obese T2D men	10 wk	5 exercises; 2 sets; 10 reps (50% 1RM); 3 x/wk	RT (n = 11; 59.1 \pm 7.5 yr; 32.2 \pm 4.0 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	97.6 \pm 16.1	–	5.4 \pm 2.6	5.3	0.75
<i>randomized controlled trials</i>									
Fatouros et al. [11]	older overweight men	6 months	8 exercises; 2–3 sets; 14 reps (LI-45–50% 1RM); 10 reps (MI-60–65% 1RM); 8 reps (HI-80–85% 1RM); 2 x/wk	CG (n = 10; 69.8 \pm 5.1 yr; 28.7 \pm 2.1 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	80.3 \pm 9.8	80.3 \pm 7.2	7.2 \pm 2.7	7.8 \pm 3.5	>0.05
Olson et al. [29]	adult overweight women	1 yr	9 exercises; 3 sets; 8–10 reps (8RM); 2 x/wk	RT – LI (n = 14; 71.1 \pm 3.6 yr; 30.1 \pm 3.5 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	81.2 \pm 12.0	81.5 \pm 6.3	7.4 \pm 2.3	8.5 \pm 2.2	>0.05
				RT – MI (n = 12; 69.7 \pm 3.8 yr; 29.0 \pm 2.8 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	80.1 \pm 9.2	78.8 \pm 7.1	7.8 \pm 1.4	9.5 \pm 1.1 ^a	<0.05
				RT – HI (n = 14; 70.8 \pm 2.8 yr; 29.9 \pm 4.2 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	82.0 \pm 10.1	79.7 \pm 9.1	7.0 \pm 1.6	11.4 \pm 1.6 ^a	<0.05
				CG (n = 12; 38.0 \pm 6.0 yr; 27.0 \pm 3.0 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	72.7 \pm 10.0	72.0 \pm 10.6	3.8 \pm 0.2	3.8 \pm 0.2	–
Ahmadizad et al. [1]	adult overweight men	12 wk	11 exercises; 4 sets; 12 reps (50–60% 1RM); 3 x/wk	RT (n = 16; 39.0 \pm 5.0 yr; 26.9 \pm 3.0 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	74.6 \pm 11.4	76.7 \pm 14.3	3.8 \pm 0.2	3.9 \pm 0.2 ^a	<0.01
				CG (n = 8; 38.6 \pm 3.2 yr; 29.4 \pm 4.6 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	83.6 \pm 11.0	84.8 \pm 9.0	10.3 \pm 1.5	12.0 \pm 4.5	>0.05
Brooks et al. [7]	older obese T2D men and women	16 wk	5 exercises; 3 sets; 8 reps (60–80% 1RM); 3 x/wk	RT (n = 8; 40.9 \pm 3.2 yr; 28.3 \pm 2.3 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	82.3 \pm 10.0	81.6 \pm 10.5	11.2 \pm 1.2	9.7 \pm 2.5	>0.05
				CG (n = 31; 66.0 \pm 1.0 yr; 31.2 \pm 1.0 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	–	–	8.3 (4.5)	6.7 (4.6) ^a	<0.001
				RT (n = 31; 66.0 \pm 2.0 yr; 30.9 \pm 1.1 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	–	–	5.1 (5.3)	6.6 (5.4) ^a	<0.001

RT – resistance training; wk – weeks; yr – year; CG – control group; T2D – Type II diabetes; LI – Light intensity; MI – Moderate intensity; HI – High intensity; RM – repetition maximum; reps – repetitions; values expressed as MEAN \pm SD or MEAN (SE);

a – significant differences before vs. after

Table 2 Leptin level (ng/ml) changes due to resistance training: subject characteristics and resistance training intervention description.

Study	Subjects	Duration	Resistance Training Intervention	Groups characteristics and type of intervention: number of subjects, age (years) and body mass index ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	Body mass (kg)		Leptin levels (ng/ml)		P-value
					Before	After	Before	After	
<i>uncontrolled trials</i>									
Klimcakova et al. [21]	middle age obese men	3 months	17 exercises; 1–3 sets; 12–15 reps (60–70% 1RM); 3 × wk	RT (n = 12; 50.4 ± 2.3 yr; 33.6 ± 1.2 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	109.2 ± 12.6	109.5 ± 12.9	16.6 ± 6.3	13.1 ± 5.7 ^a	0.02
Prestes et al. [31]	postmenopausal women	4 months	10 exercises; 3 sets; 6–14 RM; 2 × wk	RT (n = 35; 63.2 ± 4.8 yr; 21.5 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	57.84 ± 7.7	56.7 ± 6.4	26.6 ± 15.8	15.6 ± 9.3 ^a	= 0.01
<i>non-randomized controlled trials</i>									
Kanaley et al. [19]	middle age obese T2D men and women	6 wk	9 exercises; 3 sets; 8–12 reps (80% 3RM); 3 × wk	CG – W (n = 9; 48.7 ± 0.8 yr; 28.9 ± 1.6 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	81.8 ± 4.2	80.5 ± 3.5	12.3 ± 3.0	13.4 ± 2.6	> 0.05
				CG – M (n = 8; 46.3 ± 1.4 yr; 27.3 ± 2.2 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	81.8 ± 4.2	80.5 ± 3.5	11.1 ± 5.0	11.1 ± 4.2	> 0.05
				RT – T2D – W (n = 7; 50.1 ± 2.0 yr; 37.5 ± 1.8 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	100.6 ± 4.7	99.7 ± 3.8	42.3 ± 8.4 ^b	40.0 ± 9.6 ^{ab}	< 0.05
				RT – T2D – M (n = 6; 48.2 ± 1.1 yr; 32.5 ± 2.2 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	100.6 ± 4.7	99.7 ± 3.8	20.0 ± 11.1 ^{bc}	12.3 ± 9.2 ^{abc}	< 0.05
<i>randomized controlled trials</i>									
Fatouros et al. [11]	older overweight men	6 months	8 exercises; 2–3 sets; 14 reps (LI45–50% 1RM); 10 reps (MI60–65% 1RM); 8 reps (HI80–85% 1RM); 2 × wk	CG (n = 10; 69.8 ± 5.1 yr; 28.7 ± 2.1 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	80.3 ± 9.8	80.3 ± 7.2	9.5 ± 0.8	9.4 ± 0.7	> 0.05
				RT – LI (n = 14; 71.1 ± 3.6 yr; 30.1 ± 3.5 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	81.2 ± 12.0	81.5 ± 6.3	9.1 ± 0.7	8.8 ± 0.7 ^a	< 0.05
				RT – MI (n = 12; 69.7 ± 3.8 yr; 29.0 ± 2.8 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	80.1 ± 9.2	78.8 ± 7.1	8.9 ± 0.6	8.7 ± 0.4 ^a	< 0.05
				RT – HI (n = 14; 70.8 ± 2.8 yr; 29.9 ± 4.2 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	82.0 ± 10.1	79.7 ± 9.1	9.7 ± 0.6	7.8 ± 0.6 ^{ab}	< 0.05
Ara et al. [4]	young healthy men	8 wk	5 exercises; 1–3 set; 3–10 reps (50–90% 1RM); 3 × wk	CG (n = 6; 23.7 ± 0.7 yr; 24.2 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	70.3 ± 1.8	–	3.5 ± 0.4	4.3 ± 0.6	> 0.05
				RT (n = 12; 22.7 ± 0.6 yr; 24.9 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	74.7 ± 2.2	–	5.9 ± 1.3	5.4 ± 1.1	> 0.05
Guadalupe-Grau et al. [15]	young healthy men and women	9 wk	4 exercises + plyometric training; 50–90% 1RM; 3 × wk	CG-W (n = 18; 23.7 ± 2.7 yr; 22.3 ± 2.1 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	59.9 ± 5.8	–	13.3 ± 6.8	15.5 ± 7.7	> 0.05
				CG-M (n = 36; 24.6 ± 2.4 yr; 24.0 ± 3.6 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	73.2 ± 10.1	–	3.0 ± 2.5	2.9 ± 2.0	> 0.05
				RT-W (n = 13; 22.3 ± 2.7 yr; 21.7 ± 1.2 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	59.9 ± 5.8	–	13.6 ± 6.1	11.7 ± 6.0 ^{ab}	= 0.05
				RT-M (n = 21; 23.1 ± 2.2 yr; 22.8 ± 2.0 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	73.2 ± 10.1	–	2.7 ± 1.4	2.3 ± 1.1 ^b	= 0.05

RT – resistance training; wk – weeks; yr – year; CG – control group; W – women; M – men; LI – Light intensity; MI – Moderate intensity; HI – High intensity; RM – repetition maximum; reps – repetitions; T2D – type 2 diabetic; values expressed as MEAN ± SD; a – significant differences before vs. after; b – between-group comparison at post training; c – diabetic men vs. diabetic women

Table 3 CRP level (mg/l) changes due to resistance training: subject characteristics and resistance training intervention description.

Study	Subjects	Duration	Resistance Training Intervention	Groups characteristics and type of intervention: number of subjects, age (years) and body mass index ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	Body mass (kg)		CRP levels (mg/l)		P-value
					Before	After	Before	After	
<i>uncontrolled trials</i>									
White et al. [43]	middle age overweight multiple sclerosis women	12 wk	5 exercises; 1 set; 6–15 reps (50–70% MVC); 2 × wk	RT (n = 10; 47.0 ± 12.0 yr; 26.0 ± 7.0 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	75 ± 20	–	4.8 ± 1.7	3.4 ± 1.0 ^a	0.007
Fatouros et al. [10]	young healthy men	12 wk	8 exercises; 2–6 sets 6–12 reps (70–100% 1RM); 2–6 × wk	RT (n = 17; 21.5 ± 2.6 yr; 24.6 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	77 ± 7.1	–	0.84 ± 0.1	1.42 ± 0.3 ^a	<0.05
Klimcakova et al. [21]	middle age obese men	3 months	17 exercises; 1–3 sets; 12–15 reps (60–70% 1RM); 3 × wk	RT (n = 12; 50.4 ± 2.3 yr; 33.6 ± 1.2 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	109.2 ± 12.6	109.5 ± 12.9	3.3 ± 2.2	2.9 ± 1.7	0.929
Heffeman et al. [17]	young overweight AA and WA men	6 wk	5–6 exercises; 3 sets; 8–15 RM; 3 × wk	RT/AA (n = 19; 22 ± 1 yr; 27.3 ± 1.2 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$) RT/WA (n = 22; 24 ± 1 yr; 26.6 ± 1.0 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	88.0 ± 4.4	88.8 ± 4.5	4.84 ± 0.9	2.34 ± 0.5 ^a	<0.05
<i>randomized controlled trials</i>									
Brooks et al. [7]	older obese T2D men	16 wk	5 exercises; 3 sets; 8 reps (60–80% 1RM); 3 × wk	CG (n = 31; 66 ± 1 yr; 31.2 ± 1.0 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	–	–	3.5 (8.4)	4.1 (8.1) ^a	= 0.05
Olson et al. [29]	adult overweight women	1 yr	9 exercises; 3 sets; 8–10 reps (8RM); 2 × wk	RT (n = 31; 66 ± 2 yr; 30.9 ± 1.1 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$) CG (n = 12; 38 ± 6 yr; 27.0 ± 3.0 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	72.7 ± 10	72.0 ± 10.6	3.5 (9.1)	2.8 (2.8) ^a	= 0.05
				RT (n = 16; 39 ± 5 yr; 26.9 ± 3.0 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	74.6 ± 11.4	76.7 ± 14.3	3.3 ± 0.4	3.4 ± 0.4	<0.01

RT – resistance training; wk – weeks; yr – year; CG – control group; WA ± – White American; AA – African American; reps – repetitions; T2D – type 2 diabetic; MVC – maximal voluntary contraction; values expressed as MEAN ± SD or MEAN (SE);

a – significant differences before vs. after

Table 4 TNF- α level (pg/ml) changes due to resistance training: subject characteristics and resistance training intervention description.

Study	Subjects	Duration	Resistance Training Intervention	Groups characteristics: number of subjects, age (years) and body mass index ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	Body mass (kg)		TNF- α levels (pg/ml)		P-value
					Before	After	Before	After	
<i>uncontrolled trials</i>									
Reynolds et al. [36]	older hypertensive overweight men and women	4 months	8 exercises; 2 sets; 10–12 reps; 3 x wk	RT (n = 11; 67.0 \pm 2.0 yr; 29.1 \pm 1.4 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	77.6 \pm 4.0	77.7 \pm 4.1	7.23 \pm 0.6	6.2 \pm 0.6	0.12
Bautmans et al. [6]	older men and women	6 wk	6 exercises; 3 sets; 10 reps (50–80% 1RM); 3 x wk	RT (n = 31; 68.4 \pm 5.4 yr; 27.0 \pm 5.0 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	73.6 \pm 14.9	–	46.8 \pm 4.3	47.5 \pm 0.1	>0.05
White et al. [43]	middle age overweight multiple sclerosis women	12 wk	5 exercises; 1 set; 6–15 reps (50–70% MVC); 2 x wk	RT (n = 10; 47.0 \pm 12.0 yr; 26.0 \pm 7.0 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	75 \pm 20	–	6.2 \pm 4.0	3.6 \pm 1.0	0.07
Klimcakova et al. [21]	middle age obese men	3 months	17 exercises; 1–3 sets; 12–15 reps (60–70% 1RM); 3 x wk	RT (n = 12; 50.4 \pm 2.3 yr; 33.6 \pm 1.2 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	109.2 \pm 12.6	109.5 \pm 12.9	2.0 \pm 1.5	2.3 \pm 2.2	0.26
Praet et al. [31]	Middle age obese men	10 wk	5 exercises; 2 sets; 10 reps (50–60% 1RM); 3 x wk	RT (n = 11; 59.1 \pm 7.5 yr; 32.2 \pm 4.0 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	97.6 \pm 16.1	–	7.2 \pm 1.5	7.1 \pm 1.5	0.78
Prestes et al. [32]	post-menopausal women	4 months	10 exercises; 3 sets; 6–14 RM; 2 x wk	RT (n = 35; 63.2 \pm 4.8 yr; 21.5 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	57.8 \pm 7.7	56.7 \pm 6.4	7.4 \pm 7.0	6.5 \pm 6.4	>0.05
<i>non-randomized controlled trials</i>									
Lindgaard et al. [26]	middle age HIV-infected men	16 wk	8 exercises; 3–4 sets; 8–12 reps (50–80% 1RM); 3 x wk	CG (n = 15; 47.5 \pm 3.1 yr; 23.7 \pm 1.9 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	76.9 \pm 7.4	–	–	–	–
<i>randomized controlled trials</i>									
Bruunsgaard et al. [8]	older men and women	12 wk	2 exercises; 3 sets; 8 reps (50–80% 1RM); 3 x wk	RT-HIV (n = 10; 45.9 \pm 8.0 yr; 23.4 \pm 2.5 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	72.5 \pm 9.2	–	1.3 (1.0–1.7)	1.4 (1.1–1.9)	0.051
				CG (n = 12; 90.6 yr)	–	–	2.3 \pm 1.3	2.1 \pm 1.5	>0.05
				RT (n = 11; 88.6 yr)	–	–	1.7 \pm 0.6	2.0 \pm 1.2	>0.05

RT – resistance training; wk – weeks; yr – year; CG – control group; RM – repetition maximum; reps – repetitions; values expressed as MEAN \pm SD

Review

thermore, a previous study not included in our analysis, demonstrated that muscle TNF- α messenger ribonucleoprotein and TNF- α protein decreased in response to 12 weeks of RT in frail elderly subjects [14]. This suggests RT may suppress skeletal muscle TNF- α expression, and supports the hypothesis that RT has a local antiinflammatory effect [14]. The studies included in this systematic review did not statistically support this hypothesis; even though some of the studies showed clinically relevant TNF- α reductions. Furthermore, only one of the studies examining the effect of RT on TNF- α utilized a randomized controlled trial design. The lack of significant changes could also be related to the small sample size of studies resulting in a statistical power too low to detect RT induced changes in serum TNF- α levels. Therefore, more well designed studies addressing RT effects on serum TNF- α are needed.

Discussion

The positive response of cytokines to RT may be related to the ability of exercise training to induce an inflammatory response, first by release of a sequence of pro-inflammatory cytokines, and later by release of regulatory, antiinflammatory cytokines [24,27]. It is suggested that exercise training can modulate cytokine production from the gene expression to protein ligand and receptor binding levels, with the cytokine modulation having local and systemic consequences [27]. However, the specific effects of RT on cytokines and inflammation are still a matter of debate. It is speculated that short-term RT inflammatory responses during successive training sessions may produce a long-term 'anti-inflammatory' effect related to up-regulation of some cytokines [24,40]. Furthermore, previous findings support the presence of a direct relationship between cytokine levels and muscle mass [42]. Thus, multifocal effects of RT on muscle mass and the inflammatory profile may drive the resting cytokine balance to an "anti-inflammatory" state [20]. On the other hand, previous evidence suggests that to reduce some pro-inflammatory markers, RT should be combined with other nonpharmacological interventions, such as aerobic exercise training and/or dietary modifications [25]. However, the studies using other types of intervention in association with RT were excluded from this review, and the studies included suggest some positive effects of RT per se on cytokine levels. Cytokine responses to RT may be explained by the previously described positive influence of this intervention on whole-body insulin sensitivity [44], which is mainly attributed to an increased expression and/or activity of key signaling proteins involved in the regulation of glucose uptake and metabolism in muscle [16].

Specifically, increased concentrations of plasma adiponectin are positively correlated with insulin sensitivity [33]. Therefore, increases in adiponectin due to RT without dietary intervention and body mass changes, may be attributed to an enhancement of insulin sensitivity caused by training [11]. The direct effects of RT on skeletal muscle glucose uptake, and up-regulation of adipose tissue lipolysis, may also be related to improvements of adiponectin concentrations observed in the studies included in the present review [22]. Additionally, other direct effects of RT previously described include an up-regulation of GLUT4 expression, chronic activation of AMPK, facilitation of insulin signal transduction, as well as increases in the expression of several proteins involved in glucose and lipid utilization and their turnover may be associated with adiponectin [16]. Therefore, some

of these mechanisms may have a direct and/or indirect influence on the adiponectin response to RT.

A primary mechanism that could explain RT induced leptin decrease is the reduction of body fat due to a negative energy balance [11]. However, the studies reviewed here generally demonstrated a decrease in leptin without a reduction of body mass. Furthermore, previous data suggests that leptin levels are reduced in physically active individuals independent of BMI [20]. Therefore, RT induced reductions in leptin levels observed in the reviewed studies may be attributed to alterations in energy balance and glucoregulatory factors including improvements in insulin sensitivity and lipid metabolism [23]. However, the mechanisms responsible for leptin changes due to RT need further elucidation [23].

It has been suggested that exercise training reduces CRP directly by reducing cytokine production in adipose tissue, muscle and mononuclear cells, and indirectly by increasing insulin sensitivity and improving endothelial function [20]. However, how RT reduces inflammation and suppresses CRP levels is not well defined. It is speculated that the anti-inflammatory effect of RT on CRP may be mediated by modulation of cytokine production from other sites, besides adipose tissue, such as skeletal muscle and mononuclear cells [20]. These mechanisms may explain the reductions of CRP levels observed in the majority of studies included in this review.

The finding that RT decreases skeletal muscle TNF- α and increases protein synthesis suggests that RT reduces serum TNF- α levels, supporting the hypothesis of local antiinflammatory effects due to RT intervention [14]. Some authors suggest that exercise produces an increase in release of interleukin-6 (IL-6) from active muscles, which can in turn suppress other pro-inflammatory markers, such as TNF- α [25]. Additionally, higher TNF- α levels were previously associated with lower muscle mass and strength in active older men and women [42]. The above factors suggest RT intervention may reduce expression of TNF- α . However, no study included in this review demonstrated a decrease in serum TNF- α levels due to RT.

In conclusion, the majority of studies and randomized controlled trials support that RT intervention produces increases in adiponectin, and decreases leptin and CRP serum levels. The relationship between sample age and changes in adiponectin indicate that older subjects seem to be more susceptible to beneficial effects of RT intervention. On the other hand, leptin responses do not seem related to age while CRP levels showed positive effects (decreased) in older adults and young African American men, but negative changes (increases) in young healthy men after RT intervention. Women may be more responsive to RT effects in adiponectin, leptin and CRP as all three of these show significant improvements in women; while, men showed less consistent changes in these three cytokines. Greater responses in adiponectin and leptin levels were more evident in overweight and obese subjects; while decreases in CRP due to RT only occurred in obese subjects and overweight African Americans. Interventions of 16 weeks or longer may be necessary to significantly improve adiponectin and CRP levels, while even short-term interventions seem to have a positive influence on leptin levels. Furthermore, RT intensity equal or greater than 80% of 1RM may be needed to improve adiponectin levels, but stimulus which is too stressful could result in higher levels of CRP. While higher training intensities may be related to more pronounced leptin reduction, but may not be essential to achieve significant changes. Even though only a few number of studies

followed body mass changes, RT intervention seems to be effective at increasing adiponectin and decreasing leptin and CRP levels without alterations in body mass and composition. No study showed statistically significant reductions of TNF- α levels in response to RT, however, the scarcity of randomized controlled trials and studies of a long duration (16 weeks or longer) indicate that further research is needed on the effects of RT on TNF- α . Effects of short and long term RT interventions on these and other newly discovered cytokines and the physiological mechanisms by which RT by itself may improve the cytokine profile require further elucidation. Additionally, studies with longer intervention durations, larger samples sizes and with different subject populations are needed to address the effects of RT on serum cytokine levels. Despite the limited number of studies on this topic, generally, our review suggests positive effects of RT on cytokine levels, but particularities of the various cytokine responses due to RT in different populations warrant further study.

References

- Ahmadizad S, Haghighi AH, Hamedinia MR. Effects of resistance versus endurance training on serum adiponectin and insulin resistance index. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 625–631
- American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 459–471
- American College of Sports Medicine. Position Stand: Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 687–708
- Ara I, Perez-Gomes J, Vicente-Rodriguez G, Chavarren J, Dorado C, Calbet JAL. Serum free testosterone, leptin and soluble leptin receptor changes in a 6-week strength-training programme. *Br J Nutr* 2006; 96: 1053–1059
- Bahia L, Aguiar LG, Villela N, Bottino D, Godoy-Matos AF, Geloneze B, Tambascia M, Bouscail E. Adiponectin is associated with improvement of endothelial function after rosiglitazone treatment in non-diabetic individuals with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2007; 195: 138–146
- Bautmans I, Njemini R, Vasseur S, Chabert H, Moens L, Demanet C, Mets T. Biochemical changes in response to intensive resistance exercise training in the elderly. *Gerontology* 2005; 51: 253–265
- Brooks N, Layne JE, Gordon PL, Roubenoff R, Nelson ME. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *Int J Med Sci* 2007; 4: 19–27
- Bruunsgaard H, Bjerregaard E, Schroll M, Pedersen BK. Muscle strength after resistance training is inversely correlated with baseline level of soluble tumor necrosis factor receptors on the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 237–241
- Dyck DJ. Adipokines as regulators of muscle metabolism and insulin sensitivity. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009; 34: 396–402
- Fatouros I, Destouni A, Margonis K, Jamurtas AZ, Vrettou C, Kouretas D, Mastorakos G, Mitrakou A, Taxildaris K, Kanavakis E, Papassotiropoulos J. Cell-free plasma DNA as a novel marker of aseptic inflammation severity related to exercise overtraining. *Clin Chem* 2006; 52: 1821–1824
- Fatouros I, Toumisi S, Leontini D, Jamurtas AZ, Sxina M, Thomakos P, Manousaki M, Douroudos I, Taxildaris K, Mitrakou A. Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5970–5977
- Fehrenbach E, Schneider ME. Trauma-induced systemic inflammatory response versus exercise-induced immunomodulatory effects. *Sports Med* 2006; 36: 373–384
- Giannessi D, Maltinti M, Del Ry S. Adiponectin circulating levels: a new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacol Res* 2007; 56: 459–467
- Greiwe JS, Cheng B, Rubin DC, Yarasheski KE, Semenkovich CF. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor alpha in frail elderly humans. *FASEB J* 2001; 15: 475–482
- Guadalupe-Grau A, Perez-Gomez J, Olmedillas H, Chavarren J, Dorado C, Santana A, Serrano-Sanchez JA, Calbet JA. Strength training combined with plyometric jumps in adults: Gender differences in fat-bone axis adaptations. *J Appl Physiol* 2009; 106: 1100–1111
- Hawley JA, Lessard SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol (Oxf)* 2008; 192: 127–135
- Heffernan KS, Jae SY, Vieira VJ, Iwamoto GA, Wilund KR, Woods JA, Fernhall B. C-reactive protein and cardiac vagal activity following resistance exercise training in young African-American and white men. *Am J Physiol* 2009; 296: R1098–R1105
- Hotta K, Funahashi Y, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595–1599
- Kanaley J, Fenicchia LM, Miller CS, Ploutz-Snyder LL, Weinstock RS, Carhart R, Azevedo JL Jr. Resting leptin responses to acute and chronic resistance training in type 2 diabetic men and women. *Int J Obes* 2001; 25: 1474–1480
- Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1563–1569
- Klimcakova E, Polak J, Moro C, Hejnova J, Majercik M, Viguier N, Berlan M, Langin D, Stich V. Dynamic strength training improves insulin sensitivity without altering plasma levels and gene expression of adipokines in subcutaneous adipose tissue in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 5107–5112
- Kraemer RR, Castracane VD. Exercise and humoral mediators of peripheral energy balance: ghrelin and adiponectin. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007; 232: 184–194
- Kraemer RR, Chu H, Castracane VD. Leptin and exercise. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002; 227: 701–708
- Leung FP, Yung LM, Laher I, Yao X, Chen ZY, Huang Y. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (Part 1). *Sports Med* 2008; 38: 1009–1024
- Levinger I, Goodman C, Peake J, Garnham A, Hare DL, Jerums G, Selig S. Inflammation, hepatic enzymes and resistance training in individuals with metabolic risk factors. *Diabet Med* 2009; 26: 220–227
- Lindegard B, Hansen T, Hvid T, van Hall G, Plomgaard P, Ditlevsen S, Gerstoft J, Pedersen BK. The effect of strength and endurance training on insulin sensitivity and fat distribution in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3860–3869
- Moldoveanu AI, Shephard RJ, Shek PN. The cytokine response to physical activity and training. *Sports Med* 2001; 31: 115–144
- Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Miyagawa J, Funahashi T, Matsuzawa Y. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Hormone Metab Res* 2000; 32: 47–50
- Olson T, Dengel DR, Leon AS, Schmitz KH. Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. *Int J Obes* 2007; 31: 996–1003
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473–2476
- Praet S, Jonkers RMA, Schep G, Stehouwer CDA, Kuipers H, Keizer HA, Van Loon LJ. Long-standing, insulin-treated type 2 diabetes patients with complications respond well to short-term resistance and interval exercise training. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 163–172
- Prestes J, Shigemoto G, Botero JP, Frollini A, Dias R, Leite R, Pereira G, Magosso R, Baldissera V, Cavaglieri C, Perez S. Effects of resistance training on resistin, leptin, cytokines, and muscle force in elderly postmenopausal women. *J Sports Sci* 2009; 27: 1607–1615
- Puglisi MJ, Fernandez ML. Modulation of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and adiponectin by diet, exercise, and weight loss. *J Nutr* 2008; 138: 2293–2296
- Rall LC, Roubenoff R, Cannon JG, Abad LW, Dinarello CA, Meydani SN. Effects of progressive resistance training on immune response in aging and chronic inflammation. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 1356–1365
- Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: S64–S73
- Reynolds IV T, Supiano MA, Dengel DR. Resistance training enhances insulin-mediated glucose disposal with minimal effect on the tumor necrosis factor-alpha system in older hypertensives. *Metabolism* 2004; 53: 397–402

Review

- 37 Shephard RJ. Adhesion molecules, catecholamines and leucocyte redistribution during and following exercise. *Sports Med* 2003; 33: 261–284
- 38 Siegel KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996; 45: 988–991
- 39 Simpson KA, Singh MA. Effects of exercise on adiponectin: a systematic review. *Obesity* 2008; 16: 241–256
- 40 Smith C, Kruger MJ, Smith RM, Myburgh KH. The inflammatory response to skeletal muscle injury: illuminating complexities. *Sports Med* 2008; 38: 947–969
- 41 Thompson PD. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1319–1321
- 42 Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, Nevitt M, Harris TB. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: The Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57a: M326–M332
- 43 White L, Castellano V, McCoy SC. Cytokines responses to resistance training in people with multiple sclerosis. *J Sports Sci* 2006; 24: 911–914
- 44 Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, Gulanick M, Laing ST, Stewart KJ. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2007; 116: 572–584



4.2 Resultados do estudo original

4.2.1 Características da amostra

Trinta e duas mulheres participaram voluntariamente do estudo original e foram divididas em grupo controle e Sp/Ob (16 participantes em cada grupo). A tabela 1 apresenta as características da amostra. Como esperado, o grupo Sp/Ob apresentou massa corporal e IMC significativamente maiores que o controle ($p < 0,05$). Entretanto surpreendentemente, o grupo Sp/Ob apresentou relação cintura-quadril significativamente menor ($p < 0,05$). Os grupos eram semelhantes na idade, estatura, PA sistólica, FC e carga para 1-RM. Apesar de serem consideradas normotensas, as participantes do grupo Sp/Ob apresentaram as PAS diastólica e média em repouso significativamente maiores que as do grupo controle ($p < 0,05$). Adicionalmente, os valores de glicose em jejum, colesterol total, triglicérides e consumo de oxigênio (VO_2) máximo estavam dentro da normalidade no grupo Sp/Ob.

Tabela 1 - Características da amostra (média \pm DP).

Variável	Controle (n=16)	Sp/Ob (n=16)
Idade (anos)	23,3 \pm 3,6	26,9 \pm 2,7
Estatura (cm)	165,5 \pm 7,1	164,2 \pm 6,2
Massa corporal (kg)	59,3 \pm 7,9	86,1 \pm 13,0*
IMC (kg.m ⁻²)	21,1 \pm 1,6	31,5 \pm 4,2*
Relação cintura-quadril	0,77 \pm 0,0	0,71 \pm 0,0*
PAS (mmHg)	106,0 \pm 9,9	121,2 \pm 11,0
PAD (mmHg)	64,3 \pm 8,6	75,6 \pm 10,6*
PAM (mmHg)	78,7 \pm 8,4	90,1 \pm 9,8*
FC (bpm)	66,2 \pm 7,7	66,8 \pm 10,0
Glicose (mg/dl)	-	87,9 \pm 5,5
Colesterol Total (mg/dl)	-	159,4 \pm 26,2
Triglicérides (mg/dl)	-	111,3 \pm 56,8
FC máxima (bpm)	-	161,7 \pm 53,8
PAS máxima (mmHg)	-	170,0 \pm 17,4
VO_2 máximo (ml/kg.min)	-	31,6 \pm 6,2
Carga para 1-RM (kg)	8,8 \pm 1,7	8,2 \pm 1,6

Sp/Ob – grupo com sobrepeso-obesidade; IMC – índice de massa corporal; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; PAM – Pressão arterial média; FC – frequência cardíaca; bpm – batimentos por minuto; VO_2 – consumo de oxigênio; 1-RM – carga para uma repetição máxima; Diferença significativa em relação ao grupo controle (* $p < 0,05$).

4.2.2 Pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC)

A tabela 2 apresenta as respostas agudas das PA sistólica, diastólica e média e da FC à sessão de ER em ambos os grupos. As diferenças já destacadas nas PAs diastólica e média antes da sessão de ER (repouso) foram também observadas imediatamente e 20 minutos após a sessão de ER ($p < 0,05$). Ambos os grupos apresentaram reduções significativas na PA diastólica imediatamente após a sessão de ER ($p < 0,01$). A PA média apresentou redução significativa imediatamente após a sessão de ER apenas no grupo controle ($p < 0,05$). A PA sistólica e FC não apresentaram diferenças intra- e intergrupos.

Tabela 2 - Respostas agudas das pressões arteriais sistólica, diastólica e média, e frequência cardíaca ao ER nos dois grupos (média \pm DP).

Variável	Grupo	Repouso	Após	10 min	20 min	30 min	40 min
PAS (mmHg)	Controle (n=16)	106,0 \pm 9,9	106,7 \pm 11,3	107,6 \pm 9,8	106,6 \pm 10,0	108,4 \pm 10,6	109,1 \pm 11,3
	Sp/Ob (n=16)	121,2 \pm 11	121,4 \pm 9,6	119,8 \pm 7,6	121,2 \pm 9,2	120,8 \pm 8,6	121,9 \pm 8,5
PAD (mmHg)	Controle (n=16)	64,3 \pm 8,7	55,7 \pm 5,4 ^{††}	59,8 \pm 6,4	60,3 \pm 6,9	63,8 \pm 5,8	66,0 \pm 7,4
	Sp/Ob (n=16)	75,6 \pm 10,6*	69,0 \pm 10,9* ^{††}	71,4 \pm 9,9	74,2 \pm 9,1*	73,2 \pm 10,7	74,6 \pm 9,8
PAM (mmHg)	Controle (n=16)	78,7 \pm 8,4	72,2 \pm 5,6 [†]	76,4 \pm 7,0	75,7 \pm 7,0	79,4 \pm 6,8	81,5 \pm 8,0
	Sp/Ob (n=16)	90,1 \pm 9,8*	86,2 \pm 9,1*	87,4 \pm 7,8	89,0 \pm 8,7*	89,4 \pm 9,4	90,2 \pm 9,2
FC (bpm)	Controle (n=16)	66,2 \pm 7,8	65,3 \pm 9,9	64,7 \pm 10,4	62,8 \pm 8,4	65,0 \pm 9,5	65,4 \pm 8,3
	Sp/Ob (n=16)	66,8 \pm 10,0	64,9 \pm 11,3	64,8 \pm 11,3	64,9 \pm 10,5	65,3 \pm 9,6	66,2 \pm 8,6

Sp/Ob – grupo com sobrepeso-obesidade; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; PAM – pressão arterial média; FC – frequência cardíaca; bpm – batimentos por minuto. Diferença significativa em relação ao grupo controle (*p<0,05); Diferença significativa em relação ao repouso ([†]p<0,05; ^{††}p<0,01).

4.2.3 Fluxo sanguíneo do antebraço (FSA) e condutância vascular (CV)

A figura 2 apresenta o FSA e CV basais antes (repouso) e depois da sessão de ER em ambos os grupos. Diferenças significativas entre grupos no FSA basal foram observadas em repouso ($p < 0,05$) e também em 20 ($p < 0,01$) e 40 minutos ($p < 0,01$) após a sessão de ER (Figura 2A). A CV basal não apresentou diferenças no repouso, porém em 20 ($p < 0,01$) e 40 minutos ($p < 0,01$) após a sessão de ER foram observadas diferenças significativas entre os grupos (Figura 2B). Considerando o IMC como variável contínua, o mesmo foi negativamente associado à transformação inversa do FSA basal ($\beta = -0,2246$; $p < 0,001$) e também à transformação inversa do CV basal ($\beta = -0,0119$; $p < 0,012$). Isto indica que as participantes com maiores níveis de adiposidade (IMC como variável contínua) apresentaram maiores FSA e CV basais.

A tabela 3 apresenta o FSA e CV durante a HRPO e após a administração da nitroglicerina antes e depois da sessão de ER em ambos os grupos. Em repouso e imediatamente após a sessão de ER, não foram observadas diferenças entre o grupo controle e o grupo Sp/Ob na vasodilatação endotélio dependente (FSA durante HRPO). Deve-se ressaltar que em 30 minutos após a realização do ER, o grupo Sp/Ob apresentou maior vasodilatação endotélio-dependente que o controle ($p < 0,05$). O IMC testado como variável categórica (< 25 e ≥ 25 kg.m^{-2}) foi positivamente associado com a vasodilatação endotélio-dependente (transformação do logaritmo natural; $\beta = 0,0173$; $p = 0,041$), indicando que as participantes com maiores valores de IMC também apresentaram maior vasodilatação endotélio-dependente. A CV durante HRPO não apresentou diferenças significativas entre os grupos. Independentemente do momento testado, nenhuma diferença entre o grupo controle e o Sp/Ob foi observada em repouso, imediatamente após ou 30 minutos após a sessão de ER. Surpreendentemente, o FSA após administração de nitroglicerina (vasodilatação endotélio-independente) em repouso era menor no grupo controle quando comparado ao grupo Sp/Ob ($p < 0,05$). Entretanto, não foi observada diferença significativa entre os grupos 50 minutos após a sessão de ER. A PA média foi positivamente associada com o FSA após administração de nitroglicerina (transformação do logaritmo natural; $\beta = 0,0094$; $p = 0,036$). A CV após administração de nitroglicerina não apresentou diferenças entre o grupo controle e o Sp/Ob em repouso ou em 50 minutos. As análises do FSA basal, durante HRPO e após administração de nitroglicerina não apresentaram nenhuma diferença intragrupo.

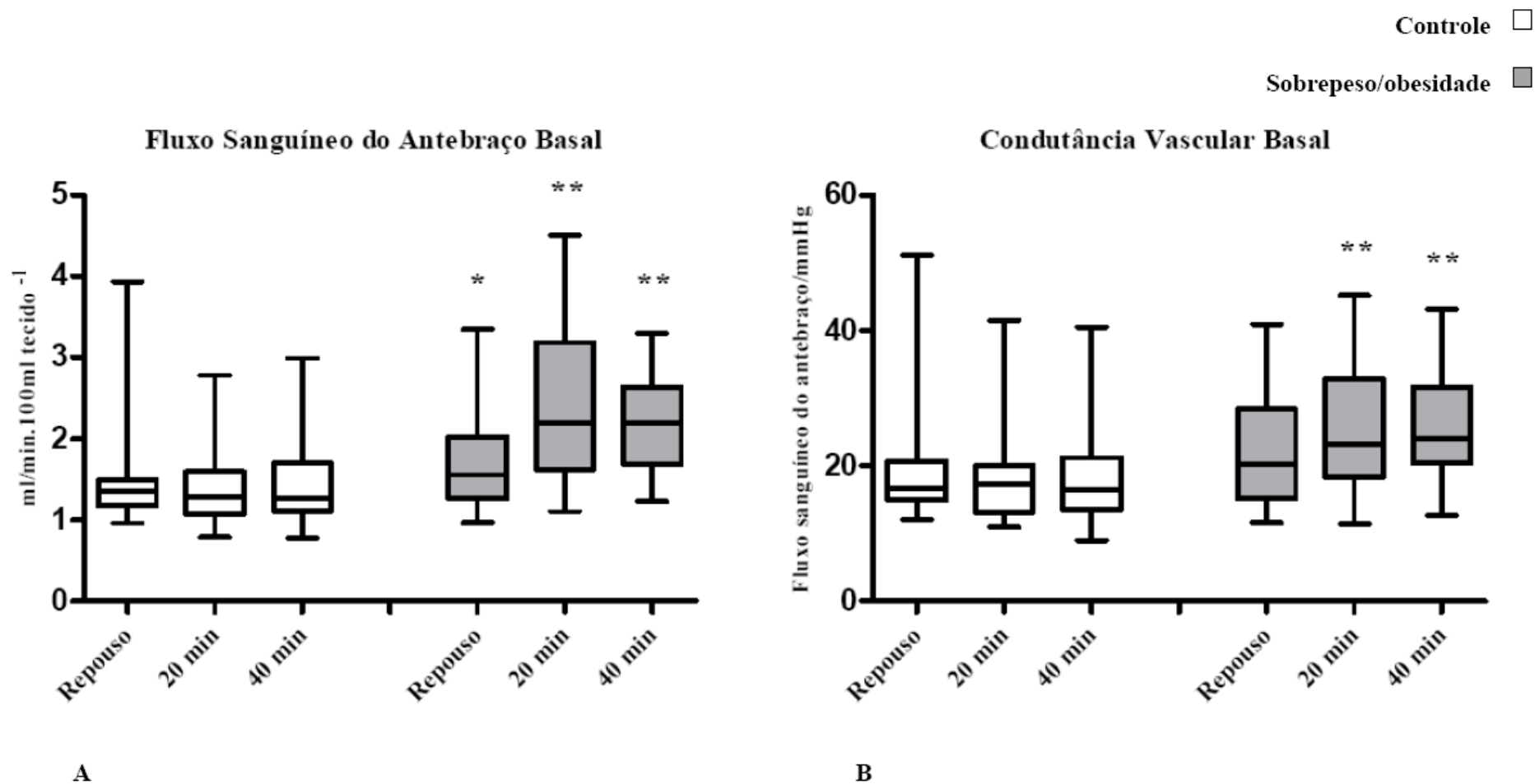


Figura 2. Efeito agudo do ER no fluxo sanguíneo do antebraço (A) e condutância vascular (B) dos dois grupos (Box plots). Diferença significativa em relação ao grupo controle (* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$).

Tabela 3. Respostas agudas ao ER do fluxo sanguíneo do antebraço ($\text{ml}/\text{min} \cdot 100\text{ml tecido}^{-1}$) e da condutância vascular (FSA/mmHg) durante a hiperemia reativa pós-oclusão e após administração de nitroglicerina nos dois grupos [Mediana (1°-3° quartil)].

Variável	Grupo	Repouso	Após	30 min
Vasodilatação endotélio-dependente (FSA durante HRPO)	Controle (n=16)	5,68 (5,30-7,85)	5,40 (4,43-6,60)	4,94 (4,54-6,74)
	Sp/Ob (n=16)	6,54 (5,29-8,13)	7,94 (6,22-8,92)	7,08 (6,34-8,46)*
CV durante HRPO	Controle (n=16)	78,41 (66,35-92,80)	74,72 (65,35-90,43)	67,30 (61,36-88,59)
	Sp/Ob (n=16)	77,46 (62,72-90,98)	97,76 (73,06-116-83)	77,32 (66,28-107,33)
	Grupo	Repouso	50 minutos	
Vasodilatação endotélio-independente (FSA após administração de nitroglicerina)	Controle (n=16)	1,49 (1,27-1,82)	1,43 (1,18-1,64)	
	Sp/Ob (n=16)	2,27 (1,65-2,79)*	2,03 (1,52-2,27)	
CV após administração de nitroglicerina	Controle (n=16)	20,94 (19,44-28,25)	20,33 (17,14-22,65)	
	Sp/Ob (n=16)	26,45 (20,08-32,48)	22,27 (17,87-25,28)	

FSA – fluxo sanguíneo do antebraço; FSA durante HRPO – fluxo sanguíneo do antebraço durante hiperemia reativa pós-oclusão; CV – condutância vascular; Diferença significativa em relação ao grupo controle (* $p < 0,05$).

4.2.4 Adipocitocinas e endotelina-1 (ET-1)

A tabela 4 apresenta os valores das adipocitocinas; adiponectina, IL-6, leptina, resistina, TNF- α e da ET-1 em repouso para os dois grupos e as respostas agudas ao ER no grupo Sp/Ob. Como esperado, o grupo Sp/Ob apresentou valores significativamente menores de adiponectina ($p < 0,01$) e significativamente maiores de IL-6 e leptina que o grupo controle ($p < 0,001$). Foram analisadas 13 amostras do grupo Sp/Ob também após a sessão de ER. Foram observadas reduções significativas nos valores de IL-6 ($p < 0,05$) e leptina ($p < 0,01$), enquanto a ET-1 ($p < 0,05$) apresentou aumento significativo.

Tabela 4. Valores das adipocitocinas e endotelina-1 em repouso para os dois grupos e respostas agudas ao ER no grupo com sobrepeso e obesidade [mediana (primeiro ao terceiro quartil)].

Variável	Controle (n=16)	Sp/Ob (n=16)	Sp/Ob (n=13)	
			Repouso	Após exercício
Adiponectina (µg/ml)	10,8 (7,6-14,3)	5,4 (3,4-7,9)*	5,9 (3,9-10,0)	5,2 (3,8-7,7)
IL-6 (pg/ml)	0,7 (0,5-0,9)	2,4 (1,4-2,8)**	2,4 (1,4-2,8)	1,6 (1,2-2,8)†
Leptina (ng/ml)	13,0 (11,6-16,8)	48,9 (36,8-55,9)**	49,6 (32,8-54,5)	45,9 (28,9-51,4)††
Resistina (ng/ml)	7,9 (6,9-10,0)	8,4 (7,2-9,6)	8,4 (7,3-9,4)	8,2 (6,6-10,3)
TNF-α (pg/ml)	1,2 (1,0-1,5)	1,7 (1,2-2,0)	1,7 (1,2-2,0)	1,8 (1,2-1,9)
Endotelina-1 (pg/ml)	1,06 (0,92-1,21)	0,90 (0,82-1,15)	0,88 (0,77-1,05)	0,95 (0,85-1,28)†

Sp/Ob – grupo com sobrepeso-obesidade; Diferença significativa em relação ao grupo controle (*p<0,01; **p<0,001); Diferença significativa em relação ao repouso (†p<0,05; ††p<0,01).

5 DISCUSSÃO

5.1 Discussão estudo de revisão

A revisão sistemática (de Salles et al., 2010^b) elaborada para a presente tese analisou estudos longitudinais clínicos que avaliaram os efeitos do treinamento em ER (realizado como única intervenção) sobre a adiponectina, leptina, PCR e TNF- α . No total 17 estudos foram revisados, e a maioria dos estudos randomizados controlados incluídos sugerem que o treinamento em ER produz aumentos na adiponectina e reduções na leptina e PCR. Interações entre a idade das amostras e mudanças na adiponectina indicaram que indivíduos com idades mais avançadas são mais suscetíveis a efeitos benéficos do treinamento em ER. A resposta da leptina aos ER não parece se relacionar a idade, enquanto os níveis de PCR apresentaram reduções em indivíduos com idades mais avançadas e em jovens afro-americanos com sobrepeso, e aumento em homens jovens saudáveis após o treinamento em ER. Mulheres parecem ser mais responsivas aos efeitos do treinamento em ER sobre a adiponectina, leptina e PCR devido a melhoras mais consistentes do que os homens nos níveis das três após intervenção. Melhores respostas dos níveis de adiponectina, leptina e PCR também foram mais evidentes em sujeitos com Sp/Ob. Intervenções com durações maiores ou iguais a 16 semanas parecem ser necessárias para o alcance de benefícios significativos nos níveis de adiponectina e PCR, enquanto, até intervenções de curta duração parecem influenciar positivamente os níveis de leptina. Intensidades de carga maiores ou iguais a 80% de 1-RM podem ser necessárias para incrementar os níveis de adiponectina, enquanto intensidades muito elevadas podem resultar em maiores níveis de PCR. Para a leptina, intensidades elevadas não parecem ser essenciais para a obtenção de reduções significativas, porém podem estar relacionadas a reduções mais pronunciadas. Os poucos estudos que acompanharam mudanças na massa corporal sugerem que o treinamento em ER resulta em aumentos nos níveis de adiponectina e reduções nos níveis de leptina e PCR mesmo sem alterações na composição e massa corporal. Nenhum dos estudos revisados apresentou reduções significativas dos níveis de TNF- α em resposta ao treinamento em ER. Entretanto, a escassez de estudos randomizados controlados e estudos com intervenção mais longa (iguais ou maiores que 16 semanas) indicam a necessidade de novos estudos analisando os efeitos do treinamento em ER sobre os níveis desta citocina.

5.2 Discussão estudo original

Os principais achados do estudo original sugerem que o ER resultou em aumentos agudos do FSA e CV basais e também da vasodilatação endotélio-dependente de mulheres com Sp/Ob comparadas a mulheres eutróficas saudáveis. Na verdade, considerando o IMC como variável contínua (sem estabelecer valores de corte), o mesmo foi associado ao FSA e CV basais, enquanto, categorizando o IMC através de valores de corte (<25 e ≥ 25 kg.m⁻²), o mesmo foi positivamente associado com a vasodilatação endotélio-dependente. Estes dados indicam que maiores níveis de adiposidade resultaram em maior FSA basal, melhor CV basal e vasodilatação endotélio-dependente. Em repouso, o grupo Sp/Ob apresentou valores significativamente maiores de PAs diastólica e média, associados a um leve estado de inflamação. Após o ER estes valores apresentaram reduções significativas. É importante ressaltar que se desconsiderarmos a maior massa corporal, ou mesmo o leve estado de inflamação e PA mais elevada em repouso, o grupo Sp/Ob foi classificado como metabolicamente saudável de acordo com os critérios de definição do risco cardiovascular. Esta afirmativa é corroborada pela ausência de disfunção endotelial durante a HRPO no grupo Sp/Ob quando comparado ao controle. Dados de um estudo prévio sugerem que menores valores de relação cintura-quadril foram associados com proteção cardiovascular, representada por respostas endoteliais mais elevadas após estimulação agonista (Villela et al., 2006). Desta forma, a associação entre maiores níveis de adiposidade e melhores respostas vasculares pode estar relacionada a uma melhor distribuição do tecido adiposo no grupo Sp/Ob, caracterizada pela relação cintura-quadril significativamente menor que a do grupo controle.

Poucos estudos prévios analisaram a influência do Sp/Ob na resposta aguda do FS ao exercício, nenhum utilizando POV (Limberg et al., 2010; Kingsley e Figueroa, 2011). Limberg e colaboradores (2010) demonstraram que a vasodilatação é preservada nos antebraços e pernas de obesos jovens e sedentários. O FS (avaliado por ultrassom Doppler das artérias braquial e femoral), a PA e a FC foram avaliadas durante o repouso e durante duas formas de exercícios unilaterais com cargas progressivas (flexões de punho e extensões de joelho) em um grupo controle e também em um grupo de obesos jovens sedentários. Os exercícios para antebraço e perna resultaram em aumentos similares do FSA e FS da perna, respectivamente, em ambos os grupos. A PA média não apresentou diferenças em resposta ao

exercício para antebraço. Antes do exercício para perna, a PA média era significativamente maior no grupo de obesos, porém apresentou aumentos similares em resposta ao exercício em ambos os grupos. Adicionalmente, a FC era significativamente maior no grupo de obesos antes do exercício para antebraço e durante o uso da maior sobrecarga. Entretanto, este estudo analisou o FS através de ultrassom com Doppler, e não analisou a resposta destas variáveis após a realização dos exercícios, o que aumenta a importância e originalidade dos nossos achados. Nossos dados sugerem que o ER além de causar aumentos agudos do FSA (mesmo que em outro sítio da rede vascular), resulta também em aumentos agudos da CV e vasodilatação endotélio-dependente de mulheres com Sp/Ob quando comparadas a mulheres eutróficas saudáveis, indicando que a reatividade vascular está preservada neste grupo, e parece se relacionar mais diretamente com a distribuição do tecido adiposo do que com a quantidade do mesmo.

Estudos recentes sugerem que o FS e CV, analisados através de POV, de membros exercitados respondem positivamente a realização de sessões de ER envolvendo exercícios variados em homens saudáveis (Collier et al., 2010; Fahs et al., 2011; 2012). Por outro lado, Kingsley e Figueiroa (2011) não observaram alterações no FSA em mulheres na pré-menopausa com Sp/Ob após a realização de um exercício para membros inferiores (*leg press*). Esta resposta pode estar relacionada à amostra analisada, já que os estudos citados acima utilizaram homens saudáveis enquanto Kingsley e Figueiroa (2011) analisaram mulheres com Sp/Ob. Porém, o fato de terem analisado o FSA em um membro superior não exercitado pode ter influenciado estes resultados. Na verdade, o FS e a CV de membros superiores podem apresentar, até mesmo, reduções após a realização de um ER para membros inferiores. Polito e colaboradores (2011) analisaram o efeito da realização de 10 séries de 12-15 repetições no ER extensão de joelhos sobre a PA, FSA, CV do antebraço e vasodilatação endotélio-dependente (FSA durante HRPO) de homens treinados. Os resultados demonstraram que a realização do exercício para membros inferiores resultou em reduções do FSA e também da CV do antebraço mesmo quando foi observada queda da PA sistólica. De forma similar, nós analisamos o FSA no membro não exercitado, contralateral ao exercício. Entretanto, observamos melhora do FSA, CV e vasodilatação endotélio-dependente no grupo Sp/Ob em comparação ao controle, o que pode estar associado ao fato de que nós utilizamos um ER que também envolvia membros superiores. Desta forma, é possível que as quedas observadas por Polito e colaboradores (2011) no FSA e CV do antebraço possam ser uma resposta compensatória secundária a um provável aumento, não mensurado, no FS e CV dos membros inferiores.

Imediatamente após a sessão de ER, reduções significativas na PA diastólica (efeito hipotensivo) foram observadas em ambos os grupos. Entretanto, mesmo sem outras reduções significativas intragrupos, os valores de PAs diastólica e média que em repouso estavam significativamente maiores no grupo Sp/Ob, após o ER eram similares entre grupos na maioria das medidas. Comparações dos presentes achados com os de estudos prévios (Brown et al., 1994, De Salles et al., 2010^a; De Van et al., 2005, Hardy e Tucker, 1998, Keese et al., 2011, Mediano et al., 2005, Melo et al., 2006, Mohebbi et al., 2009, Polito e Farinatti, 2009, Polito et al., 2003, Queiroz et al., 2009, Rezk et al., 2006, Ruiz et al., 2011, Scher et al., 2011, Simão et al., 2005, Simões et al., 2010) confirmam a hipótese de que a duração e magnitude do efeito hipotensivo está relacionada à quantidade de massa muscular exercitada e volume de treinamento (Polito e Farinatti 2009). A maioria destes estudos analisou programas de ER envolvendo maiores volumes, exercícios variados e/ou maiores grupamentos musculares do que o presente estudo, o que resultou, na maioria dos casos, em maior e mais prolongada resposta hipotensiva não só nas PAs diastólica e média como também na PA sistólica. Os mecanismos fisiológicos responsáveis pelo efeito hipotensivo após os ER podem estar relacionados a reduções na resistência vascular em resposta a força de cisalhamento nos vasos sanguíneos subsequente aos aumentos do FS nos músculos exercitados. É possível que o aumento do volume de treinamento e o recrutamento de maiores grupamentos musculares resultem em maior FS e vasodilatação, o que em parte poderia explicar as diferenças na magnitude e duração das respostas hipotensivas observadas entre os nossos resultados e os de estudos prévios.

Entretanto, o efeito hipotensivo de baixa magnitude e duração apenas nas PAs diastólica e média observado em nossos resultados também pode estar associada à posição postural em que as medidas de PA foram realizadas. Predominantemente, os estudos que demonstraram efeitos hipotensivos de grande magnitude e duração utilizaram medidas de PA realizadas com o avaliado sentado, enquanto no presente estudo avaliamos a PA com as participantes na posição supina. Farinatti e colaboradores (2009) investigaram os efeitos da postura corporal nas PAs sistólica, diastólica e média depois de uma sessão de ER. Enquanto a PA diastólica não foi influenciada pelas diferentes posturas durante a recuperação, a PA sistólica após os ER apresentou reduções significativas durante a recuperação nas posições supina e sentada com reduções mais consistentes durante a recuperação sentada. O maior estresse ortostático induzido pela postura sentada pode resultar em consequentes alterações hemodinâmicas, como o aumento da FC, PAs sistólica e média. Desta forma, a posição

escolhida para a análise da PA no presente estudo pode ter influenciado a magnitude e duração da resposta hipotensiva.

Este é o primeiro estudo do conhecimento dos autores que analisou as respostas agudas das adipocitocinas e da ET-1 ao ER em um grupo composto por mulheres jovens com Sp/Ob. Além disto, nossa originalidade é baseada na análise concomitante da reatividade vascular em resposta ao ER nesta amostra. Como previamente mencionado, mudanças na reatividade vascular ocorrem em resposta à liberação de adipocitocinas inflamatórias pelo excesso de tecido adiposo, principalmente visceral (Singer e Granger, 2007). Poucos estudos analisaram as respostas agudas das adipocitocinas ao ER (Nindl et al., 2002; Zafeiridis et al., 2003; Kanaley et al., 2001; Prestes et al., 2009; Varady et al., 2009; Fatouros et al., 2009; Mansouri et al., 2011), e a maioria deles sugere que os ER geram respostas anti-inflamatórias agudas representadas por aumentos significativos na adiponectina (Varady et al., 2009; Fatouros et al., 2009), e reduções na IL-6 (Prestes et al., 2009), na leptina (Kanaley et al., 2001; Nindl et al., 2002; Zafeiridis et al., 2003; Prestes et al., 2009) e na resistina (Prestes et al., 2009; Varady et al., 2009). Nossos resultados confirmam o efeito anti-inflamatório agudo do ER através de reduções significativas na IL-6 e leptina no grupo Sp/Ob. Os valores de adiponectina, resistina e TNF- α permaneceram inalterados após a sessão de ER no grupo analisado. Considerando o grupo Sp/Ob como metabolicamente saudáveis e com distribuição de tecido adiposo benigna, o mesmo apresentava um leve estado de inflamação, caracterizada por valores significativamente menores de adiponectina e maiores de IL-6 e leptina. É importante ressaltar que o ER resultou em reduções significativas na IL-6 e leptina. Desta forma, nossos resultados sugerem que o ER resulta em um efeito anti-inflamatório agudo mesmo em estados de excesso de adiposidade associado a um leve estado de inflamação. Não foram observadas diferenças entre grupos nos valores de ET-1 em repouso, o que corrobora a classificação das mulheres com Sp/Ob como saudáveis (sem disfunção endotelial). Em estado de saúde vascular, a força de cisalhamento pode resultar em aumento da ET-1, e a mesma nesta condição, parece aumentar a vasodilatação através de mecanismos envolvendo o NO e as prostaciclina (Sandoo et al., 2010). Apesar de não podermos estabelecer mecanismos de causa e efeito, a reatividade vascular do grupo Sp/Ob pode ter sido beneficiada pelos aumentos agudos da ET-1 agindo sobre os receptores do endotélio saudável.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Os valores das adipocitocinas e ET-1 após a sessão de ER foram avaliados apenas no grupo Sp/Ob, o que limita nossos achados a análise intra-grupo do mesmo, não permite inferências sobre estas respostas no grupo controle ou comparações entre as respostas de mulheres eutróficas e mulheres com Sp/Ob. Um estudo

prévio sugere que o efeito anti-inflamatório agudo do ER é observado apenas em pessoas que apresentam algum grau de inflamação (Kanaley et al., 2001), indicando que mesmo sendo leve o estado de inflamação em repouso observado no grupo Sp/Ob, o mesmo poderia repercutir em diferentes respostas entre grupos. Adicionalmente, a avaliação do FSA foi realizada apenas no braço não exercitado. A avaliação do FSA nos dois braços das avaliadas poderia fornecer informações importantes relacionadas aos efeitos vasculares locais e centrais do ER agudo.

5.3 Discussão geral

O estudo de revisão sugere que o treinamento em ER resulta em efeitos crônicos positivos no perfil inflamatório, caracterizados por aumentos nos níveis de adiponectina e reduções nos níveis de leptina e PCR principalmente em indivíduos com Sp/Ob e mulheres.. A resposta positiva das adipocitocinas ao treinamento em ER pode estar relacionada ao efeito inflamatório agudo, responsável, primeiro, pela liberação de uma seqüência de adipocitocinas pro- inflamatórias e mais tarde pela liberação de adipocitocinas reguladoras, anti-inflamatórias (Leung et al., 2008; Moldoveanu et al., 2001). Entretanto, até a realização do presente estudo original, não existia um consenso na literatura sobre o efeito agudo dos ER na resposta inflamatória. Como os poucos estudos conduzidos com este objetivo utilizaram populações muito específicas e não analisaram as respostas inflamatórias em períodos de tempo similares após as sessões de ER, não se pode afirmar ao certo se os resultados obtidos não se relacionam as características específicas das amostras. Além disso, os níveis das adipocitocinas analisadas podem ter sido mascarados pelo intervalo de tempo entre o término dos ER e a dosagem das mesmas. Desta forma, identificamos a importância de analisar os efeitos agudos dos ER para um entendimento mais amplo do processo de adaptações crônicas ao treinamento nos ER descritos pela revisão. Nossos resultados confirmaram o efeito anti-inflamatório do ER agudamente, através de reduções na IL-6 e leptina no grupo de mulheres com Sp/Ob. Esta melhora do perfil inflamatório de forma aguda foi associada a um efeito hipotensivo de curta duração e aumentos agudos do FSA, da CV e da vasodilatação endotélio-dependente. Vale ressaltar que estas respostas ocorreram após a realização de um ER isolado que envolve um grupamento muscular pequeno, realizado através de um protocolo de prescrição extremamente simples, e mesmo assim foram observadas respostas positivas

significativas. Desta forma especula-se que protocolos que incluam ER para maiores grupamentos musculares e/ou diferentes grupamentos musculares resultem em respostas mais pronunciadas das variáveis analisadas em mulheres com Sp/Ob. A originalidade dos nossos resultados é evidente, pois se aplicam a uma população que ainda não foi estudada tanto aguda quanto cronicamente em nenhuma das variáveis analisadas.

6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

6.1 Conclusões

O ER de flexão de cotovelo no protocolo de prescrição adotado é eficiente para promoção de aumentos agudos do FS, da CV e da vasodilatação endotélio-dependente de mulheres com Sp/Ob quando comparadas àquelas eutróficas saudáveis, o que foi associado a uma distribuição do tecido adiposo mais “saudável” (caracterizada por uma menor relação cintura-quadril) nas mulheres com Sp/Ob.

O ER de flexão de cotovelo no protocolo de prescrição adotado é eficiente para promoção de um efeito hipotensivo de curta duração em mulheres.

As mulheres com Sp/Ob não apresentaram disfunção endotelial, justificando a classificação como metabolicamente saudáveis e de baixo risco cardiovascular no momento da avaliação.

As mulheres com Sp/Ob apresentaram um estado de inflamação leve caracterizado por níveis reduzidos de adiponectina e elevados de IL-6 e leptina em comparação àquelas eutróficas saudáveis.

O ER de flexão de cotovelo no protocolo de prescrição adotado é eficiente para a promoção de melhora aguda no perfil inflamatório de mulheres jovens metabolicamente saudáveis com Sp/Ob, caracterizada por reduções dos níveis de IL-6 e leptina e aumento da ET-1.

6.2 Perspectivas futuras

Um estudo recente sugere que mesmo sem apresentar alterações agudas no FSA basal e FSA durante HRPO em resposta ao ER, 12 semanas de treinamento em ER resultaram em aumentos significativos no FSA basal (66,7%) e durante HRPO (51,6%) em mulheres com Sp/Ob na pré-menopausa (Kingsley e Figueroa, 2011). Desta forma, com base nestes achados e também nos nossos resultados dos estudos de revisão e original, sugere-se que mulheres jovens com Sp/Ob metabolicamente saudáveis podem se beneficiar de um programa de treinamento em ER, pois é possível que o mesmo resulte em melhora do FS, CV, vasodilatação endotélio-dependente e do perfil inflamatório secundário as adaptações crônicas. Entretanto, estudos futuros, que analisem os efeitos crônicos do treinamento em ER nesta população específica, devem ser conduzidos para esclarecer esta hipótese e verificar a eficiência desta intervenção como terapia não farmacológica de prevenção e redução do risco cardiovascular em mulheres jovens com Sp/Ob.

REFERÊNCIAS

- Ahmadizad S, Haghghi AH, Hamedinia MR. Effects of resistance versus endurance training on serum adiponectin and insulin resistance index. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157(5): 625-31.
- American College of Sports Medicine (ACSM). Position Stand: Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 41(2): 459-71.^a
- _____. Exercise and Hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36(3): 533-53.
- _____. Position stand: Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 41(3): 687-708.^b
- _____. Position stand: Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2002; 34(2): 364-80.
- Ara I, Perez-Gomes J, Vicente-Rodriguez G, Chavarren J, Dorado C, Calbet JAL. Serum free testosterone, leptin and soluble leptin receptor changes in a 6-week strength-training programme. *Brit J Nutr.* 2006; 96(6): 1053-9.
- Bautmans I, Njemini R, Vasseur S, Chabert H, Moens L, Demanet C et al. Biochemical changes in response to intensive resistance exercise training in the elderly. *Gerontology.* 2005; 51(4): 253-65.
- Brooks N, Layne JE, Gordon PL, Roubenoff R, Nelson ME, Castaneda-Sceppa C. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *Int J Med Sci.* 2007; 4(1): 19-27.
- Brown SP, Clemons JM, He Q, Liu S. Effects of resistance exercise and cycling on recovery blood pressure. *J Sports Sci* 1994; 12(5): 463–8.
- Bruunsgaard H, Bjerregaard E, Schroll M, Pedersen BK. Muscle strength after resistance training is inversely correlated with baseline level of soluble tumor necrosis factor receptors on the oldest old. *J Am Geriatr Soc.* 2004; 52(2): 237-41.
- Casey DP, Curry TB, Joyner MJ. Measuring muscle blood flow: a key link between systemic and regional metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11(5): 580-6.
- Collier SR. Sex differences in the effects of aerobic and anaerobic exercise on blood pressure and arterial stiffness. *Gend Med.* 2008; 5(2): 115-23.
- Collier SR, Diggle MD, Heffernan KS, Kelly EE, Tobin MM, Fernhall B. Changes in arterial distensibility and flow mediated dilation after acute resistance vs. aerobic exercise. *J Strength Cond Res.* 2010; 24(10): 2846–52.

- de Salles BF, Maior AS, Polito M, Alexander J, Rhea M, Simão R. Influence of rest interval lengths on hypotensive response after strength training sessions performed by older men. *J Strength Cond Res.* 2010; 24(11): 3049-54.^a
- de Salles BF, Simão R, Fleck SJ, Dias I, Kraemer-Aguiar LG, Bouskela E. Effects of resistance training on cytokines. *Int J Sports Med.* 2010; 31(7): 441-50.^b
- Delp MD, Laughlin MH. Regulation of skeletal muscle perfusion during exercise. *Acta Physiol Scand.* 1998; 162(3): 411-9.
- De van AE, Anton MM, Cook JN, Neidre DB, Cortez-Cooper MY, Tanaka H. Acute effects of resistance exercise on arterial compliance. *J Appl Physiol.* 2005; 98(6): 2287-91.
- Dyck DJ. Adipokines as regulators of muscle metabolism and insulin sensitivity. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2009; 34(3): 396-402.
- Fahs CA, Rossow LM, Loenneke JP, Thiebaud RS, Kim D, Bembien DA et al. Effect of different types of lower body resistance training on arterial compliance and calf blood flow. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2012; 32(1):45-51.
- Fahs CA, Rossow LM, Seo DI, Loenneke JP, Sherk VD, Kim E, Bembien DA et al. Effect of different types of resistance exercise on arterial compliance and calf blood flow. *Eur J Appl Physiol.* 2011; 111(12):2969-75.
- Faria T de O, Targueta GP, Angeli JK, Almeida EA, Stefanon I, Vassallo DV, Lizardo JH. Acute resistance exercise reduces blood pressure and vascular reactivity, and increases endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Appl Physiol.* 2010; 110(2): 359-66.
- Farinatti PAV, Nakamura FY, Polito MD. Influence of recovery posture on blood pressure and heart rate after resistance exercises in normotensive subjects. *J Strength Cond Res.* 2009; 23(9): 2487-92.
- Fatouros I, Destouni A, Margonis K, Jamurtas AZ, Vrettou C, Kouretas D et al. Cell-free plasma DNA as a novel marker of aseptic inflammation severity related to exercise overtraining. *Clin Chem.* 2006; 52(9): 1821-24.
- Fatouros IG, Nikolaidis MG, Tournis S, Chatzinikolaou A, Jamurtas AZ, Douroudos II et al. The intensity of resistance exercise determines adipokine and resting energy expenditure responses in overweight elderly. *Diabetes Care.* 2009; 32(12): 2161-7.
- Fatouros IG, Tournis S, Leontsini D, Jamurtas AZ, Sxina M, Thomakos P et al. Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(11): 5970-7.
- Fehrenbach E, Schneider ME. Trauma-induced systemic inflammatory response versus exercise-induced immunomodulatory effects. *Sports Med.* 2006; 36(5): 373-84.
- Fisher MM. The effect of resistance exercise on recovery blood pressure in normotensive and borderline hypertensive women. *J Strength Cond Res.* 2001; 15(2): 210-6.

- Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001; 104(14): 1694-740.
- Giannessi D, Maltinti M, Del Ry S. Adiponectin circulating levels: a new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacol Res*. 2007; 56(6): 459-67.
- Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. *Circulation*. 2001; 103(1): E1-6.
- Guadalupe-Grau A, Perez-Gomez J, Olmedillas H, Chavarren J, Dorado C, Santana A et al. Strength training combined with plyometric jumps in adults: Gender differences in fat-bone axis adaptations. *J Appl Physiol*. 2009; 106(4): 1100-11.
- Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiología médica*. 11ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
- Hara T, Fujiwara H, Nakao H, Mimura T, Yoshikawa T, Fujimoto S. Body composition is related to increase in plasma adiponectin levels rather than training in young obese men. *Eur J Appl Physiol*. 2005; 94(5-6): 520-6.
- Hardy DO, Tucker LA. The effects of a single bout of strength training on ambulatory blood pressure levels in 24 mildly hypertensive men. *Am J Health Promot*. 1998; 13(2): 69-72.
- Harvey PJ, Morris BL, Kubo T, Picton PE, Su WS, Notarius CF et al. Hemodynamic after-effects of acute dynamic exercise in sedentary normotensive postmenopausal women. *J Hypertens*. 2005; 23(2): 285-92.
- Hauer H. The new concept of adipose tissue function. *Physiol Behav* 2004; 83(4): 653-8.
- Hawley JA, Lessard SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol (Oxf)*. 2008; 192(1): 127-135.
- Heffernan KS, Jae SY, Vieira VJ, Iwamoto GA, Wilund KR, Woods JA et al. C-reactive protein and cardiac vagal activity following resistance exercise training in young African-American and white men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009; 296(4): 1098-105.
- Hotta K, Funahashi Y, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2000; 20(6): 1595-9.
- Huang H, Tada Iida K, Murakami H, Saito Y, Otsuki T, Iemitsu M et al. Influence of Adiponectin Gene Polymorphism SNP276 (G/T) on Adiponectin in Response to Exercise Training. *Endocr J*. 2007; 54(6): 879-86.
- Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz S et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol*. 2002; 283(4): E861-5.

Kanaley JA, Fenicchia LM, Miller CS, Ploutz-Synder LL, Weinstock RS, Carhart R et al. Resting leptin responses to acute and chronic resistance training in type 2 diabetic men and women. *Int J Obes*. 2001; 25(10): 1474–80.

Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(1): 1563-9.

Keese F, Farinatti P, Pescatello L, Monteiro W. A comparison of the immediate effects of resistance, aerobic, and concurrent exercise on postexercise hypotension. *J Strength Cond Res*. 2011; 25(5): 1429-36.

Kenney MJ, Seals DR. Post exercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension*. 1993; 22(5): 653-64.

Kingsley JD, Figueroa A. Effects of resistance exercise training on resting and post-exercise forearm blood flow and wave reflection in overweight and obese women. *J Hum Hypertens*. 2011 Sep 15. doi: 10.1038/jhh.2011.82. [Epub ahead of print]

Kirsten R, Nelson K, Kirsten D, Heintz D. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part II. *Clin Pharmacokinet*. 1998; 35(1): 9-36.

Klimcakova E, Polak J, Moro C, Hejnova J, Majercik M, Viguerie N et al. Dynamic strength training improves insulin sensitivity without altering plasma levels and gene expression of adipokines in subcutaneous adipose tissue in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(12): 5107-12.

Kraemer-Aguiar LG, Bahia LR, Villela N, Laflor C, Sicuro F, Wiernsperger N et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2006; 29(5): 1083-9.

Kraemer-Aguiar LG, Maranhão PA, Cyrino FZ, Bouskela E. Waist circumference leads to prolonged microvascular reactive hyperemia response in young overweight/obese women. *Microvasc Res*. 2010; 80(3): 427-32.

Leung FP, Yung LM, Laher I, Yao X, Chen ZY, Huang Y. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (Part 1). *Sports Med*. 2008; 38(12): 1009-24.

Levinger I, Goodman C, Hare DL, Jerums G, Toia D, Selig S. The reliability of the 1RM strength test for untrained middle-aged individuals. *J Sci Med Sport*. 2009; 12(2): 310-6.

Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*. 1996; 73(1):13-22.

Limberg JK, De Vita MD, Blain GM, Schrage WG. Muscle blood flow responses to dynamic exercise in young obese humans. *J Appl Physiol*. 2010; 108(2): 349-55.

Lindgaard B, Hansen T, Hvid T, van Hall G, Plomgaard P, Ditlevsen S et al. The effect of strength and endurance training on insulin sensitivity and fat distribution in human

immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(10): 3860-9.

Manfredini F, Malagoni AM, Mandini S, Boari B, Felisatti M, Zamboni P et al. Sport therapy for hypertension: why, how, and how much? *Angiology.* 2009; 60(2): 207-16.

Mansouri M, Keshtkar A, Hasani-Ranjbar S, Soleymani Far E, Tabatabaei-Malazy O, Omidfar K et al. The impact of one session resistance exercise on plasma adiponectin and RBP4 concentration in trained and untrained healthy young men. *Endocr J.* 2011; 58(10):861-8.

Mediano MFF, Paravidino V, Simão R, Pontes FL, Polito MD. Subacute behavior of the blood pressure after power training in controlled hypertensive individuals. *Braz J Sports Med.* 2005; 11(6): 307-10.

Melo CM, Alencar-Filho AC, Tinucci T, Mion JD, Forjaz CLM. Postexercise hypotension induced by low-intensity resistance exercise in hypertensive women receiving captopril. *Blood Press Monit.* 2006; 11(4): 183-9.

Mohebbi H, Rahmaninia F, Vatani DS, Faraji H. Post-resistance exercise hypotensive responses at different intensities and volumes. *Facta Universitatis.* 2009; 7(2): 171-9.

Moldoveanu AI, Shephard RJ, Shek PN. The cytokine response to physical activity and training. *Sports Med.* 2001; 31(2): 115-44.

Morais PK, Campbell CS, Sales MM, Motta DF, Moreira SR, Cunha VN et al. Acute resistance exercise is more effective than aerobic exercise for 24h blood pressure control in type 2 diabetics. *Diabetes Metab.* 2011; 37(2): 112-7.

Niemelä TH, Kiviniemi AM, Hautala AJ, Salmi JA, Linnamo V, Tulppo MP. Recovery pattern of baroreflex sensitivity after exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2008; 40(5): 864-70.

Nindl BC, Kraemer WJ, Arciero PJ, Samatallee N, Leone C, Mayo M et al. Leptin concentrations experience a delayed reduction after resistance exercise in men. *Med Sci Sports Exerc.* 2002; 34(4): 608 -13.

O'Connor PJ, Bryant CX, Veltri JP, Gebhardt SM. State anxiety and ambulatory blood pressure following resistance exercise in females. *Med Sci Sports Exerc.* 1993; 25(4): 16-521.

Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Hormone Metab Res.* 2000; 32(2): 47-50.

Olson TP, Dengel DR, Leon AS, Schmitz KH. Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. *Int J Obes (Lond).* 2007; 31(6): 996-1003.

Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation.* 1999; 100(25): 2473-6.

- Pan W. Akaike's information criterion in generalized estimating equations. *Biometrics*. 2001; 57(1): 120-5.
- Pescatello LS, Guidry MA, Blanchard BE, Kerr A, Taylor AL, Johnson AN et al. Exercise intensity alters postexercise hypotension. *J Hypertens*. 2004; 22(10): 1881-8.
- Polito MD, da Nóbrega AC, Farinatti P. Blood pressure and forearm blood flow after multiple sets of a resistive exercise for the lower limbs. *Blood Press Monit*. 2011; 16(4):180-5.
- Polito MD, Farinatti PTV. The effects of muscle mass and number of sets during resistance exercise on postexercise hypotension. *J Strength Cond Res*. 2009; 23(8): 2351–7.
- Polito MD, Simão R, Senna GW, Farinatti PTV. Hypotensive effects of resistance exercises performed at different intensities and same work volumes. *Braz J Sports Med*. 2003; 9(2): 69–73.
- Praet S, Jonkers RMA, Schep G, Stehouwer CDA, Kuipers H, Keizer HA et al. Long-standing, insulin-treated type 2 diabetes patients with complications respond well to short-term resistance and interval exercise training. *Eur J Endocrinol*. 2008; 158(2): 163-72.
- Prestes J, Shiguemoto G, Botero JP, Frollini A, Dias R, Leite R et al. Effects of resistance training on resistin, leptin, cytokines, and muscle force in elderly post-menopausal women. *J Sports Sci*. 2009; 27(14): 1607-15.
- Puglisi MJ, Fernandez ML. Modulation of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and adiponectin by diet, exercise, and weight loss. *J Nutr*. 2008; 138(12): 2293-6.
- Queiroz AC, Gagliardi JF, Forjaz CL, Rezk CC. Clinic and ambulatory blood pressure responses after resistance exercise. *J Strength Cond Res*. 2009; 23(2): 571-8.
- Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(11): S64-73.
- Reynolds IVT, Supiano MA, Dengel DR. Resistance training enhances insulin-mediated glucose disposal with minimal effect on the tumor necrosis factor-alpha system in older hypertensives. *Metabolism*. 2004; 53(3); 397-402.
- Rezk CC, Marrache RC, Tinucci T, Mion JRD, Forjaz CL. Post-resistance exercise hypotension, hemodynamic, and heart rate variability: influence of exercise intensity. *Eur J Appl Physiol*. 2006; 98(1): 105-12.
- Roltsch MH, Mendez T, Wilund KR, Hagberg JM. Acute resistive exercise does not affect ambulatory blood pressure in young men and women. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33(6): 881- 6.
- Ruiz RJ, Simão R, Sacomani MG, Casonatto J, Alexander JL, Rhea M et al. Isolated and combined effects of aerobic and strength exercise on post-exercise blood pressure and cardiac vagal reactivation in normotensive men. *J Strength Cond Res*. 2011; 25(3): 640-5.

- Sandoo A, van Zanten JJ, Metsios GS, Carroll D, Kitas GD. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J*. 2010; 23(4): 302-12.
- Saunders NR, Pyke KE, Tschakovsky MT. Dynamic response characteristics of local muscle blood flow regulatory mechanisms in human forearm exercise. *J Appl Physiol*. 2005; 98(4): 1286–96.
- Scher LML, Ferriolli E, Moriguti JC, Scher R, Lima NKC. The effect of different volumes of acute resistance exercise on elderly individuals with treated hypertension. *J Strength Cond Res*. 2011; 25(4): 1016-23.
- Shephard RJ. Adhesion molecules, catecholamines and leucocyte redistribution during and following exercise. *Sports Med*. 2003; 33(4): 261-84.
- Siegel KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes*. 1996; 45(7): 988-91.
- Simão R, Fleck SJ, Polito M, Monteiro W, Farinatti PTV. Effects of resistance training intensity, volume, and session format on the post exercise hypotensive response. *J Strength Cond Res*. 2005; 19(4): 853-8.
- Simões GC, Moreira SR, Kushnick MR, Simões HG, Campbell CSG. Postresistance exercise blood pressure reduction is influenced by exercise intensity in type-2 diabetic and nondiabetic individuals. *J Strength Cond Res*. 2010; 24(5): 1277-84.
- Simpson KA, Singh MA. Effects of exercise on adiponectin: a systematic review. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16(2): 241-56.
- Singer G, Granger DN. Inflammatory responses underlying the microvascular dysfunction associated with obesity and insulin resistance. *Microcirculation*. 2007; 14(4-5): 375-87.
- Smith C, Kruger MJ, Smith RM, Myburgh KH. The inflammatory response to skeletal muscle injury: illuminating complexities. *Sports Med*. 2008; 38(11): 947-69.
- Thompson PD. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23(8): 1319–21.
- Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006; 444(7121): 875-80.
- Varady KA, Bhutani S, Church EC, Phillips SA. Adipokine responses to acute resistance exercise in trained and untrained men. *Med Sci Sports Exerc*. 2010; 42(3): 456-62.
- Villela NR, Aguiar LG, Bahia L, Bottino D, Bouskela E. Does endothelial dysfunction correlate better with waist-to-hip ratio than with body mass index or waist circumference among obese patients? *Clinics (Sao Paulo)*. 2006; 61(1): 53-8.
- White L, Castellano V, McCoy SC. Cytokines responses to resistance training in people with multiple sclerosis. *J Sports Sci*. 2006; 24(8): 911-4.

Wilkinson IB, Webb DJ. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52(6): 631-46.

Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2007; 116(5): 572-84.

Zafeiridis A, Smilios I, Considine RV, Tokmakidis SP. Serum leptin responses after acute resistance exercise protocols. *J Appl Physiol*. 2003; 94(2): 591-7.

APÊNDICE A- Acute resistance exercise increases blood flow, vascular conductance and endothelin-1 and decreases leptin and interleukin-6 of overweight/obese young women (artigo original a ser submetido)

Acute resistance exercise increases blood flow, vascular conductance and endothelin-1 and decreases leptin and interleukin-6 of overweight/obese young women

Belmiro Freitas de Salles¹, Luiz Guilherme Kraemer-Aguiar^{1,2}, Tiago Figueiredo¹, Artur Eduardo Cotrim Guimarães³, Maria das Graças C. de Souza¹, Braulio Santos⁴, Ingrid Dias¹, Eliete Bouskela¹

- 1- Clinical and Experimental Research Laboratory on Vascular Biology (*BioVasc*), Biomedical Center, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ 20550-170 - BRAZIL.
- 2- Endocrinology, Department of Internal Medicine. Rio de Janeiro, RJ 20550-010 - BRAZIL
- 3- Federal Hospital of Bonsucesso. Rio de Janeiro, RJ 21041-030 – BRAZIL.
- 4- National Institute of Cardiology. Rio de Janeiro, RJ 22240-006 – BRAZIL.

Running head:

Blood flow and inflammatory responses to resistance exercise

ABSTRACT

The aims of our study were to evaluate blood pressure (BP), heart rate (HR), forearm blood flow (FBF), vascular conductance (VC) and acute inflammatory responses to resistance exercise in overweight/obese (Ow/Ob) young women. The experimental approach consisted of unilateral elbow flexions for five sets of 10 repetitions with 70% of 1-RM performed by controls (n=16) versus Ow/Ob women (n=16). BP, HR and FBF (by venous occlusion plethysmography) were evaluated at resting and along one hour after resistance exercise. Inflammatory profile and endothelin-1 (ET-1) were evaluated at resting in both groups and after resistance exercise only in the Ow/Ob. The Ow/Ob group showed significantly higher FBF at resting ($p<0.05$), and also at 20 ($p<0.01$) and 40 minutes post-exercise ($p<0.01$), while VC was not different between groups at resting, but at 20 ($p<0.01$) and 40 minutes ($p<0.01$) post-exercise was higher in Ow/Ob. At resting and immediately post-exercise, no differences between groups were observed in endothelial-dependent vasodilatation [FBF during post-occlusion reactive hiperemia (PORH)]. We should emphasize that Ow/Ob at 30 minutes post-exercise presented higher endothelial-dependent vasodilatation than controls [7.08 (6.34-8.46) vs. 4.94 (4.54-6.74) ml/min.100ml tissue⁻¹, respectively; $p<0.05$]. At resting, adiponectin was lower ($p<0.01$) while interleukin-6 (IL-6) and leptin levels were higher in Ow/Ob ($p<0.001$). During post-exercise period, significant reductions in IL-6 ($p<0.05$) and leptin ($p<0.01$) were observed, while ET-1 increased ($p<0.05$) in Ow/Ob. In conclusion, acute resistance exercise improved BF, VC, endothelial-dependent vasodilatation, inflammatory profile and ET-1 of healthy Ow/Ob women.

Keywords: Vasodilatation; hyperemia; adipocytokines; exercise; obesity.

INTRODUCTION

Blood flow (BF) dynamics are determined by local factors, which may include primarily the muscle pump, rapid vasodilatory mechanisms, and secondarily, slower vasodilatory mechanisms (27). Exercise-induced elevations of BF elicit an increase in vascular shear stress, which stimulates the synthesis and release of nitric oxide (NO) from the endothelium (10). Although, other compounds may also be involved on this regulation (4), acute exercise programs have important effects on release of vasoactive substances or on endothelium-dependent control of vascular tone (7). Therefore, it is important to analyze these exercise-induced acute effects to understand the whole process of chronic adaptations to exercise training.

Few previous studies have analyzed the impact of obesity on acute BF responses to exercise (12, 18), and despite the results suggesting that vasodilatation is preserved in exercising forearms and legs of young sedentary obese (18), further research is necessary to verify if these subjects present muscle BF limitations during dynamic resistance exercise.

Obesity is commonly related to an inflammatory state (24) and/or to microvascular dysfunction, and the latter could also occur independently of metabolic syndrome diagnosis (15). It is suggested that changes in vascular signaling occur in response to inflammatory adipocytokines released from excess adipose tissue (28). Chronic resistance training seems to be related to a long-term anti-inflammatory effect due to up-regulation of adipocytokines (3). However, studies that have analyzed adipocytokines acute responses to resistance exercise present conflicting results (8, 11, 19, 20, 23, 29, 31). In this context, considering the possible acute antiinflammatory effects due to resistance exercise, it is conceivable that acute resistance exercise would have an impact on muscle BF.

Any impairment in BF control has the potential to adversely affect blood pressure (BP), oxygen delivery, metabolic waste removal, and glucose disposal (18). Therefore, the purposes of the present study were to examine BP, heart rate (HR), forearm blood flow (FBF), vascular conductance (VC) and inflammatory acute responses to an isolated resistance exercise in overweight/obese women.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Thirty-two young (18-30 years) women volunteered for the study and were intentionally assigned into two groups according to adiposity level at a cut-off body mass index (BMI) value of 25 kg.m⁻². Groups were categorized as control and overweight/obese (Ow/Ob) (Table 1). All subjects completed a screening process in which physical activity, personal health history, including medications, and family history of cardiovascular disease were assessed. Except for obesity, subjects in the Ow/Ob group were healthy and free from overt cardiovascular disease, as judged from medical history, glucose, total cholesterol, triglycerides levels and ergometric treadmill test results. All subjects were nonsmokers and were not taking any cardiovascular medications. Oral contraception was allowed. All Ow/Ob subjects led a sedentary lifestyle and did not participate in regular exercise for the last six months. Subjects were instructed to refrain from exercise, alcohol, and caffeine for 24 hours prior the experimental day and were asked not to engage in any exercise during this period. All participants read and signed an informed consent document; the experimental procedures were approved by the Ethics Committee of the Pedro Ernesto University Hospital (2203-CEP/HUPE) and were in accordance to the standards set by the Declaration of Helsinki. Gender-effect of resistance training that lowers diastolic BP to a greater extent and increases arterial stiffness to a smaller one in women have been previously reported (1) and guided our decision in choosing a sample composed of only women.

Study Design

Prior to the intervention, two testing sessions with an interval of 72 hours, were conducted to determine the one repetition maximum (1-RM) for the right arm for unilateral elbow flexion (seated dumbbell biceps curl). Seven days following the last 1-RM testing session, anthropometric variables were measured and participants performed the experimental resistance exercise session. This experimental approach consisted of elbow flexions of the right arm for five sets with one minute of rest between sets of 10 repetitions with 70% of 1-RM. Measurements of BP, HR and FBF (by venous occlusion plethysmography) were made at resting and along one hour after the resistance exercise session (Fig. 1). Inflammatory profile and endothelin-1 (ET-1) were evaluated at resting in both groups and after resistance exercise session only in the Ow/Ob one.

INSERT FIGURE 1

Anthropometrics

Anthropometric measurements of height and weight were performed using a digital scale (*Filizola, São Paulo, SP, Brazil*). Waist at its smallest point with the abdomen relaxed and hip in the largest point were also evaluated. BMI was defined as weight in kilograms divided by the square of height in meters.

Treadmill Ergometric Test

Participants of the Ow/Ob group performed an ergometric treadmill test, according to a ramp protocol, applied by a cardiologist before the inclusion in the study. Briefly, this test protocol starts with the subject at a relatively low treadmill speed, which was gradually increased. The ramp angle of incline was progressively increased at fixed intervals (120 seconds) starting at 0 grade, with the increase in grade calculated according to estimated functional capacity in such a way that protocols were completed in six to 12 minutes (9).

Muscular Strength Assessment

All testing and training sessions were performed in seated position using the right arm. To determine test-retest reliability, the 1-RM of the right arm was performed on two nonconsecutive days separated by 72 hours (16). After specific warm-up performed with light resistance load, the 1-RM was determined in fewer than five attempts with a rest interval of five minutes between 1-RM attempts. The heaviest resistance achieved on either test day was considered the 1-RM. We have asked participants to refrain from any other exercise in the 72 hours between 1-RM tests. To minimize error during 1-RM testing, volunteers received standardized instructions concerning testing procedures and instructions on exercise technique before testing. Additionally, to decrease errors, they were verbally encouraged equally during the procedure.

Acute Resistance Exercise Bout

Overnight fast of at least eight hours at constant room temperature ($20 \pm 1^\circ\text{C}$) was required and volunteers had to empty their bladder before measurements. The elbow flexion resistance exercise session consisted of seated one arm elbow flexion for five sets of 10 repetitions with 70% of 1-RM load and one minute of rest between sets. To assure that 10 repetitions were done by all volunteers, we verbally encouraged them and, if necessary, they also received aid during the concentric phase. A metronome was used to maintain the concentric and eccentric repetition velocity, by two-two seconds. Resistance exercise session was performed in the morning at the same time of the 1-RM assessments for each subject.

Blood Pressure (BP) Assessment

Semiautomatic equipment (*Spacelabs Medical, Redmond, WA, USA*) was used for all BP assessment at the right arm with volunteers in supine position. The participants were evaluated at resting (before resistance exercise session), while post-exercise BP values were obtained at three, 10, 20, 30 and 40 minutes after completion of the resistance exercise session.

Heart Rate (HR) and Forearm Blood Flow (FBF) Assessment

The HR measurements were performed continuously during experimental resistance exercise session using a lead II of the electrocardiogram (ECG) (*Multiparameter patient monitor - Lifewindow LW6000, Digicare Biomedical Technology, West Palm Beach, WA-USA*). FBF was assessed on the left arm using venous occlusion strain-gauge plethysmography (*EC-6; Hokanson, Bellevue, WA, USA*) as previously described (14), although non-invasive procedure was used in this protocol. Briefly, the mercury-filled silastic strain-gauge was placed on the upper third of the forearm, close to the point of maximal circumference and blood pressure cuffs were placed on the wrist and the arm while the arm was slightly elevated above heart level to prevent venous pooling between measurements. The arm collecting cuff pressure was 60 mmHg and by blocking venous efflux with this cuff, the slope of change in forearm volume expresses FBF. The wrist cuff occlusion pressure was 200 mmHg and it was inflated one minute before each flow measurement to excluded hand arterial-venous shunts. The average of four 15 seconds plethysmography cycles was used to determine FBF ($\text{ml}/\text{min} \cdot 100\text{ml tissue}^{-1}$). Basal FBF was measured immediately before, and also at 20 and 40 minutes after the resistance exercise session. To assess endothelial-dependent vasodilatation, the non-invasive protocol consisted of measurements of FBF during the post-occlusive reactive hyperemia (PORH) response achieved after three minutes of arterial occlusion. PORH measurements were performed before, immediately after and 30 minutes after the resistance exercise session. Endothelial-independent vasodilatation was

achieved by sublingual administration of 400µg nitroglycerin spray (*Nitrolingual® pumpspray, Aventis, Auckland, Australia*), measured before and 50 minutes after resistance exercise session. The sublingual spray of nitroglycerin has a short half-life of approximately two and a half minutes (13). The venous occlusion plethysmography equipment was connected to an analog-to-digital converter (*PowerLab/8SP, AD instruments, Castle Hill, Australia*) and data were analyzed by the Power Lab software (*8SP-AD Instruments, Castle Hill, Australia*) on an IBM PC compatible. FBF was normalized to flow per unit of BP (forearm VC) using the equation: $VC = (FBF/\text{mean BP}) \times 1000$ (6).

Biochemical Analyses

Laboratory measurements were performed after a 10 to 12 hours fast using an automated method (*Modular Analytics PP; Roche, Basel, Switzerland*). Fasting plasma glucose, total cholesterol and triglycerides were measured by enzyme colorimetric GOD-PAP only in the Ow/Ob group. Both groups had their blood samples (10 ml) collected before the resistance exercise session for measurements of inflammatory adipocytokines and ET-1 analyses while at 55 minutes of recovery only samples of Ow/Ob group were collected. All samples were centrifuged, and plasma was stored at 80°C for later analysis. Adiponectin, high sensitive interleukin-6 (IL-6), leptin, resistin, high sensitive tumor necrosis factor alpha (TNF-α) and ET-1 were measured by ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay, *R & D Systems, Minneapolis, MN, USA*). The intra- and inter-assay coefficients and sensitivity of measurement for adiponectin, IL-6, leptin, resistin, TNF-α and ET-1, were respectively as follows: 4.0%, 2.7%, and 0.00025µg/ml; 3.9%, 8.4%, and 0.04pg/ml; 2.0%, 1.9%, and 0.0078ng/ml; 1.6%, 4.0%, and 0.03ng/ml; 5.9%, 8.8%, and 0.1pg/ml; 2.0%, 4.9%, and 0.087pg/ml.

Statistical Analyses

Shapiro-Wilk normality test and a homocedasticity test (Bartlett criterion) were performed to ensure that data followed a normal distribution and homocedasticity. Anthropometric data, 1-RM loads, systolic, diastolic, mean BP and HR presented normal distribution and are presented as mean \pm standard deviation (SD). Paired t-tests were used to compare anthropometric data, 1-RM loads, systolic, diastolic and mean BP and HR between groups at resting. Two-way ANOVAs with repeated measures were used to compare differences in BP (systolic, diastolic and mean) and HR intra- (between time point measurements) and intergroups. Least square difference (LSD) post-hoc tests were used when main significant effects were obtained with the analysis. FBF, VC and inflammatory adipocytokines and ET-1 did not have normal distribution and are presented as median and first to third quartiles. Kruskal-Wallis and Mann-Whitey tests were used to compare differences in FBF and VC (basal, during PORH and during post-nitroglycerin period) intra- (between time point measurements) and intergroups, respectively. Serially measured FBF and VC data were analyzed with generalized estimating equations (GEE) model (17) using the Gaussian family, identity link function and autoregressive correlation structure. The models included demographic (age), anthropometric (waist-to-hip ratio and BMI or adiposity status) and physiological (HR and mean BP) covariates. BMI was tested separately as a continuous (adiposity status) and categorical (<25 or ≥ 25 kg.m⁻²) variable. The one which resulted in the best model was used. Variables were transformed when there was a strong separation from normality. The best subsets of covariates were selected using the quasilikelihood under the independence model information criterion (QIC) (21). Additionally, Mann-Whitney tests were used to compare inflammatory adipocytokines and ET-1 levels between groups and Wilcoxon tests to compare inflammatory adipocytokines and ET-1 levels between resting and after resistance exercise session in Ow/Ob group. An alpha level of 0.05 was used to determine

significance for all comparisons. The software Statistica 6.0 (*Statsoft; Tulsa, OK, USA*) and Stata 11 (*StataCorp; College Station, TX, USA*) were used for statistical analyses.

RESULTS

Subjects' Characteristics

Thirty-two young women volunteered to the study and were divided into control and Ow/Ob group (16 subjects each). Table 1 summarizes their clinical characteristics. As expected the Ow/Ob group presented significant higher body weight and BMI than controls. Of interest, the former group had significant lower waist-to-hip ratio ($p<0.05$). Groups were matched for age, height, systolic BP, HR, and 1-RM arm elbow flexion load. Although all volunteers from Ow/Ob group were considered normotensive, significant differences between groups on resting levels of diastolic and mean BP were observed ($p<0.05$). Additionally, values on the normal range for fasting glucose, total cholesterol, triglycerides levels and also for maximal VO_2 were noticed on Ow/Ob group.

INSERT TABLE 1

Blood Pressure and Heart Rate

Table 2 presents the systolic, diastolic, mean BP and HR responses to resistance exercise for both groups. The significant differences already described on diastolic and mean BP before resistance exercise (at resting) were observed immediately after and at 20 minutes post-exercise ($p<0.05$). Differences as a resultant of exercise in each group separately were noted and expressed as significant reduction in diastolic BP immediately post-exercise in both groups ($p<0.01$). Of interest, mean BP reduced immediately post-exercise only in controls ($p<0.05$) while systolic BP or HR did not show any significant intra- and inter-group differences.

INSERT TABLE 2

Forearm Blood Flow and Vascular Conductance

Figure 2 presents basal FBF and VC at resting and post-exercise for both groups. Significant differences between groups in basal FBF not only at resting ($p < 0.05$) but also at 20 ($p < 0.01$) and 40 minutes post-exercise ($p < 0.01$) were evident (Fig.2A). Although basal FBF was different between groups at resting, basal VC was not. Of note, VC at 20 ($p < 0.01$) and 40 minutes ($p < 0.01$) post-exercise was higher in the Ow/Ob group compared to controls (Fig.2B). Considering BMI as a continuum without establishing cut-off points, we noticed that adiposity level was negatively associated to increasing levels of the inverse transformation of basal FBF ($\beta = -0.2246$; $p < 0.001$) and also to the inverse transformation of the basal VC ($\beta = -0.0119$; $p = 0.012$). This means that higher adiposity as a continuum resulted in higher basal FBF and VC in our sample.

INSERT FIGURE 2

At resting and immediately post-exercise, no differences between controls and Ow/Ob were observed in endothelial-dependent vasodilatation [5.68 (5.30-7.85) vs. 6.54 (5.29-8.13) and 5.40 (4.43-6.60) vs. 7.94 (6.22-8.92) ml/min.100ml tissue⁻¹, respectively]. We should emphasize that surprisingly Ow/Ob at 30 minutes post-exercise had higher responses than controls on the referred variable [7.08 (6.34-8.46) vs. 4.94 (4.54-6.74) ml/min.100ml tissue⁻¹, respectively; $p < 0.05$]. Clinical aspects of adiposity level were studied in respect to cut-off points of BMI, and by testing our data on a categorical fashion we could observe that BMI was positively associated to endothelial-dependent vasodilatation (natural logarithm transformation; $\beta = 0.0173$; $p = 0.041$).

While endothelial-dependent vasodilatation measured by FBF during PORH resulted in some differences between groups, VC during PORH did not. Independently of the time tested, no differences between control and Ow/Ob groups were noted respectively at rest [78.41 (66.35-92.80) vs. 77.46 (62.72-90.98) FBF/mmHg], immediately after [74.72 (65.35-

90.43) vs. 97.76 (73.06-116.83) FBF/mmHg] or at 30 minutes [67.30 (61.36-88.59) vs. 77.32 (66.28-107.33) FBF/mmHg] post-exercise.

FBF post-nitroglycerin (endothelial-independent vasodilatation) at rest was lower in control compared to Ow/Ob group [1.49 (1.27-1.82) vs. 2.27 (1.65-2.79) ml/min.100ml tissue⁻¹, respectively; $p < 0.05$]; however no additional significant difference between these groups was noticed at 50 minutes [1.43 (1.18-1.64) vs. 2.03 (1.52-2.27) ml/min.100ml tissue⁻¹, respectively] post-exercise. Additionally, we also tested mean BP after nitroglycerin administration, and it was positively associated to FBF (natural logarithm transformation; $\beta = 0.0094$; $p = 0.036$). On counterpart, VC post-nitroglycerin did not show significant difference between control and Ow/Ob respectively at rest [20.94 (19.44-28.25) vs. 26.45 (20.08-32.48) FBF/mmHg] or at 50 minutes [20.33 (17.14-22.65) vs. 22.27 (17.87-25.28) FBF/mmHg] post-exercise. Basal, PORH and post-nitroglycerin FBF and VC analyses did not present any intra-group significant difference for both groups ($p > 0.05$).

Adipocytokines and Endothelin-1

Table 3 presents adipocytokines and ET-1 at baseline for both groups and post-exercise acute responses in Ow/Ob one. As expected, adiponectin was lower ($p < 0.01$) while IL-6 and leptin levels were higher in Ow/Ob ($p < 0.001$). We have analyzed 13 samples from Ow/Ob at post-exercise period. Of note, we should highlight that during post-exercise period, significant reductions in IL-6 ($p < 0.05$) and leptin ($p < 0.01$) were observed, while ET-1 increased ($p < 0.05$).

INSERT TABLE 3

DISCUSSION

Our key findings suggest that acute resistance exercise resulted in elevated basal FBF, VC and endothelial-dependent vasodilatation responses of Ow/Ob women when compared to controls. Actually, by considering BMI as a continuum without establishing cut-off points,

adiposity level was associated to increased levels of basal FBF and also basal VC, indicating that higher adiposity resulted in higher BF and better VC. Additionally, by categorizing levels of adiposity with respect to BMI cut-off points we noticed a positive association with endothelial-dependent vasodilatation, meaning that grades of adiposity were directly correlated to higher endothelial response. Before intervention, the Ow/Ob group presented significantly higher levels of diastolic and mean BP, added to a state of low-grade inflammation. After the resistance exercise session these values significantly reduced. A key factor is that even presenting a state of low-grade inflammation and higher BP at resting, and despite the higher body mass, the Ow/Ob could be viewed, according to classical cardiovascular risk factors as metabolically healthy ones, which could be corroborated by the absence of endothelial dysfunction during PORH when compared to controls. One of the reasons for the observed results suggesting that higher adiposity was associated to higher responses could be due to a better fat distribution on Ow/Ob, expressed by significantly lower waist-to-hip ratio compared to controls. Confirming this hypothesis, we have previously reported that lower waist-to-hip ratio was associated with cardiovascular protection, expressed by increased endothelium responses after agonistic stimulation (30).

Few studies have previously analyzed the impact of overweight/obesity on acute BF response to exercise (12, 18). Recently, Limberg et al. (18) demonstrated that vasodilatation is preserved in exercising forearms and legs of young sedentary obese. BF (by Doppler Ultrasound of brachial and femoral arteries), BP and HR during resting and two forms of single-limb exercise were evaluated in two groups of controls and young healthy obese. Although forearm and leg exercises increased FBF and leg BF (LBF) similarly in both groups, by normalizing these flow measurements for perfusion pressure (mean BP), the authors did not notice any difference between groups at increasing workloads. However, this study did not analyze the post-exercise responses of these variables, what enhances the value

of our findings. Our results suggest that acute resistance exercise elicits not only increments in FBF but also in VC responses of healthy Ow/Ob women when compared to controls, indicating that vascular reactivity in response to resistance exercise is preserved and improved in this group.

Immediate post-exercise hypotensive effects were observed in both studied groups, but reductions in Ow/Ob, even without intra-group significance, resulted in similar post-exercise diastolic and mean BP values than controls, confirming the immediate hypotensive acute effects of a single resistance exercise. Comparison of present BP findings to previous ones (2, 5, 22, 25) suggest that the duration and magnitude of the hypotensive response may be related to the amount of muscle mass activated and training volume, as previously suggested (22). Physiological mechanisms for the hypotensive response after resistance exercise maybe related to reduction in vascular resistance, secondary to shear stress on blood vessels with subsequent increment of BF in exercised muscles. It is possible that increasing training volume and recruiting large muscle masses would result in higher BF responses and vasodilatation and could explain their influence on the magnitude and duration of previously described hypotensive responses.

To our knowledge, this is the first study that analyzed adipocytokines and ET-1 acute responses to resistance exercise in a sample composed of young Ow/Ob women. Furthermore, our originality is based on the concomitant analysis of acute effects on vascular reactivity as a resultant of resistance exercise on young Ow/Ob women. As previously mentioned, changes in vascular signaling may occur in response to inflammatory adipocytokines released from excessive adiposity, mainly visceral one (28), however, few studies have analyzed adipocytokines acute responses to resistance exercise (8, 11, 19 20, 23, 29, 31). The majority of such studies suggest that acute resistance exercise session results in acute and/or sub-acute antiinflammatory effect represented by significant increases in adiponectin levels (8, 29), and

reductions in IL-6 (23), leptin (11, 20, 23, 31) and resistin levels (23, 29). Our results confirm the acute antiinflammatory effect of resistance exercise by significant reductions in IL-6 and leptin in Ow/Ob women. Of note and surprisingly, our findings also showed that adiponectin, resistin and TNF- α remained unchanged on the studied population. Although, considering our Ow/Ob young women as healthy ones with even benign body fat distribution, they had a state of low-grade inflammation, characterized by significantly lower adiponectin and higher IL-6 and leptin levels. We should highlight that acutely, resistance exercise was able to decrease both of the latter ones without changing adiponectin. Therefore, our results suggest that resistance exercise has an acute antiinflammatory effect even in states of excessive adiposity with low-grade inflammation but without hypertension or diabetes mellitus. There were no differences in ET-1 levels between groups at resting, what corroborates the classification of our recruited young patients as healthy ones (i.e. without endothelial dysfunction). In states of vascular health, ET-1 improves vasodilatation by mechanisms involving NO and prostacyclin (26) and acute shear stress is able to increase ET-1. Although, we are not able to establish cause-effect mechanisms, possibly vascular reactivity of our Ow/Ob young women could be benefited by acute increments of ET-1 acting on healthy endothelium receptors.

In the present study some limitations need to be pointed. The post-exercise cytokines and ET-1 assessments were only performed in the Ow/Ob group, which limits our findings to intra-group analysis without establishing these antiinflammatory acute effects of resistance exercise in controls. Previously, it was suggested that these acute responses are observed only in persons with some grade of resting inflammation (11). Additionally, FBF assessment was performed only in the opposite non-exercised forearm. The assessment in both (exercised and non-exercised forearms) would possibly provide important information related to local and central vascular effects of resistance exercise.

In conclusion, acute resistance exercise improved BF, VC, endothelial-dependent vasodilatation, inflammatory profile and ET-1 of healthy Ow/Ob women. A recent study on Ow/Ob premenopausal women suggests that, even without acute alterations in FBF and FBF during PORH in response to resistance exercise, 12 weeks of resistance exercise training improved significantly FBF at resting (66.7%) and during PORH (51.6%) (12). Therefore with the latter finding and based on our acute results, we could infer that metabolically healthy Ow/Ob young women would possibly benefit with resistance exercise training, by improving BF, VC, endothelial-dependent vasodilatation, inflammatory profile and ET-1 probably due to chronic adaptations. Future studies testing the resistance exercise training effects on this highly specific population would clarify this hypothesis and this approach could represent an important non-pharmacological therapy for preventing and reducing cardiovascular risk in this population.

ACKNOWLEDGMENTS

Belmiro Freitas de Salles, Luiz Guilherme Kraemer-Aguiar and Eliete Bouskela would like to thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for the research grant support.

The authors have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this review.

REFERENCES

1. Collier SR. Sex differences in the effects of aerobic and anaerobic exercise on blood pressure and arterial stiffness. *Gend Med* 5: 115-123, 2008.
2. de Salles BF, Maior AS, Polito M, Alexander J, Rhea M, Simão R. Influence of rest interval lengths on hypotensive response after strength training sessions performed by older men. *J Strength Cond Res* 24: 3049-3054, 2010.
3. de Salles BF, Simão R, Fleck SJ, Dias I, Kraemer-Aguiar LG, Bouskela E. Effects of resistance training on cytokines. *Int J Sports Med* 31: 441-450, 2010.
4. Delp MD, Laughlin MH. Regulation of skeletal muscle perfusion during exercise. *Acta Physiol Scand* 162: 411-419, 1998.
5. Devan AE, Anton MM, Cook JN, Neidre DB, Cortez-Cooper MY, Tanaka H. Acute effects of resistance exercise on arterial compliance. *J Appl Physiol* 98: 2287-2291, 2005.
6. Fahs CA, Rossow LM, Seo DI, Loenneke JP, Sherk VD, Kim E, Bemben DA, Bemben MG. Effect of different types of resistance exercise on arterial compliance and calf blood flow. *Eur J Appl Physiol* 2011 Mar 29. [Epub ahead of print]
7. Faria Tde O, Targueta GP, Angeli JK, Almeida EA, Stefanon I, Vassallo DV, Lizardo JH. Acute resistance exercise reduces blood pressure and vascular reactivity, and increases endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Appl Physiol* 110: 359-366, 2010.
8. Fatouros IG, Nikolaidis MG, Tournis S, Chatzinikolaou A, Jamurtas AZ, Douroudos II, Papassotiriou I, Thomakos PM, Taxildaris K, Mastorakos G, Mitrakou A. The intensity of resistance exercise determines adipokine and resting energy expenditure responses in overweight elderly. *Diabetes Care* 32: 2161-2167, 2009.
9. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Piña IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T. Exercise

- standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 104: 1694-1740, 2001.
10. Harvey PJ, Morris BL, Kubo T, Picton PE, Su WS, Notarius CF, Floras JS. Hemodynamic after-effects of acute dynamic exercise in sedentary normotensive postmenopausal women. *J Hypertens* 23: 285-292, 2005.
 11. Kanaley JA, Fenicchia LM, Miller CS, Ploutz-Synder LL, Weinstock RS, Carhart R, Azevedo Jr JL. Resting leptin responses to acute and chronic resistance training in type 2 diabetic men and women. *Int J Obes* 25: 1474 – 1480, 2001.
 12. Kingsley JD, Figueroa A. Effects of resistance exercise training on resting and post-exercise forearm blood flow and wave reflection in overweight and obese women. *J Hum Hypertens* 2011 Sep 15. doi: 10.1038/jhh.2011.82. [Epub ahead of print]
 13. Kirsten R, Nelson K, Kirsten D, Heintz D. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part II. *Clin pharmacokinet* 35, 9-36, 1998.
 14. Kraemer-Aguiar LG, Bahia LR, Villela N, Laflor C, Sicuro F, Wiernsperger N, Bottino D, Bouskela E. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 29: 1083-1089, 2006.
 15. Kraemer-Aguiar LG, Maranhão PA, Cyrino FZ, Bouskela E. Waist circumference leads to prolonged microvascular reactive hyperemia response in young overweight/obese women. *Microvasc Res* 80: 427-432, 2010.
 16. Levinger I, Goodman C, Hare DL, Jerums G, Toia D, Selig S. The reliability of the 1RM strength test for untrained middle-aged individuals. *J Sci Med Sport* 12: 310-316, 2009.
 17. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 73:13-22, 1986.

18. Limberg JK, De Vita MD, Blain GM, Schrage WG. Muscle blood flow responses to dynamic exercise in young obese humans. *J Appl Physiol* 108: 349-355, 2010.
19. Mansouri M, Keshtkar A, Hasani-Ranjbar S, Soleymani Far E, Tabatabaei-Malazy O, Omidfar K, Larijani B. The impact of one session resistance exercise on plasma adiponectin and RBP4 concentration in trained and untrained healthy young men. *Endocr J*. 2011 Aug 12. [Epub ahead of print]
20. Nindl BC, Kraemer WJ, Arciero PJ, Samatallee N, Leone C, Mayo M, Hafeman D. Leptin concentrations experience a delayed reduction after resistance exercise in men. *Med Sci Sports Exerc* 34: 608 -613, 2002.
21. Pan W. Akaike's information criterion in generalized estimating equations. *Biometrics* 57: 120-125, 2001.
22. Polito MD, Farinatti PTV. The effects of muscle mass and number of sets during resistance exercise on postexercise hypotension. *J Strength Cond Res* 23: 2351–2357, 2009.
23. Prestes J, Shiguemoto G, Botero JP, Frollini A, Dias R, Leite R, Pereira G, Magosso R, Baldissera V, Cavaglieri C, Perez S. Effects of resistance training on resistin, leptin, cytokines, and muscle force in elderly post-menopausal women. *J Sports Sci* 27: 1607-1615, 2009.
24. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 93: S64-S73, 2008.
25. Rezk CC, Marrache RC, Tinucci T, Mion JRD, Forjaz CL. Post-resistance exercise hypotension, hemodynamic, and heart rate variability: influence of exercise intensity. *Eur J Appl Physiol* 98: 105-112, 2006.
26. Sandoo A, van Zanten JJ, Metsios GS, Carroll D, Kitas GD. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J* 23: 302-312, 2010.

27. Saunders NR, Pyke KE, Tschakovsky MT. Dynamic response characteristics of local muscle blood flow regulatory mechanisms in human forearm exercise. *J Appl Physiol* 98: 1286–1296, 2005.
28. Singer G, Granger DN. Inflammatory responses underlying the microvascular dysfunction associated with obesity and insulin resistance. *Microcirculation* 14: 375-387, 2007.
29. Varady KA, Bhutani S, Church EC, Phillips SA. Adipokine responses to acute resistance exercise in trained and untrained men. *Med Sci Sports Exerc* 42: 456-462, 2010.
30. Villela NR, Aguiar LG, Bahia L, Bottino D, Bouskela E. Does endothelial dysfunction correlate better with waist-to-hip ratio than with body mass index or waist circumference among obese patients? *Clinics (Sao Paulo)* 61:53-58, 2006.
31. Zafeiridis A, Smilios I, Considine RV, Tokmakidis SP. Serum leptin responses after acute resistance exercise protocols. *J Appl Physiol* 94: 591–597, 2003.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Procedures and assessments. FBF – Forearm blood flow; PORH FBF – Forearm blood flow during the post-occlusive reactive hyperemia; FBF nitro – Forearm blood flow after nitroglycerin administration; BP – blood pressure; HR – heart rate.

Figure 2. Acute effects of resistance exercise in basal forearm blood flow (A) and vascular conductance (B) for both groups (Box plots). Significant difference in comparison to control group (* $p < 0.01$; ** $p < 0.001$).

TABLE LEGENDS

Table 1. Subjects' characteristics (mean \pm SD).

Ow/Ob – Overweight/obese group; BMI – body mass index; SBP - systolic blood pressure; DBP - diastolic blood pressure, MBP – mean blood pressure; RM-repetition maximum.

*Significant difference to control group ($p < 0.05$).

Table 2. Systolic, diastolic, mean blood pressure and heart rate values acute responses to resistance exercise from both groups (mean \pm SD).

Ow/Ob – Overweight/obese group; min - minutes; mmHg - mercury millimeters; bpm - beats per minute. Inter-group differences at the same time point (* $p < 0.05$); intra-group differences according to resting levels ($\dagger p < 0.05$; $\dagger\dagger p < 0.01$).

Table 3. Adipocytokines and endothelin-1 at rest for both groups and acute responses to resistance exercise in obese group. Data are expressed as median (first to third quartile).

Ow/Ob – Overweight/obese group; significant difference in comparison to control group (* $p < 0.01$; ** $p < 0.001$); significant difference in comparison to resting levels ($\dagger p < 0.05$; $\dagger\dagger p < 0.01$).

Table 1. Subjects' characteristics (mean \pm SD).

Variable	Control (n=16)	Ow/Ob (n=16)
Age (years)	23.3 \pm 3.6	26.9 \pm 2.7
Height (cm)	165.5 \pm 7.1	164.2 \pm 6.2
Weight (kg)	59.3 \pm 7.9	86.1 \pm 13.0*
BMI (kg.m ⁻²)	21.1 \pm 1.6	31.5 \pm 4.2*
Waist-to-hip ratio	0.77 \pm 0.0	0.71 \pm 0.0*
Brachial SBP (mmHg)	106.0 \pm 9.9	121.2 \pm 11.0
Brachial DBP (mmHg)	64.3 \pm 8.6	75.6 \pm 10.6*
Brachial MBP (mmHg)	78.7 \pm 8.4	90.1 \pm 9.8*
Heart Rate (bpm)	66.2 \pm 7.7	66.8 \pm 10.0
Glucose (mg/dl)	-	87.9 \pm 5.5
Total Cholesterol (mg/dl)	-	159.4 \pm 26.2
Triglycerides (mg/dl)	-	111.3 \pm 56.8
Maximal Heart Rate (bpm)	-	161.7 \pm 53.8
Maximal Brachial SBP (mmHg)	-	170.0 \pm 17.4
Maximal VO ₂ (ml/kg.min)	-	31.6 \pm 6.2
1-RM arm elbow flexion load (kg)	8.8 \pm 1.7	8.2 \pm 1.6

Ow/Ob – Overweight/obese group; BMI – body mass index; SBP - systolic blood pressure; DBP - diastolic blood pressure, MBP – mean blood pressure; RM-repetition maximum.

*Significant difference to control group ($p < 0.05$).

Table 2. Systolic, diastolic, mean blood pressure and heart rate values acute responses to resistance exercise from both groups (mean \pm SD).

Measures	Groups	Resting	After	10 min	20 min	30 min	40 min
Systolic blood pressure (mmHg)	Control (n=16)	106.0 \pm 9.9	106.7 \pm 11.3	107.6 \pm 9.8	106.6 \pm 10.0	108.4 \pm 10.6	109.1 \pm 11.3
	Ow/Ob (n=16)	121.2 \pm 11	121.4 \pm 9.6	119.8 \pm 7.6	121.2 \pm 9.2	120.8 \pm 8.6	121.9 \pm 8.5
Diastolic blood pressure (mmHg)	Control (n=16)	64.3 \pm 8.7	55.7 \pm 5.4 $\dagger\dagger$	59.8 \pm 6.4	60.3 \pm 6.9	63.8 \pm 5.8	66.0 \pm 7.4
	Ow/Ob (n=16)	75.6 \pm 10.6*	69.0 \pm 10.9* $\dagger\dagger$	71.4 \pm 9.9	74.2 \pm 9.1*	73.2 \pm 10.7	74.6 \pm 9.8
Mean blood pressure (mmHg)	Control (n=16)	78.7 \pm 8.4	72.2 \pm 5.6 \dagger	76.4 \pm 7.0	75.7 \pm 7.0	79.4 \pm 6.8	81.5 \pm 8.0
	Ow/Ob (n=16)	90.1 \pm 9.8*	86.2 \pm 9.1*	87.4 \pm 7.8	89.0 \pm 8.7*	89.4 \pm 9.4	90.2 \pm 9.2
Heart rate (bpm)	Control (n=16)	66.2 \pm 7.8	65.3 \pm 9.9	64.7 \pm 10.4	62.8 \pm 8.4	65.0 \pm 9.5	65.4 \pm 8.3
	Ow/Ob (n=16)	66.8 \pm 10.0	64.9 \pm 11.3	64.8 \pm 11.3	64.9 \pm 10.5	65.3 \pm 9.6	66.2 \pm 8.6

Ow/Ob – Overweight/obese group; bpm - beats per minute. Inter-group differences at the same time point (*p<0.05); intra-group differences according to resting levels (\dagger p<0.05; $\dagger\dagger$ p< 0.01).

Table 3. Adipocytokines and endothelin-1 at rest for both groups and acute responses to resistance exercise in obese group. Data are expressed as median (first to third quartile).

Adipocytokine	Control (n=16)	Ow/Ob (n=16)	Ow/Ob (n=13)	
			Resting	Post-exercise
Adiponectin ($\mu\text{g/ml}$)	10.8 (7.6-14.3)	5.4 (3.4-7.9)*	5.9 (3.9-10.0)	5.2 (3.8-7.7)
High sensitive IL-6 (pg/ml)	0.7 (0.5-0.9)	2.4 (1.4-2.8)**	2.4 (1.4-2.8)	1.6 (1.2-2.8)†
Leptin (ng/ml)	13.0 (11.6-16.8)	48.9 (36.8-55.9)**	49.6 (32.8-54.5)	45.9 (28.9-51.4)††
Resistin (ng/ml)	7.9 (6.9-10.0)	8.4 (7.2-9.6)	8.4 (7.3-9.4)	8.2 (6.6-10.3)
High sensitive TNF- α (pg/ml)	1.2 (1.0-1.5)	1.7 (1.2-2.0)	1.7 (1.2-2.0)	1.8 (1.2-1.9)
Endothelin-1 (pg/ml)	1.06 (0.92-1.21)	0.90 (0.82-1.15)	0.88 (0.77-1.05)	0.95 (0.85-1.28)†

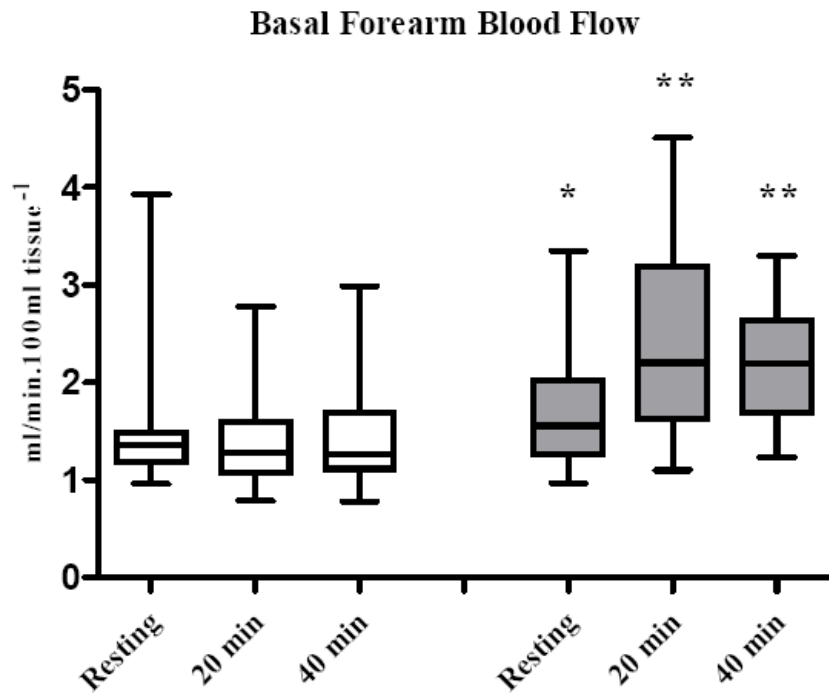
Ow/Ob – Overweight/obese group; significant difference in comparison to control group (* $p < 0.01$; ** $p < 0.001$); significant difference in comparison to resting levels († $p < 0.05$; †† $p < 0.01$).

Time	-55		-40	-20	-5	0	1-5	20	30	40	50	55 min
Assessment	Blood Sample	Resting	PORH FBF	FBF nitro	FBF	<i>Resistance Exercise</i>	PORH FBF	FBF	PORH FBF	FBF	FBF nitro	Blood Sample
Additional Assessments	BP each 10 min and HR continuously											

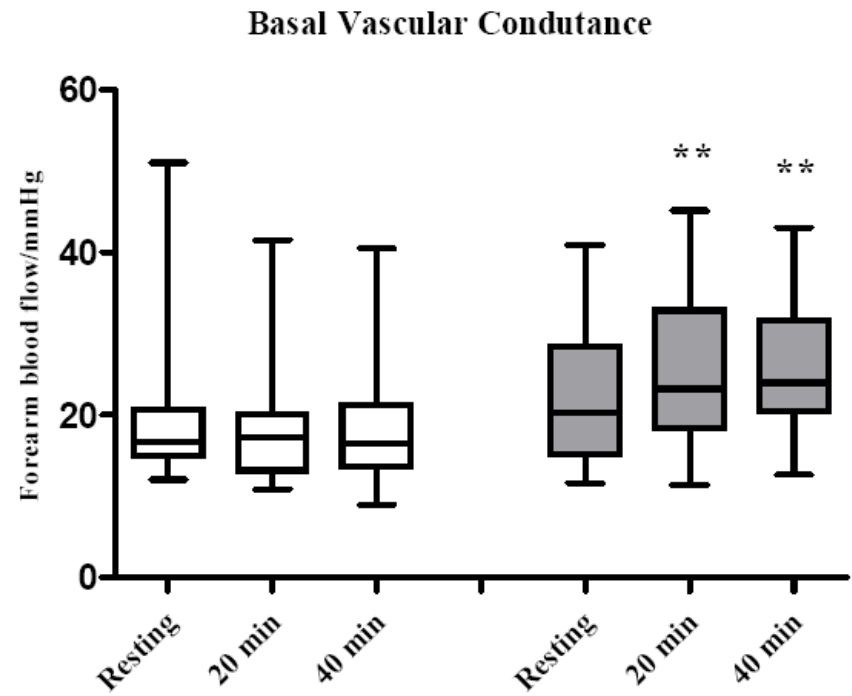
Figure 1.

Control □

Overweight/obese ■



A



B

Figure 2.

APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido para participação em estudo clínico

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO
EM ESTUDO CLÍNICO**

Investigador:

Nome: Belmiro Freitas de Salles

Locais de estudo:

Laboratório de Pesquisas em Microcirculação

Pavilhão Reitor Haroldo Lisboa da Cunha, térreo

Rua São Francisco Xavier, 524

20550-013 Rio de Janeiro RJ

Telefone: (021) 25877771

Este termo de consentimento poderá conter palavras que você não entenda. Por favor, pergunte ao seu médico ou à sua equipe de estudos sobre qualquer palavra ou informação que você não entenda perfeitamente.

Você receberá uma cópia deste Termo de Consentimento para o seu registro.

Introdução e objetivos

Avaliar a reatividade vascular e os níveis de adipocitocinas de mulheres altamente e recreacionalmente treinadas em ER, obesas recreacionalmente treinadas e sedentárias, e eutróficas sedentárias, e verificar os efeitos agudos e subagudos de diferentes programas de ER sobre pressão arterial (PA) e reatividade vascular destas populações.

Duração do estudo

A duração deste estudo é de três anos e meio, e a duração de sua participação será de apenas quatro visitas. No entanto, se for necessário, o estudo poderá ser suspenso ou você poderá retirar-se, se for do seu interesse, ou para seu benefício.

Descrição do estudo

Trata-se de um estudo da influência de exercícios sobre o risco cardiovascular, reatividade vascular, níveis de adipocitocinas e condicionamento físico. Este estudo será realizado pelo investigador com sujeitos da EEFD-UFRJ, pacientes do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Policlínica Piquet Carneiro.

Seu tratamento e acompanhamento continuarão da mesma forma como se você não estivesse participando do estudo. Você não precisará tomar qualquer medicamento que não aqueles que são necessários para o seu tratamento.

Nos primeiros dois dias serão feitos questionários, os testes de exercício e medidas de altura, peso e circunferências corporais. No Primeiro dia de exames e exercícios marcado, você deverá chegar ao Laboratório de Pesquisas em Microcirculação tendo feito jejum de oito horas para a coleta de sangue para exames (será feita a coleta de sangue apenas uma vez). A seguir, você fará o exame de pletismografia que não provoca qualquer dor ou mal estar. Ao chegar ao local do exame, você será confortavelmente instalado (a) em sala climatizada e aguardará trinta minutos para o início. Deitado, será realizada uma oclusão do seu braço esquerdo na altura do punho e acima do cotovelo algumas vezes para verificarmos a variação da circunferência do seu antebraço, enquanto no outro braço será verificada a pressão arterial. Após os exames, você realizara um dos dois programas de exercícios, e repetirá os mesmos exames logo após o término.

No segundo dia de exames e exercícios, os mesmos procedimentos serão realizados novamente, mas envolvendo diferente programa de exercícios.

Os exames serão realizados com no mínimo 48 horas e máximo de uma semana de intervalo. Nos dias de exame, se necessário, forneceremos um Atestado Médico para ser apresentado no seu trabalho (abono das horas). Não serão feitas biópsias (retirada de qualquer porção da pele) e nem tampouco qualquer outro procedimento invasivo, além da coleta do sangue no primeiro dia.

Riscos e Benefícios

Os métodos utilizados para o estudo não provocam qualquer desconforto ou risco para a sua saúde.

Você não terá gastos. Todos os exames serão feitos gratuitamente.

Caso você não se beneficie diretamente, outros pacientes, com a sua doença poderão beneficiar-se.

Ao final do exame e nos dias de treinamento você receberá vale transporte e lanche, de acordo com o local da sua residência.

Após a participação no estudo, todos os interessados receberão instruções e prescrições para a prática de exercícios.

Confidencialidade

As informações que forem obtidas no estudo, incluindo registros clínicos e/ou hospitalares, serão tratadas de forma confidencial e não serão liberadas ou reveladas a qualquer pessoa, exceto ao seu médico, sem o seu consentimento por escrito.

Participação voluntária/retirada

A sua participação neste estudo é voluntária. Você pode recusar-se a participar ou retirar-se do estudo a qualquer momento. Se você decidir fazê-lo, solicitamos que telefone para o investigador. A sua decisão de recusar-se a participar do estudo não afetará seu acompanhamento médico atual ou futuro, ou qualquer benefício que tenha recebido neste local.

O seu médico do estudo pode interromper sua participação a qualquer momento, se isto for melhor para você, ou se você não seguir as instruções dadas pelo investigador. Caso tenha outros problemas clínicos, o seu médico decidirá se você pode continuar no estudo.

Novos achados

Você será comunicado, assim que a informação estiver disponível, sobre qualquer novo achado importante registrado no decorrer deste estudo que possa eventualmente influenciar o seu desejo de continuar no estudo.

Consentimento do paciente

Li e entendi as informações precedentes descrevendo este estudo e todas as minhas dúvidas em relação ao estudo e à minha participação nele foram respondidas satisfatoriamente. Dou livremente meu consentimento para participar do estudo até que decida pelo contrário.

Assinando este termo de consentimento concordo em participar deste estudo e não abro mão, na condição de participante de um estudo de pesquisa, de nenhum dos direitos legais que eu teria de outra forma.

Nome do paciente (letra de forma)

Assinatura do paciente

Data

Nome da testemunha (letra de forma)

Assinatura da testemunha

Data

O PACIENTE ACIMA MENCIONADO RECEBEU TODAS AS INFORMAÇÕES SOBRE O ESTUDO

Belmiro Freitas de Salles

Telefone: 93259060

Nome do Investigador

Assinatura do Investigador

Data

ANEXO A – Folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR - 209637	
Projeto de Pesquisa EFEITO DOS EXERCÍCIOS RESISTIDOS SOBRE A FUNÇÃO VASCULAR EM OBESOS E NÃO OBESOS TREINADOS E SEDENTÁRIOS					
Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.01 - Medicina - Nenhum				Grupo Grupo I	Nível Não se aplica
Área(s) Temática(s) Especial(s) Pesquisa com Cooperação Estrangeira,				Fase Não se Aplica	
Unitermos Treinamento de força; Condicionamento; Obesidade; Reatividade vascular; Citocinas					
Sujeitos na Pesquisa					
Nº de Sujeitos no Centro 100	Total Brasil 100	Nº de Sujeitos Total 100	Grupos Especiais		
Placebo NAO	Medicamentos HIV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO	Banco de Materiais Biológicos SIM	
Pesquisador Responsável					
Pesquisador Responsável Belmiro Freitas de Salles			CPF 096.254.837-56	Identidade 11122744-3	
Área de Especialização FISIOPATOLOGIA CLINICA			Maior Titulação GRADUADO	Nacionalidade BRASILEIRA	
Endereço COSELHEIRO LAFAIETE 96 502			Bairro COPACABANA	Cidade RIO DE JANEIRO - RJ	
Código Postal 22081-020	Telefone / 93259060		Fax	Email belmirosalles500@hotmail.com	
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.					
Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.					
Data: ____/____/____			Assinatura _____		
Instituição Onde Será Realizado					
Nome Hospital Universitário Pedro Ernesto/HUPE - RJ			CNPJ 33.540.014/0001-56	Nacional/Internacional Nacional	
Unidade/Órgão PPG-FISCLINEX			Participação Estrangeira SIM	Projeto Multicêntrico NÃO	
Endereço Av. 28 de Setembro 77 Térreo			Bairro Vila Isabel	Cidade Rio de Janeiro - RJ	
Código Postal 20551030	Telefone 21 25876100		Fax 21 25876100	Email hupe@uerj.br	
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.					
Nome: _____			Assinatura _____		
Data: ____/____/____			Assinatura		

O Projeto deverá ser entregue no CEP em até 30 dias a partir de 30/07/2008. Não ocorrendo a entrega nesse prazo esta Folha de Rosto será INVALIDADA.

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Rio de Janeiro, 06 de agosto de 2008

Do: Comitê de Ética em Pesquisa
Prof^a. Patrícia Maria C. O. Duque
Para: Aut. Belmiro Freitas de Salles
Orient. Prof. Luiz Guilherme K. de Aguiar

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, após avaliação, considerou o projeto (2203-CEP/HUPE) "EFEITO DOS EXERCÍCIOS RESISTIDOS SOBRE A REATIVIDADE VASCULAR EM OBESES E NÃO OBESES TREINADOS E SEDENTÁRIOS" aprovado, encontrando-se este dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme Resolução n.º196 sobre pesquisa envolvendo seres humanos de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, bem como o consentimento livre e esclarecido.

O pesquisador deverá informar ao Comitê de Ética qualquer acontecimento ocorrido no decorrer da pesquisa.

O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.


Prof^a. Patrícia Maria C. O. Duque
Membro do Comitê de Ética em Pesquisa