Aracaju, 03 de julho de 2013.

Ao Prof. Dr. José Luiz Lopes Vieira

Editor Responsável da Revista da Educação Física da UEM.

**“Treinamento aeróbio previne alterações na vasodilatação dependente do endotélio em ratos diabéticos”** (#18208).

Prezado editor, inicialmente gostaríamos de agradecer ao revisor pelos excelentes comentários e sugestões, os quais foram muito enriquecedores para o manuscrito. Informamos que todas as sugestões e recomendações foram prontamente atendidas.

Segue abaixo as respostas, as quais foram divididas por secção:

CARTA DE RESPOSTA AO REVISOR

Manuscrito **“Treinamento aeróbio previne alterações na vasodilatação dependente do endotélio em ratos diabéticos**" (#18208).

**1) Quanto ao Resumo:**

- Como solicitado pelos avaliadores, realizamos as devidas alterações no resumo. O tratamento estatístico e os valores do grupo CS foram incluídos.

**2) Quanto à metodologia:**

**2.1) Porque não tem grupo controle treinado? Existiria melhora para CT com este protocolo de exercício?**

O grupo controle treinado não foi incluído no estudo, pois o nosso foco foi avaliar se o treinamento aeróbio era capaz de prevenir as complicações vasculares provenientes do diabetes mellitus. Além disso, já existe na literatura estudos onde o treinamento aeróbio promoveu um aumento nos relaxamentos induzidos por acetilcolina em animais saudáveis (DELP et al., 1993; HEYLEN et al., 2008).

DELP, M.; MCALLISTER, R.; LAUGHLIN, M. Exercise training alters endothelium-dependent vasoreactivity of rat abdominal aorta. **Journal of applied physiology**, Washington, v. 75, n. 3, p. 1354-63, 1993.

HEYLEN, E.; GUERRERO, F.; MANSOURATI, J.; THERON, M.; THIBOU, S.; SAÏAG, B. Effect of training frequency on endothelium-dependent vasorelaxation in rat. **European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation**, London, v. 15, n. 1, p. 52-8, 2008.

**2.2) Esta droga não fornece um diabetes mais característico de tipo 2? Porque não usar streptozotocina que caracteriza mais tipo 1?**

O aloxano foi utilizado, pois a sua administração é associada à necrose das ilhotas pancreáticas, sendo, desta maneira, utilizado como droga para o modelo de diabetes mellitus insulino-dependente (DUNN; MCLETCHIE, 1943; MCLETCHIE, 2002; DORNAS et al, 2006).

DUNN, J. S.; MCLETCHIE, N. G. B. Experimental alloxan diabetes in the rat. **Lancet**, v. 2, p. 384-386, 1943.

MCLETCHIE, N. G. Alloxan diabetes: a discovery, albeit a minor one. **The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh**, Edinburgh, v. 32, n. 2, p. 134-42, 2002.

DORNAS, W. C.; NAGEM, T. J.; OLIVEIRA, T. T.; CONTELLI, R. Aloxano e Diabetes. **Revista Brasileira de Toxicologia**, São Paulo, v. 19, n.2, p. 81-87, 2006.

**2.3) Seria suficiente para alterações morfofuncionais? Maioria dos estudos 5x/sem em 12 semanas.**

O protocolo de treinamento aeróbio (frequência, volume e intensidade) utilizado no presente estudo foi preconizado pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2009) para o tratamento do diabetes mellitus tipo 1 e 2. Além disso, existem estudos que apontam que 8 semanas de treinamento aeróbio foi capaz de aumentar o nitrito plasmático, a função endotelial e o desempenho dos animais treinados (SOUZA et al., 2009).

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2009/ Sociedade Brasileira de Diabetes. – [3.ed.]. – Itapevi, SP: A. Araújo Silva Farmacêutica, 2009.

SOUZA, H. C.; DE ARAÚJO, J. E.; MARTINS-PINGE, M. C.; COZZA, I. C.; MARTINS-DIAS, D. P. Nitric oxide synthesis blockade reduced the baroreflex sensitivity in trained rats. **Autonomic Neuroscience**, New York, v. 150, n. 1-2, p. 38-44, 2009.

**2.4) A velocidade de treino não era baixa para gerar mudanças significativas na vasculatura?**

A velocidade de treino utilizada foi de 60% (intensidade moderada) do teste de corrida máxima, pois os animais apresentaram um diabetes severo (glicemia ≥ 300 mg/dL). Em um estudo piloto realizado em nosso laboratório foi observado que utilizando uma intensidade superior a 60% do teste de corrida máxima os animais diabéticos não conseguiam completar o treinamento. Além disso, um estudo recente demonstrou que o treinamento aeróbio de baixa intensidade (30% do teste de corrida máxima) foi capaz de prevenir de doenças metabólicas, hemodinâmicas e morfológicas desencadeadas pela síndrome metabólica (MORVAN et al., 2013). Demonstrando assim, que mesmo utilizando baixas intensidades de exercício aeróbio é possível obter efeitos benéficos em diversas condições patológicas.

MORVAN, E.; LIMA, N. E.; MACHI, J. F.; MOSTARDA, C.; DE ANGELIS, K.; IRIGOYEN, M. C.; WICHI, R. B.; RODRIGUES, B.; MAIFRINO, L. B. Metabolic, hemodynamic and structural adjustments to low intensity exercise training in a metabolic syndrome model. **Cardiovascular Diabetology**, v. 12, n.18, p. 89, 2013.

**3) Quanto aos resultados:**

**3.1) Padronizar terminologia, no resumo contráteis.**

Os termos foram padronizados. Além disso, os títulos das tabelas e figuras foram alterados utilizando artigos publicados na Revista da Educação Física da UEM como referência.

**3.2) Vale a pena comentar a diferença de resposta máxima entre os agentes contráteis.**

Não é possível a comparação entre as respostas máximas contráteis, uma vez que, a contração do músculo liso vascular acontece por diferentes mecanismos. A fenilefrina é um agonista dos receptores α1-adrenérgicos. O mecanismo pelo qual a fenilefrina promove a contração ocorre através do acoplamento farmacomecânico, envolvendo a interação agonista/receptor acoplado à proteína G situada na membrana. O cloreto de potássio (KCl), por sua vez, foi utilizado para avaliar as contrações independentes de receptores α1-adrenérgicos. Através do acoplamento eletromecânico, a contração inicia com a despolarização da membrana plasmática devido à entrada de íons (Na+, K+, Cl-), alterando o gradiente eletroquímico e promovendo a abertura de canais para cálcio dependentes de voltagem (PAIVA; FARIAS, 2005).

PAIVA, T. B.; FARIA, N. C. Mecanismos da contração do músculo liso vascular. **Revista Brasileira de Hipertensão**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 2, p. 89-92, 2005.

**4) Quanto a discussão:**

**4.1) Para mudanças no perfil glicêmica tudo bem, mas para mudança na reatividade?**

Através do condicionamento físico o exercício demonstra provocar alterações benéficas no estado glicêmico, perfil lipídico, na resistência a insulina, na função renal, na hemoglobina glicada, na função autonômica e na função endotelial do paciente diabético (HOWORKA et al., 1997; MOSHER et al., 1998; HOWLEY, 2001; FUCHSJÄGER-MAYRL et al., 2002; JESSEN, N.; GOODYEAR, 2005; O'DONOVAN et al., 2005; HORDERN et al., 2008). Dentro deste contexto, os resultados do presente trabalho, demonstrou que os animais diabéticos foram capazes de adquirir condicionamento físico com o protocolo de treinamento adotado e o mesmo reduziu perfil glicêmico e preservou a função endotelial dos animais diabeticos. Diversos estudos demonstram que os animais treinados que apresentam um aumento na velocidade de corrida, também apresentaram efeitos positivos sobre as variáveis estudadas (CHAKRAPHAN et al., 2005; WOODMAN et al., 2005).

HOWORKA, K.; PUMPRLA, J.; HABER, P.; KOLLER-STRAMETZ, J.; MONDRZYK, J.; SCHABMANN, A. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic

neuropathy. **Cardiovascular Research**, London, v. 34, n. 1, p. 206-14, 1997.

MOSHER, P.E.; NASH, M.S.; PERRY, A.C.; LAPERRIERE, A.R.; GOLDBERG, R.B. Aerobic circuit exercise training: effect on adolescents with well-controlled insulin-dependent diabetes mellitus. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, Chicago, v. 79, n. 6, p. 652-7, 1998.

HOWLEY, E.T. Type of activity: Resistance, aerobic and leisure versus occupational

physical activity. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 33, n. 6, p. 364-369, 2001.

FUCHSJÄGER-MAYRL, G.; PLEINER, J.; WIESINGER, G.F.; SIEDER, A.E.; QUITTAN, M.; NUHR, M.J., FRANCESCONI C, SEIT HP, FRANCESCONI M, SCHMETTERER L, WOLZT M. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, New York, v. 25, n. 10, p. 1795-801, 2002.

JESSEN, N.; GOODYEAR, L.J. Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. **Journal of applied physiology**, Washington, v. 99, n. 1, p. 330-7, 2005.

O'DONOVAN, G.; KEARNEY, E.M.; NEVILL, A.M.; WOOLF-MAY, K.; BIRD, S.R. The effects of 24 weeks of moderate- or high-intensity exercise on insulin resistance. **European journal of applied physiology**, v. 95, n. 5, p. 522-8, 2005.

HORDERN, M. D.; COONEY, L. M.; BELLER, E. M.; PRINS, J. B.; MARWICK, T. H.; COOMBES, J. S. Determinants of changes in blood glucose response to short-term exercise training in patients with Type 2 diabetes. **Clinical science**, Londres, v. 115, n. 9, p. 273-81, 2008.

CHAKRAPHAN, D.; SRIDULYAKUL, P.; THIPAKORN, B.; BUNNAG, S.; HUXLEY, V. H.; PATUMRAJ, S. Attenuation of endothelial dysfunction by exercise training in STZ-induced diabetic rats. **Clinical Hemorheology and Microcirculation**, Amsterdam, v. 32, n. 3, p. 217-216, 2005.

WOODMAN, C. R.; THOMPSON, M.; TURK, JR.; LAUGHLIN, M. H. Endurance exercise training improves endothelium-dependent relaxation in brachial arteries from hypercholesterolemic male pigs. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 99, n. 4, p.1412-21, 2005.

**4.2) Efeito agudo nesta referência, mas no seu estudo foi 48 hs depois...discutir melhor porque a resposta aguda não se sustentou no exercício crônico.**

Nós optamos em retirar o artigo de BECHARA et al. (2008), pois o mesmo demonstrava os efeitos vasculares agudos de uma sessão de corrida em esteira. Desta forma, enriquecemos a discussão do presente artigo utilizando um estudo recente que também submeteu animais diabéticos ao treinamento crônico em esteira e que avaliou as respostas metabólicas e vasculares (ZGUIRA et al 2013).

BECHARA, L. R.; TANAKA, L. Y.; SANTOS, A. M.; JORDÃO, C. P.; SOUSA, L. G. O.; BARTHOLOMEU, T.; RAMIRES, P. R. A single bout of moderate-intensity exercise increases vascular NO bioavailability and attenuates adrenergic receptor-dependent and independent vasoconstrictor response in rat aorta. **Journal of Smooth Muscle Research**, Hirosaki-shi, v. 44, n, 3-4, p. 101-11, 2008.

ZGUIRA, M. S.; VINCENT, S.; LE DOUAIRON LAHAYE, S.; MALARDE, L.; TABKA, Z.; SAÏAG, B. Intense exercise training is not effective to restore the endothelial NO-dependent relaxation in STZ-diabetic rat aorta. **Cardiovascular Diabetology**, London, v. 11, n. 12, p. 32, 2013.

**5) Quanto as Referências:**

O nome dos autores, periódicos e a cidade onde o livro ou periódico foi editado foram incluídos sem abreviações.