



UNIVERSIDADE METODISTA DE PIRACICABA – UNIMEP
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – FACIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

**Relação do Polimorfismo I/D do Gene *ACE* com a
Capacidade Funcional Aeróbia de Mulheres Jovens**

Marco Antônio dos Santos Carneiro Cordeiro

**PIRACICABA
2010**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
MARCO ANTÔNIO DOS SANTOS CARNEIRO CORDEIRO

RELAÇÃO DO POLIMORFISMO I/D DO GENE
ACE COM A CAPACIDADE FUNCIONAL
AERÓBIA DE MULHERES JOVENS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física, da Universidade Metodista de Piracicaba, para obtenção do Título de Mestre em Educação Física. Área de concentração: Performance Humana. Linha de pesquisa: Imunologia do Exercício, Metabolismo, Nutrição e Performance.

Orientadora: Prof^ª.Dr^ª.Rozangela Verlengia

PIRACICABA
2010

MARCO ANTÔNIO DOS SANTOS CARNEIRO CORDEIRO

RELAÇÃO DO POLIMORFISMO I/D DO GENE *ACE* COM A
CAPACIDADE FUNCIONAL AERÓBIA DE MULHERES JOVENS

COMISSÃO EXAMINADORA

Titular: Prof^a. Dr^a. Rozangela Verlengia
Universidade Metodista de Piracicaba
Mestrado em Educação Física

Titular: Prof^a. Dr^a. Ester da Silva
Universidade Metodista de Piracicaba
Mestrado em Fisioterapia

Titular: Prof^a. Dr^a. Rosario Dominguez Crespo Hirata
Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas,
Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas

Suplente: Prof^a. Dr^a. Rute Estanislava Tolocka
Universidade Metodista de Piracicaba
Mestrado em Educação Física

Piracicaba, ____ de _____ 2009.

Investigação conduzida no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e Provas Funcionais da UNIMEP e no Laboratório de Ciência da Performance Humana da UNIMEP. Apoio financeiro: FAPESP: processo n° 06/56788-1; CNPq: processo n° 480341/2007-9.

Dedicatória

Dedico este trabalho com grande amor e carinho aos meus pais Antônio Pereira Cordeiro e Milade dos Santos Carneiro Cordeiro, pelo amparo, sustento, compreensão e força em todos os momentos.
Amo muito vocês!

Agradecimentos Especiais

- À Deus, razão do meu viver, digno de toda glória e louvor por esta conquista. Agradeço por Ele ter me dado força pra chegar até esta conquista.
- À minha irmã Amanda dos Santos Carneiro Cordeiro pelo incentivo, pelo amor e suporte em todos os sentidos.
- À minha professora orientadora Dr^a Rozangela Verlengia, que me mostrou o caminho da pesquisa científica e têm contribuído muito para minha formação profissional até aqui.
- Às minhas grandes amigas Ana Cristina S. Rebelo (Aninha), Vandeni C. Kunz (Vanvan), Naiara Y. Tamburús (Nana) e Raquel B. de Souza (Rara) por terem me ensinado as rotinas do laboratório e me auxiliado nas coletas. Agradeço pela companhia nos momentos difíceis e pela amizade. Aprendi bastante com vocês, principalmente com Aninha e Vanvan, e gostaria de dizer que todos vocês são presentes de Deus na minha vida. Amo e sempre amarei muito vocês. Sucessoooooo!!!!!!!!!!!!

Agradecimentos

- À minha querida Clarice de Elídio Brito, pelo amor, apoio e compreensão, principalmente nesta importante fase de minha vida. Amo muito você.
- Aos meus amigos de Piracicaba, pessoas especiais que, em vários momentos, estiveram ao meu lado! Agradeço a Rodrigo Dias e aos demais amigos de Piracicaba pela força. Vocês são preciosos para mim! Obrigado pela força e suporte pra superar a distância da minha família e dos meus amigos de Manaus. Amo todos vocês!

Agradecimentos

- A todas as voluntárias, por terem cedido um pouco de seus tempos para a formação deste trabalho. A todas o meu imenso respeito e gratidão!
- A Dra. Ester da Silva pelos ensinamentos, sugestões, amizade e disponibilidade para contribuir com o trabalho.
- Ao Dr. Guilbert Ernesto por abrir as portas do Laboratório Municipal de Piracicaba para a realização dos exames bioquímicos de sangue.
- A todos os professores e funcionários da UNIMEP que contribuem para o crescimento deste curso, possibilitando que a Educação Física seja uma profissão respeitada e admirada por todos.
- A todos os amigos do Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e Provas Funcionais da UNIMEP. Digo pra todos que somos uma família muito unida. Considero muito todos vocês e agradeço por compartilhar os bons momentos vividos no laboratório.

- A todos os amigos do Mestrado em Educação Física da UNIMEP. Agradeço pela amizade e pelas risadas nestes anos de estudo e aprendizado.

Obrigado a todos!

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Idade, parâmetros antropométricos, cardiovasculares e nível de atividade física das voluntárias.....	56
Tabela 2 – Perfil lipídico sérico de mulheres jovens ativas e sedentárias.....	57
Tabela 3 – Variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas obtidas no pico do teste ergoespirométrico.....	58
Tabela 4 – Frequências genotípicas e alélicas das voluntárias.....	59
Tabela 5 – Interação entre as variáveis cardiorrespiratórias, metabólicas e o polimorfismo <i>ACE</i> indel.....	59

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Sistema Renina Angiotensina.....	27
Figura 2 – Vias Alternativas de produção da ANG II.....	28
Figura 3 – Ações da ECA.....	31
Figura 4 – Esquema ilustrativo da localização cromossômica do gene <i>ACE</i> e da presença do polimorfismo inserção/deleção.....	34
Figura 5 – Foto digitalizada ilustrativa do procedimento experimental do teste ergoespirométrico.....	49
Figura 6 – Ilustração esquemática do protocolo do teste de exercício físico dinâmico contínuo tipo rampa, com 1 min de repouso, seguido de 4 min de aquecimento com 4 W de potência, seguido da continuação do teste com incremento de potência de 20 W (para as sedentárias) e 25 W (para as ativas) por min.....	49
Figura 7 – Gel de agarose a 1,5%, representação do perfil eletroforético da genotipagem para o polimorfismo <i>ACE</i> indel.....	53
Figura 8 – Gel de agarose a 1,5%, representação do perfil eletroforético da PCR confirmatória para os genótipos homozigotos para deleção do polimorfismo <i>ACE</i> indel.....	54
Figura 9 – Representação gráfica do comportamento da PA em relação ao incremento de potência (valores expressos em média) para os genótipos DD, DI e II nas fases de repouso, exercício e recuperação (REC), para o grupo das ativas.....	61

Figura 10 – Representação gráfica do comportamento da PA em relação ao incremento de potência (valores expressos em média) para os genótipos DD, DI e II nas fases de repouso, exercício e recuperação (REC), para o grupo das sedentárias.....62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE – Enzima conversora de angiotensina (do inglês *angiotensin converting enzyme*)

AHA – Associação Americana do Coração (do inglês *American Heart Association*)

ANG – Angiotensina

AT1 – receptor de maior afinidade da ANG II

AT2 – receptor de menor afinidade da ANG II

bpm – Batimentos por minuto

D – Deleção

DD – Deleção/deleção

DC – Débito cardíaco

DI – Deleção/inserção

DNA – Ácido desoxirribonucléico (do inglês *deoxyribonucleic acid*)

ECA – Enzima conversora de angiotensina

ECG – Eletrocardiograma

FC – Frequência cardíaca

FC_{MAX} – Frequência cardíaca máxima

FC_{REP} – Frequência cardíaca em repouso

GA – Grupo ativo

GS – Grupo sedentário

HDL-c – Lipoproteína de alta densidade

HVE – Hipertrofia do ventrículo esquerdo

I – Inserção

II – Inserção/inserção

IECA – Inibidor da ECA

IMC – Índice de massa corporal

IPAQ – Questionário internacional de atividade física (do inglês *international physical Activity questionnaire*)

LDL-c – Lipoproteína de baixa densidade

n – amostra

NO – Óxido nítrico

PA – Pressão arterial

PA_{REP} – Pressão arterial em repouso

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

pb – Pares de base

PCR – Reação em cadeia da polimerase (do inglês *polymerase chain reaction*)

Performance – Desempenho

RER – Relação de trocas gasosas

SRA – Sistema renina angiotensina

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG - Triglicérides

VE – Ventilação pulmonar

$\dot{V}O_{2 \text{ max}}$ – Consumo máximo de oxigênio

$\dot{V}O_{2 \text{ pico}}$ – Consumo pico de oxigênio

RESUMO

Estudos relatam que o polimorfismo de inserção/deleção (I/D) do gene *ACE* (polimorfismo *ACE* indel) pode influenciar a capacidade aeróbia de atletas e não-atletas. Entretanto, o impacto dessa variante genética sobre a capacidade aeróbia ainda é controverso. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar a influência do exercício físico regular sobre variáveis cardiorrespiratórias e investigar a relação do polimorfismo *ACE* indel com a capacidade funcional aeróbia de mulheres jovens. Foram estudadas 134 mulheres caucasianas saudáveis, com faixa etária de 18 a 30 anos, sendo 71 voluntárias fisicamente ativas (não-atletas) (GA) e 63 sedentárias (GS). As voluntárias fisicamente ativas praticavam atividade física por no mínimo um ano, 3 a 4 vezes por semana; e as modalidades praticadas variavam entre futebol, luta, corrida, musculação, voleibol, handebol e spinning. A caracterização da aptidão física das voluntárias foi realizada com aplicação do Questionário Internacional de Classificação do Nível de Atividade Física e pelo teste ergoespirométrico do tipo rampa (TE-R). As voluntárias foram submetidas a TE-R com incremento de potência de 20 (para as sedentárias) e 25 (para as ativas) W/min, para determinação das variáveis: cardiovasculares, frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD); ventilatórias, consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$), produção de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$) e ventilação pulmonar (VE); metabólica, relação de trocas gasosas (RER); e muscular, potência (Pot). O DNA genômico foi extraído dos leucócitos do sangue utilizando-se o método *salting out* e o polimorfismo foi identificado pela técnica PCR, seguida de PCR confirmatória para os genótipos DD (deleção/deleção). Para análise estatística foram utilizados a análise de Variância (ANOVA) three-way, modelo misto (componente aleatório e componente fixo), interação dupla aleatória com post hoc de Tukey (nível de significância de 0,05), e o teste Qui-quadrado (χ^2), com nível de significância estabelecido em 5%. As análises foram realizadas a partir do software SPSS 16.0 for Windows. O equilíbrio de Hardy-Weinber, para distribuição dos genótipos, foi testado pelo teste Qui-quadrado (χ^2), com o auxílio do programa QBasic. Como resultados, comparando o GS ao GA (independente dos genótipos), o GA apresentou maiores valores de $\dot{V}O_2$, Pot, $\dot{V}CO_2$, VE e menores de FC de repouso ($p < 0,05$). As frequências genóticas e alélicas das ativas não foram diferentes estatisticamente das frequências das sedentárias ($p > 0,05$). Com relação às variáveis analisadas ($\dot{V}O_2$, Pot, FC, $\dot{V}CO_2$, VE, RER, PAS e PAD) no GA, os valores foram similares entre as portadoras dos três genótipos ($p > 0,05$). Da mesma forma, no GS os valores das variáveis não diferiram entre as portadores dos diferentes genótipos ($p > 0,05$). Sendo assim, concluiu-se que não houve relação entre o polimorfismo *ACE* indel e o desempenho da capacidade aeróbia em mulheres sedentárias e ativas. O exercício físico regular promove adaptações metabólicas e fisiológicas benéficas ao organismo, como aumento da capacidade funcional aeróbia.

Palavras-Chave: Gene *ACE*, polimorfismo I/D, capacidade aeróbia, mulheres jovens.

ABSTRACT

Studies suggest that the polymorphism of insertion / deletion (I / D) ACE gene (ACE indel polymorphism) can influence the aerobic capacity of athletes and non-athletes. However, the impact of this genetic variant on the aerobic capacity is still controversial. The present study aimed to evaluate the influence of regular exercise on cardiorespiratory variables and investigate the relationship of the ACE indel polymorphism with functional aerobic capacity of young women. We studied 134 healthy Caucasian women, aged between 18 and 30, and 71 physically active volunteers (non-athletes) (GA) and 63 sedentary (GS). The volunteers physically active physical activity for at least a year, 3 to 4 times a week, with the customary practice varied between football, wrestling, running, weight lifting, volleyball, handball and spinning. The characterization of the physical fitness of the volunteers was performed with application of the International Classification of Level of Physical Activity and cardiopulmonary exercise test by a ramp (TE-R). The volunteers were subjected to ET-R Incremental power of 20 (for the sedentary) and 25 (for active) W / min to determine the variables: cardiovascular, heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP) and (DBP), ventilation, oxygen consumption ($\dot{V}O_2$), production of carbon dioxide ($\dot{V}CO_2$) and pulmonary ventilation (VE); metabolic gas exchange ratio (RER), and muscle power (Pot). Genomic DNA was extracted from blood leukocytes using the salting out method and the polymorphism was identified by PCR, followed by confirmatory PCR for genotypes DD (deletion / deletion). The statistical analysis used analysis of variance (ANOVA) three-way, mixed model (random component and fixed component), two random interaction and post hoc tests (significance level of 0.05), and chi-square (χ^2), with significance level set at 5%. The tests were carried out using the software SPSS 16.0 for Windows. The Hardy-Weinbar for the distribution of genotypes, was tested by chi-square (χ^2) with the help of the QBasic. As a result, comparing the GS to GA (independent of genotype), the GA showed higher values, Pot, VE and lower resting HR ($p < 0.05$). The genotypic and allelic frequencies for active women were not statistically different frequencies of sedentary ($p > 0.05$). Regarding the variables ($\dot{V}O_2$, Pot, FC, VE, RER, SBP and DBP) in the GA, the values were similar between those with the three genotypes ($p > 0.05$). Similarly, the SG values of the variables did not differ between carriers of different genotypes ($p > 0.05$). Therefore, it was concluded that there was no relationship between the ACE indel polymorphism and performance of aerobic capacity in sedentary and active. Regular exercise promotes metabolic and physiological adaptations beneficial to the body, such as increased functional aerobic capacity.

Keywords: Gene ACE I/D polymorphism, aerobic capacity, young women.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	6
AGRADECIMENTOS	6
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	13
RESUMO	15
ABSTRACT	16
1. INTRODUÇÃO	20
2. REVISÃO DE LITERATURA	23
2.1 Respostas fisiológicas ao exercício físico.....	23
2.2 Sistema Renina Angiotensina.....	26
2.2.1 Sistema Renina Angiotensina e exercício físico.....	29
2.2.2 ECA e exercício físico.....	30
2.3 Polimorfismo <i>ACE</i> indel.....	34
2.3.1 Polimorfismo <i>ACE</i> indel e desempenho físico humano.....	36
2.3.2 Polimorfismo <i>ACE</i> indel e desempenho cardiorrespiratório.....	39
3. OBJETIVOS	43
3.1 Objetivo geral.....	43
3.2 Objetivos específicos.....	43
4. MÉTODOS	44
4.1 Casuística.....	44
4.2 Avaliação clínica e caracterização das voluntárias.....	44
4.3 Cálculo Amostral.....	45
4.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	45

4.5 Perfil lipídico sérico.....	46
4.6 Procedimentos experimentais.....	47
4.6.1 Ambiente laboratorial.....	47
4.6.2 Teste ergoespirométrico do tipo rampa.....	48
4.6.3 Determinação dos parâmetros cardiorrespiratórios e metabólicos.....	50
4.7 Polimorfismo <i>ACE</i> indel.....	51
4.7.1 Extração e quantificação do DNA Genômico.....	51
4.7.2 Análise do Polimorfismo <i>ACE</i> indel.....	52
4.8 Metodologia de análise.....	54
5. RESULTADOS	56
5.1 Caracterização das voluntárias: idade, características antropométricas, cardiovasculares em repouso e nível de atividade física.....	56
5.2 Perfil lipídico sérico.....	57
5.3 Variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas no TER.....	57
5.4 Polimorfismo <i>ACE</i> indel.....	58
5.4.1 Frequências genotípicas e alélicas.....	58
5.4.2 Interação entre as variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas e o polimorfismo <i>ACE</i> indel.....	59
5.4.3 Variáveis PAS, PAD e o polimorfismo <i>ACE</i> indel.....	60
6 DISCUSSÃO	63
6.1 Variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas.....	63
6.2 Variáveis cardiorrespiratórias e o polimorfismo <i>ACE</i> indel.....	69
6.3. Perspectivas futuras.....	75
7. CONCLUSÕES	78

8. REFERÊNCIAS	79
9. ANEXOS	100
9.1. Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	101
9.2 Anexo 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIMEP.....	105
9.3 Anexo 3 – Ficha de Avaliação.....	106
9.4 Anexo 4 – Questionário IPAQ.....	108
9.5 Anexo 5 – Comportamento da PA em relação ao incremento da potência para os genótipos DD, DI e II nas fases de repouso, exercício e recuperação.....	111

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos tempos, o interesse de profissionais da área da saúde pelas vantagens funcionais promovidas pelo exercício físico regular tem crescido constantemente. Em parte, isso se deve aos inúmeros benefícios que o exercício causa, principalmente, no que se refere à prevenção de várias enfermidades, em caráter especial as do sistema cardiovascular. As complexas adaptações positivas promovidas pelo exercício ao organismo são multifatoriais e permitem ao sistema cardiorrespiratório operar de maneira mais efetiva nas mais variadas circunstâncias.

Durante o esforço físico o sistema renina angiotensina (SRA) exerce importante função na homeostase circulatória, pelo controle e regulação do balanço dos íons potássio e sódio, do volume extracelular e da pressão arterial (PA) (WILMORE; COSTILL, 2001). Além disso, SRA é reconhecido como um determinante importante da hemodinâmica cardiovascular (OIGMAN; NEVES, 2000).

A enzima conversora de angiotensina (ECA), integrante do SRA, tem várias funções, dentre elas a geração do octapeptídeo angiotensina II (ANG II), um poderoso vasoconstritor. Durante o esforço físico de moderada a alta intensidade a presença aumentada de ECA sistêmica e local contribui para a degradação de peptídeos vasodilatadores, para a formação de peptídeos vasoconstritores (JONES et al., 2002), redução do aporte de nutrientes aos principais músculos esqueléticos envolvidos no esforço (BAHI et al., 2004) e redução na capacidade aeróbia (HABOUZIT et al., 2009). Assim, tem sido observado (HABOUZIT et al., 2009) que menores concentrações de ECA

sistêmicas e locais estão associadas a um melhor desempenho aeróbio em exercícios de alta resistência.

A partir da década de 90, surgiu o interesse em estudar um fator determinante do fenótipo para as aptidões físicas, ou seja, a predisposição genética (DIAS et al., 2007). Vários genes vêm mostrando relação com fenótipos de condicionamento físico relacionado à saúde e ao desempenho de alto rendimento (RANKINEN et al., 2001; RANKINEN et al., 2006). Entre os principais genes estudados, o gene da ECA (*ACE*, do inglês *angiotensin converting enzyme*) tem sido alvo de inúmeras pesquisas que investigam sua relação com o desempenho aeróbio e saúde de atletas e não-atletas (BRAY et al., 2009).

São vários os polimorfismos que existem no gene *ACE*, sendo que o mais estudado, em relação aos sistemas cardiovascular e respiratório, é o inserção(I)/deleção(D) localizado no cromossomo 17q23, íntron 16. Há mais de 10 anos, pesquisadores (HAGBERG et al., 1998; RANKINEN et al., 2000; RANKINEN et al., 2000a; RANKINEN et al., 2000b; WOODS et al., 2002; ZHAO et al., 2003; ROLTSCH et al., 2005; DAY et al., 2007; LEITE, 2008; ALVES et al., 2009; GOH et al., 2009) vêm investigando em humanos a associação entre este polimorfismo e respostas hemodinâmicas e ecocardiográficas em repouso e durante o esforço físico. Entretanto, ainda são controversos os resultados dos estudos que analisam tal associação.

Sabe-se que há uma correlação forte entre os valores de frequência cardíaca (FC), potência, produção de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$), ventilação pulmonar (VE) e consumo de oxigênio pico ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$), dessa forma, não

somente os valores de $\dot{V}O_{2\max}$ são importantes, como indicadores de capacidade aeróbia. Estudos prévios têm enfatizado avaliação da capacidade funcional aeróbia a partir dos valores de $\dot{V}O_{2\max}$, porém ressaltamos a importância das demais variáveis obtidas no teste ergoespirométrico, que demonstram a avaliação da sobrecarga do sistema cardiovascular em relação ao nível de potência atingida no pico do exercício físico.

O conhecimento sobre as bases moleculares e celulares das interações entre polimorfismos do gene *ACE* e o exercício pode ser de fundamental importância para uma maior compreensão dos efeitos da atividade física na saúde e no desempenho físico de indivíduos atletas e não-atletas.

Pelo fato de não haver relatos na literatura científica consultada a respeito da influência do polimorfismo I/D do gene *ACE* (polimorfismo *ACE* indel) sobre respostas cardiorrespiratórias ao esforço submáximo em jovens brasileiras caucasianas, faz-se necessário o estudo de tal influência genética nessa amostra.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. 1 Respostas fisiológicas ao exercício físico

Durante a prática de exercício físico ocorrem alterações complexas nos organismos vivos, originando uma série de ajustes fisiológicos dinâmicos que integra todos os sistemas biológicos, na manutenção da contração muscular por mais de alguns segundos (GALLO Jr et al., 1995).

Assim, o maior interesse da fisiologia do exercício, nos últimos anos, é investigar as vantagens funcionais para o homem que leva uma vida mais ativa. Quando o homem realiza exercício físico regularmente ocorre uma série de benefícios (HOWORKA et al., 1997; CARTER; BANISTER; BLABER, 2003), principalmente no que se refere à prevenção de várias enfermidades e em caráter especial as do sistema cardiovascular.

Os mecanismos responsáveis pelos ajustes do sistema cardiovascular ao exercício e os índices de limitação da função cardiovascular constituem aspectos básicos relacionados ao entendimento das funções adaptativas. Esses mecanismos são multifatoriais e permitem ao sistema operar de maneira efetiva nas mais diversas circunstâncias. Os ajustes fisiológicos são feitos a partir das demandas metabólicas, cujas informações chegam ao tronco cerebral por meio de vias aferentes, até a formação reticular bulbar, onde se situam os neurônios reguladores centrais (NETO; CÉSAR; TEBEXRENI, 1999).

A pressão arterial sistólica (PAS) aumenta diretamente na proporção do aumento do débito cardíaco (DC). A pressão arterial diastólica (PAD) reflete a eficiência do mecanismo vasodilatador local dos músculos em atividade, que é

tanto maior quanto maior for a densidade capilar local (PASSARO; GODOY, 1996; NETO; CÉSAR; TEBEXRENI, 1999).

A vasodilatação do músculo esquelético diminui a resistência periférica ao fluxo sanguíneo e a vasoconstrição concomitante que ocorre em tecidos não exercitados induzida simpaticamente compensa a vasodilatação. Conseqüentemente, a resistência total ao fluxo sanguíneo cai drasticamente quando o exercício começa, alcançando um mínimo ao redor de 75% do $\dot{V}O_{2\max}$. Os níveis tensionais elevam-se durante o exercício físico e no esforço predominantemente estático (FORJAZ et al., 2003), tendo já sido constatados, em indivíduos jovens e saudáveis, níveis de pressão intra-arterial superiores a 255/190 mmHg sem causar danos à saúde (MAcDOUGALL et al., 1985).

O treinamento físico regular resulta em adaptações dos aspectos morfofuncionais, tendo como exemplos típicos a bradicardia relativa de repouso, a hipertrofia muscular, a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) fisiológica e o aumento do $\dot{V}O_{2\max}$ (ARAÚJO, 2001; I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular, 1997). O exercício também é capaz de promover a angiogênese, aumentando o fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos e para o músculo cardíaco (IRIGOYEN, 2003).

O treinamento provoca importantes adaptações autonômicas e hemodinâmicas que vão influenciar o sistema cardiovascular (RONDON; BRUM, 2003), com o objetivo de manter a homeostasia celular diante do incremento das demandas metabólicas. Há aumento da atividade simpática e do DC, redistribuição no fluxo sanguíneo, elevação da perfusão circulatória

para os músculos em atividade, aumento da FC e do volume sistólico (VS) (BRUM et al., 2004).

Já está bem estabelecido na literatura que o treinamento físico contribui para a melhora da capacidade aeróbia. O treinamento aeróbio aumenta a atividade das enzimas oxidativas musculares, aumenta o tamanho das mitocôndrias, a vascularização e $\dot{V}O_{2\max}$ (JONES, 2000; BUCCI, 2005). Eleva tanto o número de capilares por fibra quanto por determinada área transversa do músculo, conseqüentemente, eleva as trocas gasosas e a utilização de substratos pelo tecido muscular (McCALL, 1996). Também gera um aumento na diferença arteriovenosa (a-vDo₂) sistêmica e a oferta cardíaca além de melhorar o perfil lipídico e a função ventricular. Assim, mostra-se como um importante fator para reduzir índices de morbimortalidade cardiovascular. (BLAIR et al., 1989; CARTER, 2003; GUEDES, 2007).

Simões et al. (2007) avaliaram os efeitos de um programa de treinamento aeróbio de hidroginástica sobre a aptidão cardiorrespiratória e sobre variáveis hemodinâmicas de mulheres hipertensas praticantes de exercícios físicos. O treinamento, de leve a moderada intensidade e grande volume, teve duração de oito semanas. Após o longo período de treinamento notou-se um aumento significativo do $\dot{V}O_{2\max}$ e redução da PAD e FC no esforço físico. Com relação as variáveis FC de repouso, PAS de repouso e PAS pós esforço observou-se alterações, porém não significativas.

Recentemente, Alves et al. (2009) realizaram uma pesquisa com grupos de policiais militares jovens. Os autores investigaram, durante quatro meses, a influência do treinamento físico aeróbio sobre as características físicas,

hemodinâmicas e ecocardiográficas dos grupos. A partir dos dados obtidos, notou-se que o treinamento de corrida não modificou a PA média, o índice de massa corporal (IMC), o diâmetro do átrio esquerdo e nem o diâmetro sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo dos grupos analisados. Por outro lado, o treinamento foi capaz de causar: aumento no $\dot{V}O_{2\text{pico}}$, diminuição da FC de repouso, aumento da parede posterior do ventrículo esquerdo, da espessura do septo intraventricular e do índice de massa do ventrículo esquerdo. Dessa forma, o treinamento físico, de longa duração e de intensidade moderada, foi suficiente em promover adaptações positivas em algumas variáveis hemodinâmicas e ecocardiográficas importantes à saúde.

Em resumo, pode-se dizer que durante um longo período de treinamento físico, o corpo sofre adaptações cardiovasculares e respiratórias a fim de atender às demandas aumentadas dos músculos ativos e, à medida que essas adaptações são repetidas, ocorrem modificações nesses músculos, permitindo que o organismo melhore o seu desempenho. Entram em ação processos fisiológicos e metabólicos, otimizando a distribuição de oxigênio pelos tecidos em atividade (WILMORE; COSTILL, 2001; HABOUZIT et al., 2009).

2.2 Sistema Renina Angiotensina

O sistema renina angiotensina (SRA) desempenha importante função no controle e homeostasia do sistema circulatório (OIGMAN; NEVES, 2000; FRANCISHETTI; FRANCISHETTI; ABREU, 2005). A funcionalidade do SRA envolve a ativação de enzimas, como a renina e a ECA, e a clivagem de substratos (angiotensionogênio e ANG I) que resultam na formação de peptídeos (ANG II) com ação vasoconstritora (figura 1). A seguir é descrito uma breve atuação das enzimas, do SRA, para gerar peptídeos

vasoconstrictores. A renina representa uma enzima proteolítica produzida pelas células renais justaglomerulares. Quando presente na circulação sanguínea, esta cliva o angiotensinogênio, formando um decapeptídeo denominado ANG I, o qual é posteriormente clivado pela ECA, dando origem a ANG II (RESENDE; MILL, 2002; FEITOSA; CARVALHO, 2000). A ANG I é um peptídeo com propriedades vasoconstritoras leves, quando comparada com a ANG II que possui grande capacidade vasoconstritora, capaz de provocar uma série de alterações fisiológicas e metabólicas (MYERSON et al., 1999).

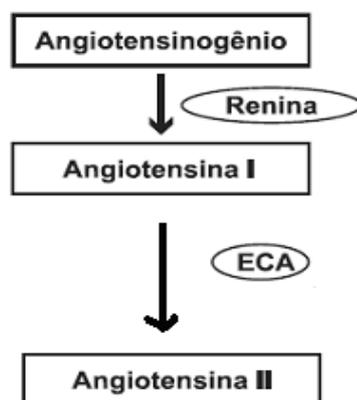


Figura 1 – Sistema Renina Angiotensina.
Fonte: Adaptado de Francishetti; Francishetti;
Abreu (2005).

O SRA foi considerado, por vários anos, como um componente do sistema endócrino, por se admitir que a ANG II seria gerada exclusivamente no sangue, distribuindo-se assim por todos os tecidos e órgãos e via corrente sanguínea, interagindo a receptores específicos. Entretanto, tal modelo teve que ser revisto devido a descoberta da existência da produção local de todos os componentes deste sistema (angiotensinogênio, a renina e as ANG I e II) em variados tecidos e órgãos (DOSTAL et al., 1992; DOSTAL et al., 1992b). Após esta descoberta, a ANG II também passou a ser considerada como um peptídeo de ação autócrina e/ou parácrina em diversos locais do organismo.

Atualmente é conhecido que existem inúmeros SRAs distribuídos em diversos órgãos como sistema nervoso central, coração, medula adrenal, vasos sanguíneos, rins, entre outros. Os SRAs locais podem exercer ainda efeitos diretos sobre determinados mecanismos regulatórios locais. Tais mecanismos contribuiriam para um maior número de mecanismos homeostáticos teciduais de desenvolvimento lento, mas, de caráter permanente, como: a proliferação vascular, formação de matriz tecidual, crescimento de células, modulação da função endotelial e controle do processo de apoptose (RESENDE; MILL, 2002).

Sabe-se que o SRA não é o único mecanismo de formação da ANG II. A ANG II também pode ser gerada por um sistema alternativo (figura 2). Tal sistema envolve a participação de determinadas proteases com ação proteolítica na ANG I ou no angiotensinogênio (RESENDE; MILL, 2002). Dentre algumas dessas proteases, existentes em humanos, estão: a quimase (SCHECHTER et al., 1986) com poder de converter ANG I em ANG II; e a catepsina G (TONNESEN et al., 1982), com função de converter o angiotensinogênio em ANG II.

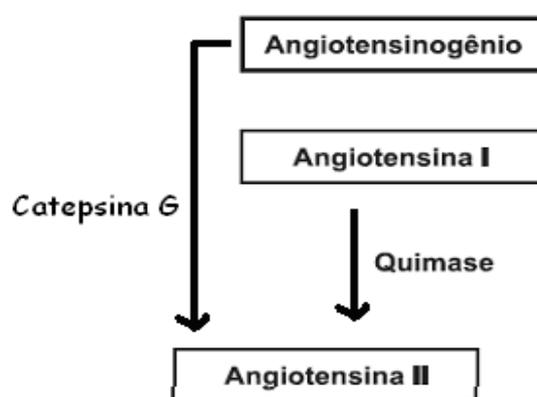


Figura 2 – Vias Alternativas de produção da ANG II. Fonte: Adaptado de Francishetti; Francishetti; Abreu (2005).

Para poder exercer uma alta atividade biológica, preferencialmente a ANG II liga-se ao seu receptor de grande afinidade AT1, situado em uma variedade de tecidos do organismo (FEITOSA; CARVALHO, 2000). Dessa forma, a ANG II (ligando-se ao receptor AT1) pode exercer algumas ações, que incluem o aumento da liberação de catecolaminas das terminações nervosas simpáticas e aumento da contratilidade do miocárdio. A produção crônica e exagerada de ANG II pode ainda resultar na remodelação do coração e dos vasos sanguíneos (FEITOSA; CARVALHO, 2000). A ANG II contribui para estimulação de sobrecarga espécies reativas de oxigênio, ativação simpática, taquicardia (incremento do ritmo cardíaco), ação constritora em musculatura lisa de arteríolas, estimulação e aumento da produção de vasopressina e, conseqüente, vaso constrição (FEITOSA, 2001).

Frente às atividades vasoconstritoras da ANG II o fluxo sanguíneo pode ser prejudicado pelas fortes tensões entre os canais circulatórios e o aumento das concentrações plasmáticas da ECA pode ser um importante fator de risco para o infarto do miocárdio (CAMBIEN et al., 1994) e outras patologias.

2.2.1 Sistema Renina Angiotensina e exercício físico

O exercício causa aumento da resistência periférica total e local das arteríolas. A resistência periférica total, por sua vez, é explicada pela resistência das arteríolas, relacionada diretamente com o diâmetro dos seus lumens. Atualmente são identificados diversos agentes vasoconstritores como as catecolaminas, leucotrienos, tromboxane, endotelina e ANG II, que produzem elevação da PA do indivíduo. Entre os agentes vasodilatadores, estão incluídos a quinina, as prostaglandinas, a ANG 1-7 e o óxido nítrico (NO). Tais mediadores atuam ligando-se a receptores específicos na superfície de

células musculares lisas (CONTRAN et al., 1994; MURRAY et al., 1993 apud VIDAL; MADI, 1997). Durante o esforço físico o SRA, integrado ao trabalho cardiovascular e muscular, tem importante atuação no equilíbrio produtivo de alguns desses peptídeos, como a ANG II e ANG 1-7.

O SRA possui íntima relação com atividades de alta resistência muscular e longa duração, por estar envolvido na regulação do balanço hídrico, eletrolítico, da PA, dentre outros subsistemas (TOLEDO, 2006). Nesse contexto, o exercício físico de moderada a alta intensidade pode desencadear aumento da temperatura corporal interna, vasodilatação periférica e transpiração. Após um longo período de esforço de moderada intensidade ocorre: redução do fluxo sanguíneo renal, da concentração plasmática de sódio, do volume plasmático, elevação do potássio e queda da PA. Em resposta maiores quantidades de ANG II são formadas, a partir do SRA, elevando assim a PA, a resistência periférica e estimulando a liberação de aldosterona pelo córtex adrenal. A aldosterona é um hormônio que, por sua vez, promove a reabsorção renal de sódio e água nos túbulos renais. Assim o volume plasmático, o fluxo sanguíneo renal e a PA acabam voltando aos seus valores normais (WILMORE; COSTILL, 2001).

2.2.2 ECA e exercício físico

A ECA, importante enzima atuante no SRA, é produzida a partir do endotélio vascular de diversos órgãos, e sua ação ocorre no plasma e em variados tecidos (FEITOSA; CARVALHO, 2000) como adrenais, rins, células endoteliais, ovários, cérebro e músculo liso vascular. Dentre as funções da ECA estão: a degradação da bradicinina (um importante vasodilatador) em um peptídeo inativo (MYERSON et al., 1999; FLEMING, 2006), a remoção de dois

aminoácidos terminais da ANG I para gerar a ANG II (DONOGHUE et al, 2000), a remoção de dois aminoácidos terminais da ANG 1-9 para gerar a ANG 1-7, um potente vasodilatador, e remoção de dois aminoácidos terminais da ANG 1-7 para formar a ANG 1-5 (figura 3).

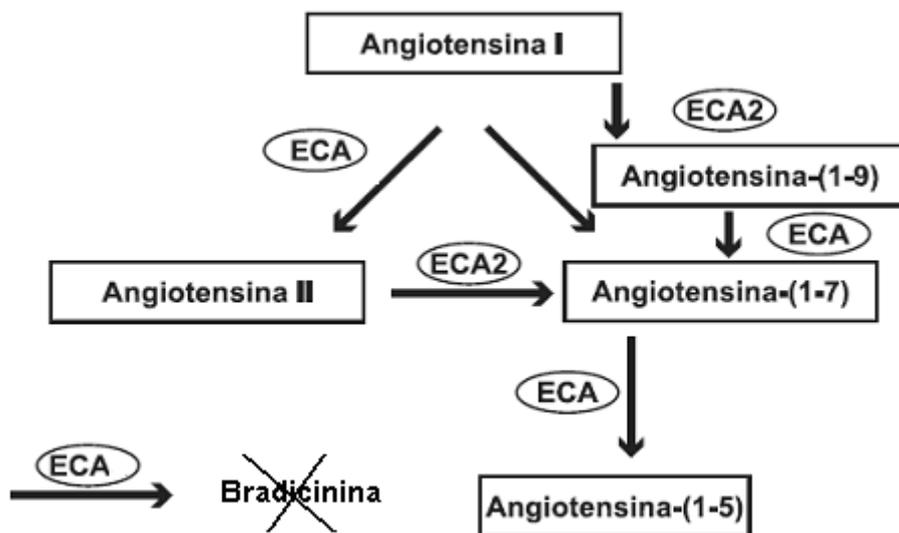


Figura 3 – Ações da ECA. Fonte: Adaptado de Francishetti; Francishetti; Abreu (2005).

O aumento da ECA circulante durante o exercício físico (WOODS et al., 2004) pode causar certa desvantagem fisiológica por degradar a bradicinina e sintetizar a ANG II (FRANCISCHETTI; FRANCISCHETTI; ABREU, 2005). A ECA circulante pode gerar mais ANG II, dificultando dessa maneira o aporte de oxigênio e nutrientes aos principais músculos esqueléticos envolvidos no esforço (BAHI et al., 2004). Dessa maneira, menores concentrações de ECA circulantes e locais poderiam representar uma vantagem ao sistema cardiorrespiratório em modalidades de alta resistência, as quais exigem alto nível de capacidade funcional aeróbia (HABOUZIT et al., 2009).

Alguns mecanismos fisiológicos podem ser sugeridos para explicar a associação da ECA com o alto desempenho cardiorrespiratório e muscular,

aptidões essas essenciais para a evolução de atletas e não atletas em modalidades predominantemente aeróbias e/ou intermitentes. A atividade reduzida de ECA, relacionada com menor degradação de bradicinina (BROWN, 1998) e maior biodisponibilidade de NO (ZURAW, 2001), poderia melhorar a eficiência respiratória mitocondrial e função contrátil do músculo esquelético e músculo cardíaco (BUTLER et al., 1999; MONTGOMERY et al., 1999; WILLIAMS et al., 2000; HABOUZIT et al., 2009).

Apesar da hipótese sobre a possível influência da ECA sobre o desempenho humano, estudos realizados para avaliar a relação da concentração circulante da ECA com a capacidade cardiorrespiratória (DAY et al., 2007) e com a eficiência muscular (McCAULEY et al., 2008) não têm encontrado associações significativas entre estes fatores.

Day et al. (2007) avaliaram sedentárias caucasianas, suas concentrações sistêmicas de ECA e sua relação com a eficiência mecânica e com o $\dot{V}O_{2\max}$ durante um teste ergométrico, no cicloergômetro. Frente a análise da eficiência mecânica procurou-se avaliar o desempenho muscular dos membros inferiores das voluntárias. E para a avaliação da capacidade cardiorrespiratória das mulheres analisou-se a variável $\dot{V}O_{2\max}$. A partir dos dados obtidos observou-se não haver relação entre a enzima e a eficiência mecânica. Da mesma forma, não houve correlações significativas entre a atividade da ECA circulante e a capacidade funcional aeróbia. Assim como estes autores, McCauley et al. (2008) buscaram analisar a influência da ECA sistêmica sobre o desempenho físico humano. Verificou-se a força e as propriedades contráteis dos músculos extensores do joelho e sua associação

com a enzima. Como conclusão, os pesquisadores não encontraram uma associação significativa entre as variáveis investigadas.

Day et al. (2007) discutiram sobre uma questão importante que poderia justificar, em parte, a ausência de associação entre a enzima e os fenótipos de alta resistência em seu estudo. Os autores comentam que a variabilidade inter-individual de ECA local é mais importante na mediação diferencial da capacidade de resistência do que a variabilidade de ECA sistêmica. Tanto no trabalho de Day et al. (2007) quanto no de McCauley et al. (2008) não foram dosadas e analisadas as atividades de ECA local no esforço físico.

Em um recente estudo, agora com ratas jovens, Habouzit et al. (2009) examinaram se a atividade da ECA plasmática e local influenciava ou não na resposta adaptativa do músculo esquelético ao treinamento aeróbio de alta resistência. Hipotetizou-se que o uso crônico de inibidor da ECA (IECA) combinado ao treinamento de alta resistência poderia promover um melhor desempenho aeróbio que somente o treinamento, e que esta associação poderia afetar a eficiência metabólica do músculo esquelético. Após acompanhar os grupos de ratas, durante 8 semanas de treinamento aeróbio de alta resistência, os autores notaram que o grupo treinado que fazia uso de IECA desenvolveu uma melhor capacidade aeróbia que o grupo não tratado com IECA.

Um detalhe interessante no estudo de Habouzit et al. (2009) foi que a melhor capacidade de resistência reportada nas ratas treinadas tratadas com IECA, em comparação as ratas treinadas não tratadas com IECA, não foi relacionada ao fenótipo de contração muscular. No entanto, Habouzit et al. (2009) comentam que o desempenho em modalidades de alta resistência é

influenciado pela habilidade do sistema cardiorrespiratório em transportar oxigênio aos músculo esqueléticos. O elevado grau de oxigenação periférica, através de capilares musculares, poderia estar relacionado com a maior eficiência muscular.

Diante das importantes atuações da ECA no SRA, pelo controle da geração de peptídeos (vasoconstrictores e vasodilatadores) e consequentemente homeostase do sistema circulatório, variantes genéticas do *ACE* vêm sendo estudada em humanos saudáveis, hipertensos, diabéticos, e portadores de outras patologias. A variante genética mais estudada é o polimorfismo *ACE* indel.

2. 3 Polimorfismo *ACE* indel

O gene *ACE* é composto por 26 exons, 25 íntrons e está localizado no cromossomo 17q23 (RIGAT, 1990). Uma variante genética indel neste gene consiste na ausência (alelo "D") ou presença (alelo "I") de 287 pares de base (pb) no íntron 16 (MONTGOMERY, 1997) (figura 4).

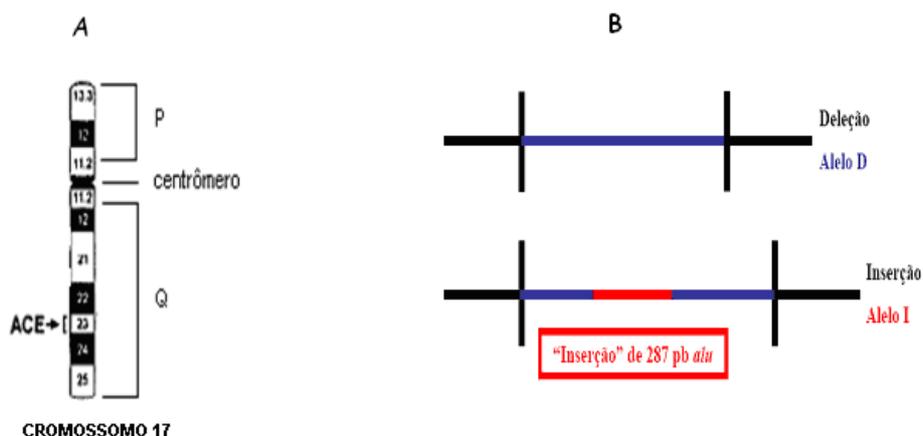


Figura 4 – Esquema ilustrativo da localização cromossômica do gene *ACE* e da presença do polimorfismo inserção/deleção. A) Cromossomo 17 com a indicação do gene *ACE* no braço q banda 23. B) Região do íntron de número 16 do gene *ACE*, indicando o polimorfismo de inserção de 287bp (Alelo I) e de deleção de 287bp (Alelo D). Fonte: Modificado de Soubrier, 1993 (*apud* Toledo, 2006).

As concentrações plasmáticas da ECA em humanos podem ser influenciadas, de forma significativa, pela herança genética (CAMBIEN et al., 1988). A influência de variantes do gene *ACE* sobre a produção da ECA vem sendo estudada por pesquisadores desde o início da década de 90 e alguns resultados tem mostrado uma associação positiva entre o polimorfismo *ACE* indel e a quantidade da enzima circulatória e tecidual.

Dados científicos (RIGAT et al., 1990; DANSER et al., 1995; COELHO et al., 2006; McCAULEY et al., 2008) demonstram que indivíduos portadores do genótipo DD apresentam maiores concentrações plasmáticas de ECA, diferentemente dos portadores do genótipo DI ou II. No trabalho de Danser et al. (1995), como conclusão os autores constataram maior atividade de ECA cardíaca em portadores do genótipo DD. Segundo Franken et al. (2004), como consequência para o sistema cardiovascular a acentuada resistência vascular periférica causada pela maior formação de ANG II, assim como pela maior inibição do vasodilatador bradicinina em sujeitos com genótipo DD, contribuiria para a elevação da PA.

Pensando nesta problemática, estudiosos têm pesquisado a associação do genótipo DD com certos fatores: características antropométricas fora do padrão de normalidade (STRAZZULLO et al., 2003), inúmeros fatores deletérios cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio (CAMBIEN et al., 1992), morte súbita, disfunção endotelial (BUTLER et al., 1999), maior espessura do septo interventricular e do ventrículo esquerdo (FRANKEN et al., 2004), hipertensão arterial essencial (FREITAS et al., 2007), doença arterial coronariana associada à síndrome de resistência a insulina (VIITANEN et al., 2001), entre outros.

Frente aos achados da pesquisa de Freitas et al. (2007) relatou-se que uma significativa variação da PAS, em parte, poderia ser determinada por uma predisposição genética e que o alelo D do polimorfismo *ACE* indel teria uma participação nessa variação de pressão.

Strazzullo et al. (2003), avaliando um grupo de 959 homens adultos, constataram que indivíduos com genótipo DD possuíam valores superiores de PAD, massa corporal e circunferência de cintura em comparação aos portadores dos genótipos DI e II.

2.3.1 Polimorfismo *ACE* indel e desempenho físico humano

Os atuais avanços no sequenciamento do genoma humano têm somado grandes esforços para entender cada vez mais as diferenças genéticas que podem explicar as respostas individuais ao treinamento físico de variadas modalidades (RANKINEN et al., 2006).

O polimorfismo *ACE* indel tem atraído atenção a respeito de sua possível associação com o desempenho físico humano. Enquanto que em alguns estudos demonstrou-se que o alelo D pode ser mais freqüente em indivíduos com grande força e explosão muscular (FOLLAND et al., 2000; NAZAROV et al., 2001; WOODS et al., 2001), em outros demonstrou-se que o alelo I pode ser mais comum em indivíduos com maior resistência muscular e capacidade aeróbia (MYERSON et al., 1999; WILLIAMS et al., 2000). Além disso, a presença do genótipo II poderia levar a uma maior eficiência mecânica muscular esquelética em humanos (JONES; WOODS, 2003).

Myerson et al. (1999) estudaram 91 corredores caucasianos, sendo 48 homens e 43 mulheres. O grupo participava de diferentes distâncias de corrida.

Havia atletas que percorriam uma distância igual ou menor 200 m (atividade predominantemente anaeróbia, de curta duração e alta intensidade), atletas que percorriam de 400 a 3.000 m e outros que corriam uma distância igual ou maior a 5.000 m (atividade predominantemente aeróbia, de longa duração). Após a genotipagem do grupo avaliado, os pesquisadores constataram uma maior frequência relativa do alelo I (0,62) e do genótipo II (0,41) nos corredores de distância igual ou maior a 5.000 m.

Resultados semelhantes foram verificados, na pesquisa de Woods et al. (2000), com montanhistas, jogadores de futebol, remadores, ciclistas e corredores. Os pesquisadores observaram relação positiva entre homozigotos para o alelo I e modalidades de alta resistência. Como hipótese para os achados dos trabalhos descritos (MYERSON et al., 1999; WOODS et al, 2000) sugeriu-se que os atletas portadores do alelo I apresentariam maiores concentrações sistêmicas de importantes vasodilatadores durante o esforço físico, o que contribuiria assim para uma maior eficiência na função contrátil do músculo esquelético e cardíaco.

Nazarov et al. (2001) analisaram 217 russos, homens e mulheres, atletas de competições oficiais regionais ou nacionais, recrutados de diferentes esportes (natação, atletismo, *cross-country skiing*, triato), com diferentes elementos de força/resistência, de atividade anaeróbia/aeróbia. Os atletas foram incluídos em grupos de acordo com a duração dos eventos, de maior força à maior resistência. Os resultados da genotipagem demonstraram que atletas participantes de atividades de curta distância e alta intensidade apresentaram uma maior frequência relativa do alelo D, e os pesquisadores observaram maior predomínio do alelo I em indivíduos de provas de média

duração com variação entre 12 e 15 min. Por outro lado, não se observou uma frequência relativa superior do alelo I em atletas de modalidades predominantemente aeróbias.

Em outra pesquisa também envolvendo atletas de elite, WOODS et al. (2001) avaliaram 56 nadadores de campeonatos europeus, caucasianos, que nadavam distâncias iguais ou menores a 400 m. Tais provas de natação, por serem realizadas em um curto período de tempo e em alta intensidade, requerem maior contribuição do sistema anaeróbio aláctico. Os resultados da pesquisa mostraram um maior número de indivíduos com o genótipo DD. Estes dados, mais uma vez, demonstraram que atletas portadores do genótipo DD poderiam se destacar em modalidades esportivas de grande intensidade e curta duração.

Em um estudo mais recente (VOROSHIN; ASTRATENKKOVA, 2008), um grupo de 33 corredores de elite, especialistas em distância de 400 m, com idade entre 17 e 27 anos, participaram de um experimento com o objetivo de verificar se o polimorfismo *ACE* indel poderia influenciar no desempenho físico. Os corredores realizaram um teste de exercício aeróbio, o qual consistia em uma corrida com duração de 25 min, com FC entre 165 e 170 batimentos por minuto (bpm). O exercício foi realizado em uma área aberta e ventilada. Os atletas com o genótipo II atingiram distâncias mais longas durante o teste. Seus resultados foram 15% melhores que o grupo com genótipo DI e 20% que o grupo com genótipo DD.

2.3.2 Polimorfismo *ACE* indel e desempenho cardiorrespiratório

O treinamento físico promove adaptações que contribuem para o ganho de capacidade aeróbia. Indivíduos que apresentam um valor elevado de $\dot{V}O_{2\max}$ possuem maior capacidade de fornecimento de oxigênio para os músculos que estão se exercitando e, assim, maior refosforilação dos estoques de fosfocreatina durante o período de recuperação do exercício. Isso significa um potencial de melhor desempenho em atividades aeróbias (ALVES et al., 2009).

Pensando na hipótese de que o $\dot{V}O_{2\max}$ seria influenciado pelo polimorfismo *ACE* indel, HAGBERG et al. (1998) acompanharam 58 mulheres, sendo 19 sedentárias, 19 fisicamente ativas e 20 atletas no período pós-menopausa. Após a genotipagem das voluntárias observou-se que a frequência dos genótipos foi de: 21% II (n = 12), 57% DI (n = 33) e 22% DD (n = 13). Nos três grupos conjuntamente, o genótipo II apresentou $\dot{V}O_{2\max}$ 23% superior ao do genótipo DD e 11% superior ao do DI. Como conclusão os autores sugeriram que o genótipo II estava associado a uma maior capacidade de $\dot{V}O_2$.

Os resultados obtidos por Hagberg et al. (1998) se confirmaram em um outro estudo promovido por Hagberg et al. (2002), os quais estudaram a relação do polimorfismo *ACE* indel com o exercício hemodinâmico submáximo em 62 mulheres no período de pós-menopausa, subdivididas em três grupos (sedentárias, fisicamente ativas e atletas de alta capacidade cardiorrespiratória e resistência muscular). Como resultado das avaliações, as mulheres com genótipo II apresentaram um $\dot{V}O_{2\max}$ de $32 \pm 1 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e as com genótipo

DD 27 ± 1 mL.kg⁻¹.min⁻¹, havendo assim uma melhor capacidade cardiorrespiratória das voluntárias com genótipo II (5 mL.kg⁻¹.min⁻¹ maior) que as voluntárias com genótipo DD.

ZHAO et al. (2003), com dados controversos aos de Hagberg et al. (1998) e Hagberg et al. (2002), constataram que chineses jovens, homozigotos para o alelo D, possuíam o $\dot{V}O_{2\max}$ superior aos chineses homozigotos II.

Por outro lado, observa-se na literatura a descrição de trabalhos que não encontraram relação positiva entre o polimorfismo *ACE* indel e a capacidade funcional aeróbia. WOODS et al. (2002) avaliaram o $\dot{V}O_{2\max}$ de recrutas militares do sexo masculino e não acharam relação desta variável hemodinâmica com os genótipos II, DI e DD. Day et al. (2007) avaliaram um grupo de 62 mulheres jovens, caucasianas e sedentárias. Os autores não identificaram relações estatisticamente significativas entre o polimorfismo *ACE* indel e o condicionamento cardiopulmonar.

Leite (2008) avaliou 189 mulheres com o objetivo de verificar a associação entre o fenótipo de potência aeróbia e o polimorfismo. Antes da verificação do $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ das voluntárias foram aferidas a PA e a FC. A potência aeróbia foi avaliada por meio da ergoespirometria direta, em um teste incremental máximo em esteira por meio do protocolo de rampa, com duração entre oito e doze minutos. Durante o esforço máximo não houve diferenças estatisticamente significativas na potência aeróbia das voluntárias e acordo com o genótipo apresentado. No grupo DD observou-se um $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ de $17,31 \pm 2,97$ mL.kg⁻¹.min⁻¹, enquanto que no grupo DI e II os valores foram de $16,86 \pm 2,50$ e $16,72 \pm 2,96$ mL.kg⁻¹.min⁻¹ respectivamente.

Em um trabalho realizado com 83 policiais militares com idade média de 26 anos, Alves et al. (2009) investigaram a influência do polimorfismo no ganho de capacidade funcional promovido pelo treinamento físico aeróbio em indivíduos saudáveis e jovens, homocigotos para os alelos I e D. A partir dos dados obtidos, Alves et al. (2009) concluíram que não houve influência do polimorfismo no ganho de capacidade funcional provocado pelo treinamento físico aeróbio. Contudo, estes autores ressaltam que a duração do treinamento físico poderia ter sido insuficiente em promover aumento mais efetivo no $\dot{V}O_{2\text{ pico}}$, o que poderia estratificar melhor as diferenças entre os genótipos do *ACE*.

Outros parâmetros cardiovasculares como PAS, PAD, PA média, diâmetro do átrio esquerdo, diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo, também foram avaliados em mulheres e homens (ROLTSCH et al., 2005; ALVES et al., 2009). Da mesma forma, não foi observada relação positiva com o polimorfismo *ACE* indel. Investigações têm enfatizado a avaliação da capacidade funcional aeróbia a partir do $\dot{V}O_{2\text{ max}}$, entretanto ressalta-se a importância das variáveis FC, potência, $\dot{V}CO_2$, VE e $\dot{V}O_{2\text{ pico}}$, fornecidas durante o teste ergoespirométrico. Estas demonstram a análise da sobrecarga cardíaca e pulmonar em relação ao nível de carga atingida no pico do esforço físico.

Assim, diante das controvérsias presentes na literatura e poucas pesquisas envolvendo mulheres jovens caucasianas, sendo nenhuma realizada com brasileiras jovens de tal etnia, existe a necessidade de maior

esclarecimento das influências do polimorfismo em questão sobre as variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas nessa população.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a influência do exercício físico regular sobre variáveis cardiorrespiratórias e investigar a relação do polimorfismo *ACE* indel com a capacidade funcional aeróbia de mulheres jovens.

3.2 Objetivos específicos

- Analisar a influência do exercício físico regular sobre as principais variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas;
- Avaliar a influência do polimorfismo *ACE* indel sobre a capacidade funcional aeróbia e parâmetros cardiorrespiratórios em mulheres ativas;
- Avaliar a influência do polimorfismo *ACE* indel sobre a capacidade funcional aeróbia e parâmetros cardiorrespiratórios em mulheres sedentárias.

4 MÉTODOS

4.1 Casuística

Fizeram parte deste estudo transversal 134 mulheres jovens saudáveis com faixa etária de 18 a 30 anos (idade média de 23 anos), sendo 71 voluntárias fisicamente ativas e 63 sedentárias.

O recrutamento das voluntárias foi realizado em academias, clubes, instituições de ensino, por meio de reunião individual e/ou coletiva das voluntárias com o responsável pela pesquisa, momento em que as voluntárias foram informadas e esclarecidas a respeito dos objetivos e da metodologia experimental a que seriam submetidas, explicitando o caráter não-invasivo dos mesmos. No caso de aceitação plena elas assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) de participação no estudo (anexo 1, pág. 100). O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIMEP sob protocolo nº. 43/06 (anexo 2, pág. 104).

4.2 Avaliação clínica e caracterização das voluntárias

Inicialmente, as voluntárias foram submetidas à avaliação clínica composta de anamnese completa (hábitos de vida diários, história pregressa e familiar de patologias existentes), verificação do peso e altura (anexo 3, pág. 105). Assim como eletrocardiograma (ECG) em repouso de 12 derivações, ausculta cardíaca, inspeção física geral, registros da FC e da PA em repouso nas posições supina e sentada pelo método auscultatório de Korotkoff a cada 2 min, utilizando um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (WanMed São Paulo, SP, Brasil) e um estetoscópio (Littman, St. Paul, MN, USA).

A caracterização da aptidão física das voluntárias foi realizada pelo histórico do estilo de vida, com aplicação do Questionário Internacional de Classificação do Nível de Atividade Física (IPAQ) (MATSUDO et al., 2001 - anexo 4, pág. 108), e pelo teste ergoespirométrico do tipo rampa (TE-R) (ver item 4.6.2 do Material e Métodos).

As voluntárias fisicamente ativas praticavam atividade física por no mínimo um ano, 3 a 4 vezes por semana; e as modalidades praticadas variavam entre futebol, luta, corrida, musculação, voleibol, handebol e *spinning*. O grupo das ativas apresentou $\dot{V}O_{2\text{pico}} = 34,5 \pm 3,1 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. As voluntárias sedentárias não praticavam nenhum tipo de atividade física regular por um ano, e apresentaram $\dot{V}O_{2\text{pico}} = 24,8 \pm 3,6 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Segundo a *American Heart Association* (AHA) (1972), as voluntárias ativas foram classificadas como regulares e as sedentárias como fracas.

4.3 Cálculo Amostral

O tamanho da amostra foi baseado levando-se em consideração a menor frequência genotípica do polimorfismo *ACE* indel (genótipo II) a partir dos dados descritos para a população europeia caucasiana segundo Myerson et al. (1999). $P = 0,01$ com margem de erro de 10% e com poder de 80% e com nível de significância de 5%. O cálculo do tamanho da amostra foi processado utilizando-se o BioEstat 5.0, e o número sugerido para cada grupo foi de 38 voluntárias.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Para inclusão no estudo foram considerados os seguintes aspectos: a) ser caucasiana (classificada a partir de análise observacional e posteriormente

auto declaração da voluntária); b) idade compreendida entre 18 a 30 anos; c) IMC inferior a 25 kg/m²; d) não apresentar qualquer tipo de alteração ou disfunção cardiovascular, ginecológica, osteomioarticular ou neurológica; e) apresentarem dosagens hormonais (hormônio luteinizante, hormônio folículo estimulante, estrogênio e progesterona) dentro dos valores normais; f) ciclo menstrual regular de 28 a 30 dias; g) ausência de gravidez confirmada ou suspeita; h) não apresentar alterações patológicas no traçado do ECG de repouso e durante o teste ergoespiométrico (arritmias, sinais de isquemias miocárdicas); i) não apresentar alterações na PA de repouso.

Para exclusão no estudo foram considerados os seguintes aspectos: a) ser obesa; b) ser hipertensa ou portadora de algum problema cardiorrespiratório; c) gravidez confirmada; d) ser fumante; e) fazer uso de medicamentos que pudessem interferir no sistema cardiorrespiratório.

4.5 Perfil lipídico sérico

O perfil lipídico das voluntárias foi realizado como mais um parâmetro de saúde das voluntárias. As análises foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas Limitado SEMIM, entre o 7^o e 10^o dia do ciclo menstrual. Todas as voluntárias fizeram entre 12 a 15 h de jejum para a coleta do sangue.

O colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e triglicérides (TG) foram analisados por meio dos kits comerciais Colesterol, HDL Colesterol Precipitante, Triglicérides) com técnicas padronizadas baseadas em métodos enzimáticos e colorimétricos por meio de espectrofotometria.

A concentração de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) foi calculada a partir das quantificações de colesterol total dos TG e do colesterol HDL-c pela aproximação de Friedewald.

4.6 Procedimentos experimentais

4.6.1 Ambiente laboratorial

Todos os testes cardiorrespiratórios, foram realizados no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e de Provas Funcionais, da Faculdade de Ciências da Saúde - UNIMEP, sob condições ambientais controladas artificialmente.

A temperatura e a umidade relativa do ar variaram entre 22 a 24 °C e de 40 a 60%, respectivamente medidas por meio de um termo-higrômetro de leitura direta (*INCOTERM*[®], Porto Alegre, RS, Brasil). A Pressão barométrica foi de 715 mmHg medida a partir do barômetro de Torricelli (*INCOTERM*[®], Porto Alegre, RS, Brasil). O laboratório foi mantido climatizado a partir de um condicionador de ar *YORK*[®].

Em relação às voluntárias, antes dos testes de ECG e TE-R, foi realizada a limpeza da pele com algodão embebido em álcool 70%. Posteriormente, os eletrodos foram colocados em contato com a pele, tomando cuidado especial neste procedimento, de modo a garantir a menor impedância possível da pele aos eletrodos.

Todos os procedimentos de adequação do laboratório e de calibração dos equipamentos foram realizados uma hora antes dos experimentos.

Após estes procedimentos as voluntárias permaneciam cerca de 10 min em repouso na posição supina para avaliar se as variáveis cardiovasculares,

PA e FC, estavam dentro da faixa de normalidade e adaptadas às condições ambientais.

4.6.2 Teste ergoespirométrico do tipo rampa

A capacidade funcional aeróbia das voluntárias e as respostas cardiorrespiratórias ao exercício foram realizadas por meio do TE-R.

Para execução do teste foi utilizado um cicloergômetro de frenagem eletromagnética (QUINTON - CORIVAL 400, Groningen, Holanda) com altura do banco regulada de modo a permitir flexão do joelho de aproximadamente 5° (cinco graus). O protocolo do TE-R constituiu de 60 segundos de repouso pré-teste com a voluntária sentada no cicloergômetro, iniciando o exercício com carga livre durante 240 segundos seguido de incremento de potência de 20 watts (W) (para as sedentárias) e 25 W (para as ativas) a cada minuto, até a exaustão física (figuras 5 e 6). A potência foi o principal parâmetro para a análise da eficiência muscular.



Figura 5 – Foto digitalizada ilustrativa do procedimento experimental do teste ergoespirométrico.

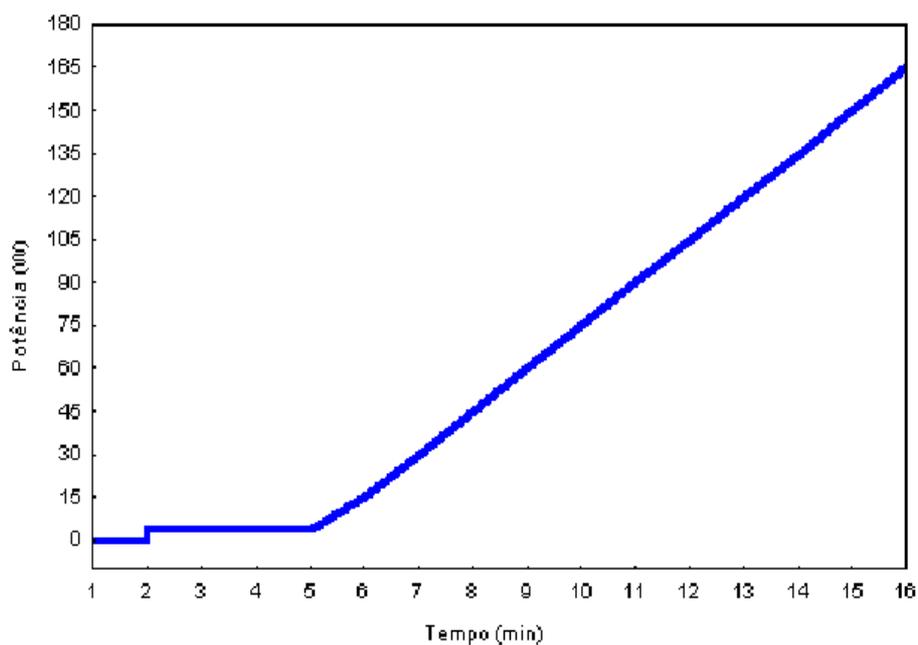


Figura 6 – Ilustração esquemática do protocolo do teste de exercício físico dinâmico contínuo tipo rampa, com 1 min de repouso, seguido de 4 min de aquecimento com 4 W de potência, seguido da continuação do teste com incremento de potência de 20 W (para as sedentárias) e 25 W (para as ativas) por min.

O incremento de potência durante cada min está de acordo com valores estabelecidos pela fórmula descrita por Warsserman et al. (1999), ou seja, incremento de potência/min = $\dot{V}O_2_{\max} - \dot{V}O_2_{\text{sem carga}} / 100$).

4.6.3 Determinação dos parâmetros cardiorrespiratórios e metabólicos

Os principais parâmetros cardiovasculares observados no TE-R foram o ECG, a FC e a PA. Durante o teste, o ECG e a FC foram obtidos, batimento a batimento a partir de um monitor cardíaco de um canal (MINISCOPE II Instramed-Porto Alegre, RS, Brasil) e processados por meio de um conversor analógico-digital Lab. PC+ (National Instruments Co., Austin, TX, USA), o qual representa uma interface entre o monitor cardíaco e um microcomputador Pentium III. O sinal foi registrado em tempo real, após conversão A/D, em uma taxa de amostragem de 500 Hz (SILVA, 1994) e a PA foi medida pelo método auscultatório de Korotkoff a cada 2 min, utilizando um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (WanMed, São Paulo, SP, Brasil) e um estetoscópio (Littman, St. Paul, MN, USA).

As variáveis ventilatórias e metabólica foram captadas durante todo o teste, respiração a respiração, por meio de um sistema de medidas dos gases expirados (CPX/D MedGraphics – Breeze, St. Paul, Minesota, USA). Os principais parâmetros ventilatórios observados foram: VE em L.min⁻¹, $\dot{V}O_2$ em mL.kg⁻¹.min⁻¹ e em L.min⁻¹, $\dot{V}CO_2$ em L.min⁻¹, equivalentes ventilatórios para o oxigênio (V_{EO_2} em L.min⁻¹) e dióxido de carbono (V_{ECO_2} L.min⁻¹). O parâmetro metabólico avaliado foi a razão de trocas gasosas (RER).

O sistema foi calibrado antes de cada teste, usando uma concentração conhecida de gás padrão. O software utilizado para a captação das variáveis

ventilatórias e metabólicas (*Breeze Suite 5.3.007*), possibilita a plotagem gráfica de todas as variáveis onde cada valor, em função do tempo e em ordem seqüencial, corresponde a um valor de médias móveis de 8 respirações (médias móveis se deslocando de ciclo a ciclo respiratório), permitindo uma melhor visualização do comportamento das curvas ventilatórias.

4.7 Polimorfismo ACE indel

Todos os procedimentos relativos à genotipagem do polimorfismo ACE Indel, foram realizados no Laboratório de Bioquímica, Imunologia e Biologia Molecular Aplicado ao Exercício Físico da Faculdade de Ciências da Saúde - UNIMEP, sobre a orientação da Profa. Dra. Rozangela Verlengia.

4.7.1 Extração e quantificação do DNA Genômico

A extração do DNA genômico foi realizada a partir de amostras de sangue (5mL) obtidas por punção venosa em tubos a vácuo contendo anticoagulante, ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), utilizando o método de *salting-out* conforme descrito por Salazar et al. (1998).

A concentração do DNA foi avaliada por espectrofotometria, por meio do Biophotometer (marca Ependorff modelo 6131, Hamburg, Alemanha). A quantificação do DNA foi realizada em duplicata diluindo as amostras em Tampão Tris/EDTA. A absorbância da amostra foi determinada por espectrofotometria nos comprimentos de onda de 260 nm (correspondente ao pico de absorção de DNA) e 280 nm (correspondente ao pico de absorção de proteínas).

4.7.2 Análise do Polimorfismo *ACE* indel

O polimorfismo *ACE* indel (rsA646994) foi determinado por meio da técnica de reação em cadeia pela polimerase (PCR) em duas etapas.

Inicialmente (etapa 1), foi utilizado o conjunto de *primers* descrito por Rigat et al. (1992), a saber: sense 5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3' e anti-sense 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC AGA T-3'. Na figura 7 observa-se perfil eletroforético do produto amplificado, fragmentos com 490bp para o genótipo II, 190bp para o genótipo DD e de 490bp e 190bp para o genótipo DI.

A reação da PCR foi processada em um volume final de 50 μ L contendo 150 ng de DNA genômico, 3,0 mM de $MgCl_2$, 200 μ M de cada desoxirribonucleotídeo (dATP, dCTP, dGTP e TTP), 10 pmols de cada *primer*, 0,5 U de Taq polimerase (Invitrogen, São Paulo e Brasil) e tampão DNA polimerase 1x (KCl à 50 mM, Tris-HCl à 10 mM, pH 8,4) (Invitrogen, São Paulo e Brasil). O protocolo da PCR (termociclador TGradient, Whatman Biômetra, Goettingen, Alemanha) consistiu de 1 ciclo de desnaturação a 95°C durante 5 min., seguido de 30 ciclos de 94°C durante 1 min., 58°C durante 1 minuto e 72°C durante 1 minuto e finalmente 1 ciclo de 10 minutos a 72°C. Os produtos da PCR foram separados em gel de agarose a 1,5% e visualizado sobre luz ultravioleta após coloração com brometo de etídeo.

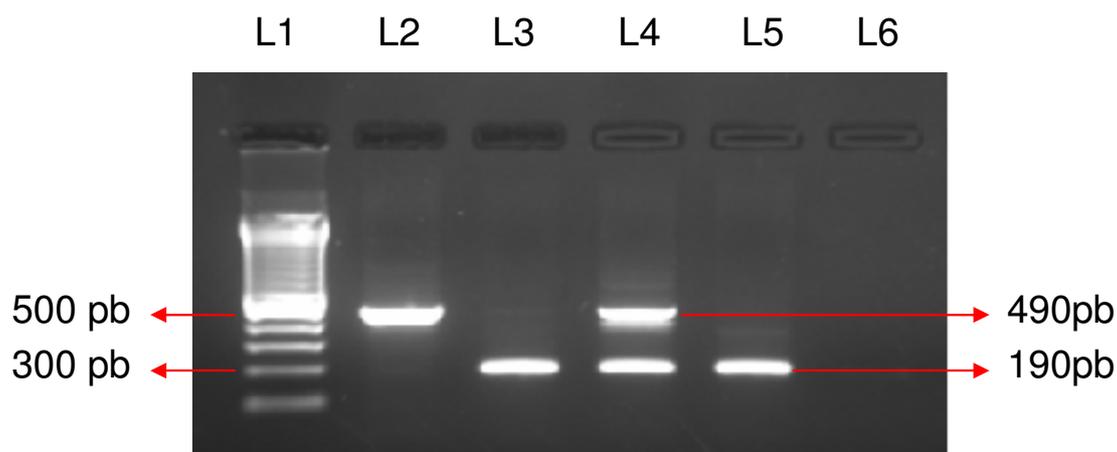


Figura 7 – Gel de agarose a 1,5%, representação do perfil eletroforético da genotipagem para o polimorfismo *ACE* indel. (L=linha). L1 = marcador de tamanho do peso molecular 100pb; L2 = homocigoto para inserção; L3= homocigoto para deleção; L4= heterocigoto inserção/deleção; L5= homocigoto deleção; L6= controle da reação (todos os reagentes da reação da PCR, com exceção do DNA genômico).

Posteriormente (etapa 2), as amostras classificadas como DD, tiveram sua genotipagem confirmada (PCR confirmatório) utilizando-se o conjunto de primers: sense 5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC C1T TCT-3' e anti-sense 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGAT-3' (LINDPAINTNER et al., 1995). Na presença do genótipo DD, nenhum produto de amplificação foi observado, enquanto na presença do genótipo DI, um produto de amplificação de 355bp foi visualizado (figura 8). O volume final e as concentrações dos reagentes empregados na reação da PCR foram iguais ao descrito na etapa 1, com exceção da concentração de $MgCl_2$ que foi de 2mM. O ciclo de amplificação foi realizado segundo as etapas descritas na etapa 1 com exceção do número de ciclos que foi de 40 e a temperatura de anelamento de 67°C. Os produtos da PCR foram separados em gel de agarose a 1,5% e visualizado sobre luz ultravioleta após coloração com brometo de étideo.

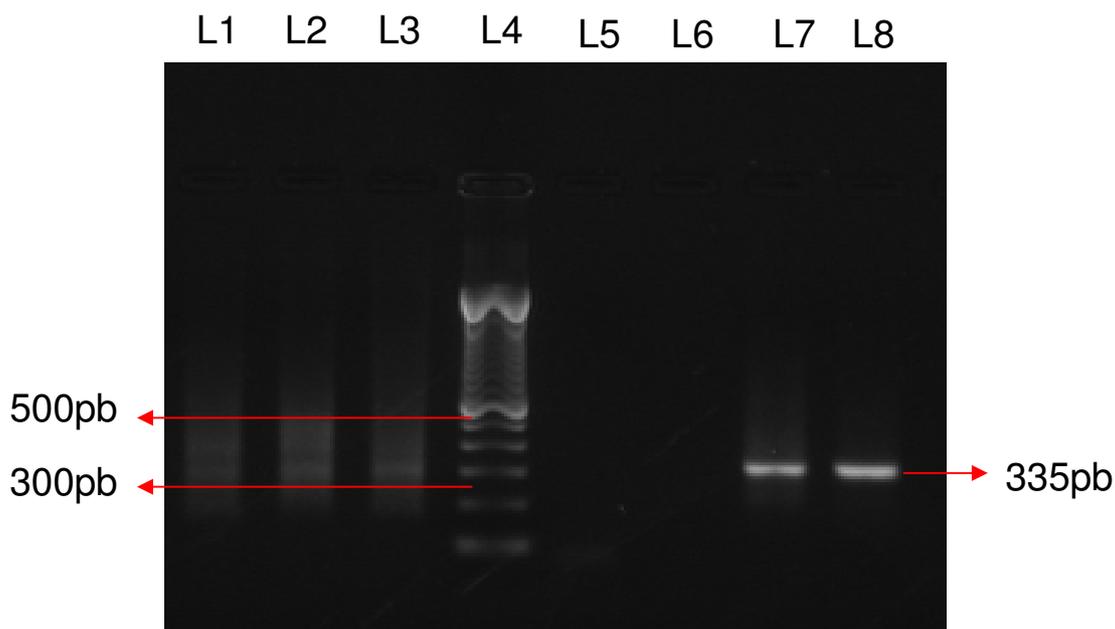


Figura 8 – Gel de agarose a 1,5%, representação do perfil eletroforético da PCR confirmatória para os genótipos homocigotos para deleção do polimorfismo *ACE* indel. (L=linha). L1 a L3= ausência de amplificação confirmando o genótipo deleção; L4= marcador do tamanho de peso molecular 100pb; L5 e L6= controle da reação (todos os reagentes da reação da PCR, com exceção do DNA genômico); L7 e L8= controle indicando a amplificação somente do alelo I, em amostras heterocigotas.

Em todos os PCRs confirmatórios utilizaram-se amostras controle para uma identificação segura e confiável. Dez por cento (10%) de todas as amostras analisadas foram reavaliadas e identificadas, de forma aleatória.

4.8 Metodologia de análise

A análise de distribuição dos dados das variáveis (quantitativas/contínuas) estudadas mostrou que as mesmas possuíam distribuição normal, analisadas a partir do teste de Kolmogorov-Smirnov. Desta forma, foram escolhidos testes estatísticos paramétricos para análise dos dados.

Assim, as características da amostra (idade, característica antropométrica) e as variáveis cardiorrespiratórias foram expressas em média e desvio padrão, sendo que o teste utilizado para análise desses parâmetros foi o

t-Student. Foi utilizado o Teste de Variância (ANOVA) three-way, modelo misto (componente aleatório e componente fixo) e interação dupla aleatória com post hoc de Tukey (nível de significância de 0,05) para comparar os grupos avaliados. As análises foram realizadas a partir do software SPSS 16.0 for Windows. O equilíbrio de Hardy-Weinber para distribuição dos genótipos foi testado pelo teste Qui-quadrado (χ^2), com o auxílio do programa QBasic.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização das voluntárias: idade, características antropométricas, cardiovasculares em repouso e nível de atividade física

Como demonstrado na tabela 1, constatou-se que não houve diferença ($p > 0,05$) entre o grupo de mulheres ativas e sedentárias em relação aos parâmetros idade, IMC, PAS e PAD. Por outro lado, os valores da FC em repouso nas posições supino e sentado do grupo das sedentárias foram superiores as do grupo das mulheres ativas ($p < 0,05$).

Em adição, os valores da PAS, PAD e FC tanto do grupo ativo quanto do sedentário apresentaram-se dentro da faixa de normalidade (PAS = 120mmHg, PAD = 80 mmHg e FC = 60-80 bpm; IV Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2004).

Tabela 1 – Idade, parâmetros antropométricos, cardiovasculares e nível de atividade física das voluntárias.

Variáveis	Ativas (n=71)	Sedentárias (n=63)
Idade (anos)	22,56±4,05	23,60±6,32
IMC (kg/m ²)	21,56±1,89	22,60±2,66
PAS (mmHg) supino	114±2,40	114,33±4,63
PAD (mmHg) supino	72,66±6,50	73±5,10
FC (bpm) supino	60,70±7,06	72,83±7,60*
FC (bpm) sentado	69,40±7,90	78,13±8,50*
Nível de atividade física (AHA)	Regular	Fraco

IMC = índice de massa corpórea; kg/m² = quilograma por metro ao quadrado; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; mmHg = milímetros de mercúrio; FC = frequência cardíaca; bpm = batimentos por minuto; AHA = *American Heart Association*. Teste *t-Student*; nível de significância = 0,05; * $p < 0,05$ para comparação entre os grupos ativo e sedentário. Dados apresentados como média e desvio padrão.

5.2 Perfil lipídico sérico

Na tabela 2 estão expressos os valores referentes ao perfil lipídico das voluntárias estudadas. Tanto as mulheres ativas quanto as sedentárias apresentaram concentrações de colesterol total, LDL-c, TG e HDL-c dentro da normalidade para gênero e idade (RABELO et al, 1999; Diretrizes de Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose, 2001), indicando que as voluntárias não possuíam indícios de dislipidemia e eram saudáveis.

Na presente pesquisa, o grupo das sedentárias apresentou concentrações de LDL-c, de TG e de colesterol total superiores em relação ao grupo das ativas. Por outro lado, as concentrações de HDL-c das ativas mostraram-se superiores em relação ao grupo das sedentárias ($p < 0,05$).

Tabela 2. Perfil lipídico sérico de mulheres jovens ativas e sedentárias.

Parâmetros	Ativas (71)	Sedentárias (63)	P
Colesterol Total (mg/dL)	116,1±21,8	155±29,1*	0,004
LDL-c	72,6±31,8	94,7±4,0*	0,01
HDL-c	58,4 ±11,4	41,6±5,6*	0,03
TG (mg/dL)	55,3±27,1	90,3±26,0*	0,001

Número de voluntárias (); mg/dL = miligrama por decilitro; LDL = lipoproteína de baixa densidade; HDL = lipoproteína de alta densidade; TG = triglicérides. Teste *t-Student*; nível de significância = 0,05; * $p < 0,05$ para comparação entre os grupos ativo e sedentário. Dados apresentados como média e desvio padrão.

5.3 Variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas no TE-R

Das variáveis analisadas no pico do TE-R o $\dot{V}O_2$, potência, PAS, $\dot{V}CO_2$ e VE mostraram valores superiores no grupo ativo quando comparado com o grupo sedentário ($p < 0,05$) (tabela 3).

Por outro lado, não houve diferença estatística entre FC, PAD e RER entre os grupos de mulheres ativas e sedentárias ($p > 0,05$).

Tabela 3 – Variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas obtidas no pico do teste ergoespiométrico tipo rampa.

Variáveis	Ativas	Sedentárias	P
$\dot{V}O_2$ mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹ pico	32,9±3,1	23,3±2,6	0,001
$\dot{V}O_2$ L.min ⁻¹ pico	1,9±0,2	1,3±0,3	< 0,001
Potência W pico	173,3±26,2	130,9±19,3	0,001
FC bpm pico	180,8±11,4	171±11,6	0,075
PAS mmHg pico	175,2±16,7	165,1±15,4	0,237
PAD mmHg pico	81,2±9,4	76,4±17,4	0,452
$\dot{V}CO_2$ L.min ⁻¹ pico	2,2±0,2	1,7±0,2	< 0,001
RER pico	1,1±0,1	1,1±0,1	0,842
VE L.min ⁻¹ pico	63,1±11,7	50,3±10,4	0,007

$\dot{V}O_2$ – consumo de oxigênio; mL.kg⁻¹.min⁻¹ = mililitro por quilograma por minuto; L.min⁻¹ = litros por minuto; W = watts; FC = frequência cardíaca; bpm = batimentos por minuto; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; $\dot{V}CO_2$ – produção de dióxido de carbono; RER – relação de trocas gasosas; VE – ventilação pulmonar. Teste *t-Student*; nível de significância = 0,05; * $p < 0,05$ para comparação entre os grupos ativo e sedentário.

5.4 Polimorfismo ACE indel

5.4.1 Frequências genótípicas e alélicas

O teste qui-quadrado revelou que os resultados das frequências alélicas e genótípicas não diferiram estatisticamente entre os grupos das ativas e sedentárias ($p > 0,05$) (tabela 4). A distribuição genotípica do polimorfismo ACE indel ficou dentro das expectativas do equilíbrio de Hardy-Weinberg tanto para o grupo das ativas ($\chi^2 = 0,11$) como para o grupo das sedentárias ($\chi^2 = 0,07$).

Tabela 4 – Frequências genotípicas e alélicas das voluntárias.

	Frequência Genotípica			Frequência Alélica	
	DD	DI	II	D	I
Total de voluntárias	32,08% (43)	48,50% (65)	19,40% (26)	54,27 % (108)	45,73% (91)
Ativas (71)	28,16 % (20)	47,88 % (34)	23,94% (17)	52,11 %	47,88 %
Sedentárias (63)	36,50 % (23)	49,20 % (31)	14,28% (9)	61,11 %	38,88 %
	$\chi^2 = 3,53$ (2gl, $p=0,170$)			$\chi^2 = 2,20$ (1gl, $p=0,13$)	

Número de voluntárias entre parêntesis; D = alelo de deleção; I = alelo de inserção; DD = homocigoto para o alelo D; DI = heterocigoto; II = homocigoto para o alelo I. teste Qui-quadrado (χ^2); nível de significância = 0,05; * $p < 0,05$ para comparação entre os grupos ativo e sedentário.

5.4.2 Interação entre as variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas e o polimorfismo ACE indel

Não houve diferença ($p > 0,05$) quando os dados das variáveis cardiorrespiratórias ($\dot{V}O_2$, potência, FC, $\dot{V}CO_2$ e VE), metabólica (RER) e de potência foram comparados entre os genótipos DD, DI e II para cada grupo individual.

Tabela 5 – Interação entre as variáveis cardiorrespiratórias, metabólicas e o polimorfismo ACE indel.

Variáveis	Ativas			Sedentárias			Exercício		Genótipo		Exercício e genótipo	
	DD	DI	II	DD	DI	II	p	f	p	f	p	f
$\dot{V}O_2$ mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹ pico	31,9±2,9	33,8±4,2	33,2±2,4	23,2±2,8	24,0±3,3	22,7±1,7	0,001	350,90	0,22	3,50	0,54	0,61
$\dot{V}O_2$ L.min ⁻¹ pico	1,9±0,2	1,9±0,2	1,9±0,2	1,4±0,2	1,4±0,2	1,3±0,2	< 0,01	269,97	0,37	1,70	0,70	0,35
Pot W pico	176,6±25,3	171,7±24,5	171,6±29,0	128,3±18,8	131,7±19,7	132,7±19,5	0,001	171,15	0,96	0,06	0,62	0,46
FC pico	178,7±10,4	180,9±11,0	182,8±13,0	168,8±13,6	176,5±10,9	167,8±10,5	0,075	10,23	0,45	1,22	0,17	1,75
$\dot{V}CO_2$ L.min ⁻¹ pico	2,2±0,25	2,2±0,3	2,2±0,3	1,6±0,2	1,7±0,3	1,6±0,2	< 0,01	279,49	0,39	1,50	0,80	0,22
PAS mmHg pico	174,5±12,65	184,41±13,52	171,76±12,74	173,69±11,10	173,54±11,91	165±13,22	0,005	34,77	0,28	2,48	0,23	63,67
FAD mmHg pico	77±8,03	81,76±7,96	80±7,70	79,78±10,05	85,64±7,27	84,44±8,81	0,15	4,30	0,48	1,08	0,22	1,51
RER pico	1,1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1	1,2±0,1	1,1±0,1	1,2±0,1	0,842	38,33	0,06	24,98	0,95	0,06
VE L.min ⁻¹ pico	64,9±12,0	61,5±11,7	63,0±11,4	49,0±11,4	50,0±12,3	52,0±7,7	0,007	54,26	0,69	0,43	0,58	0,53

$\dot{V}O_2$ _consumo de oxigênio; Pot – potência; $\dot{V}CO_2$ – produção de dióxido de carbono; RER – relação de trocas gasosas; VE – ventilação pulmonar.

5.4.3 Variáveis PAS, PAD e o polimorfismo ACE indel

As variáveis cardiovasculares PAS e PAD foram aferidas na posição sentada, sobre o ciclo ergômetro, em diferentes momentos: repouso (pré-exercício); no 4°, 6°, 8°, 10° e 12° min de realização do exercício; no 3°, 6° e 9°min de recuperação (anexo 5, pág.109).

Na figura 9, observa-se o comportamento das PAS e PAD das mulheres ativas durante o TE-R. Durante todo o teste, o comportamento destas variáveis cardiovasculares não diferiu significativamente entre os genótipos DD, DI e II ($p > 0,05$).

Na figura 10, verifica-se o comportamento da PAS e PAD na fase de repouso, durante o exercício incremental e no momento de recuperação, das mulheres sedentárias. As variáveis não diferiram significativamente na comparação entre os genótipos DD, DI e II ($p > 0,05$).

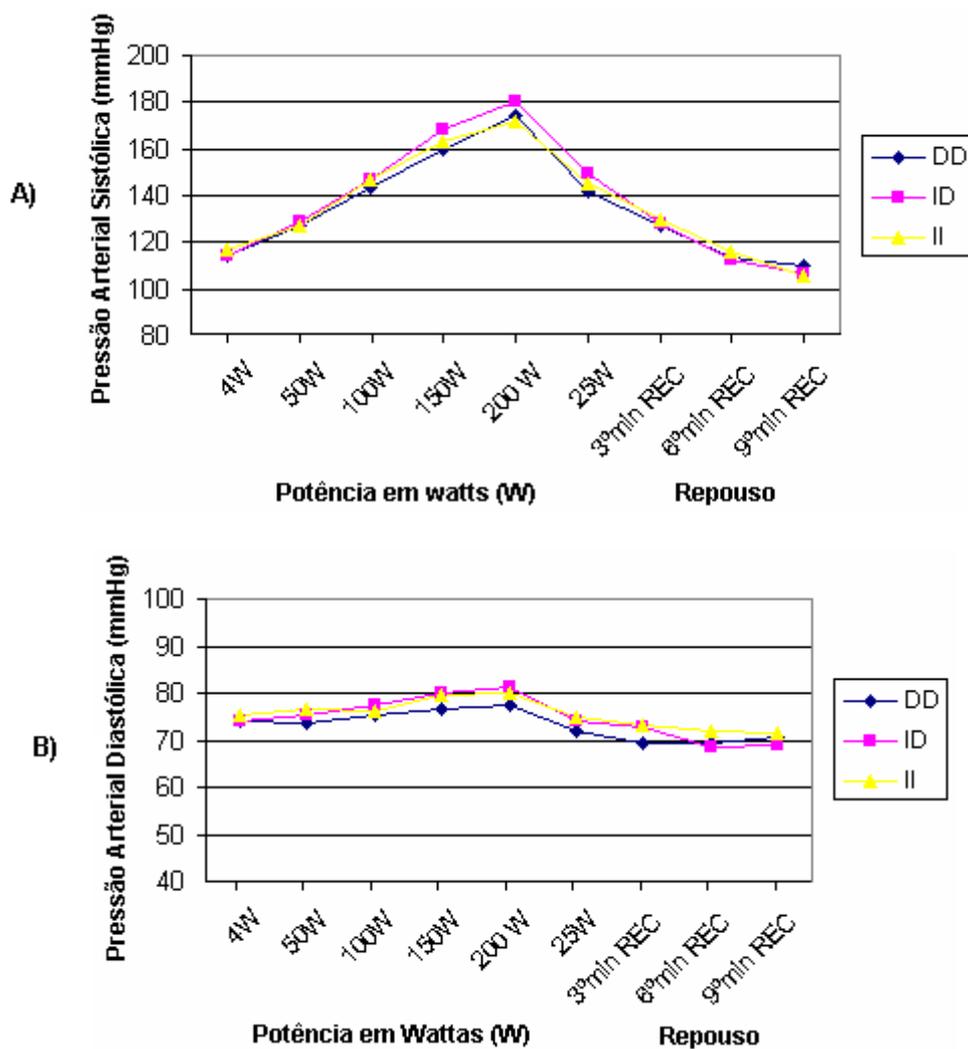


Figura 9 – Representação gráfica do comportamento da PA em relação ao incremento de potência (valores expressos em média) para os genótipos DD, DI e II nas fases de repouso, exercício e recuperação (REC), para o grupo das ativas. A) Pressão arterial sistólica; B) Pressão arterial diastólica. DD = deleção/deleção; DI = deleção/inserção; II = inserção/inserção.

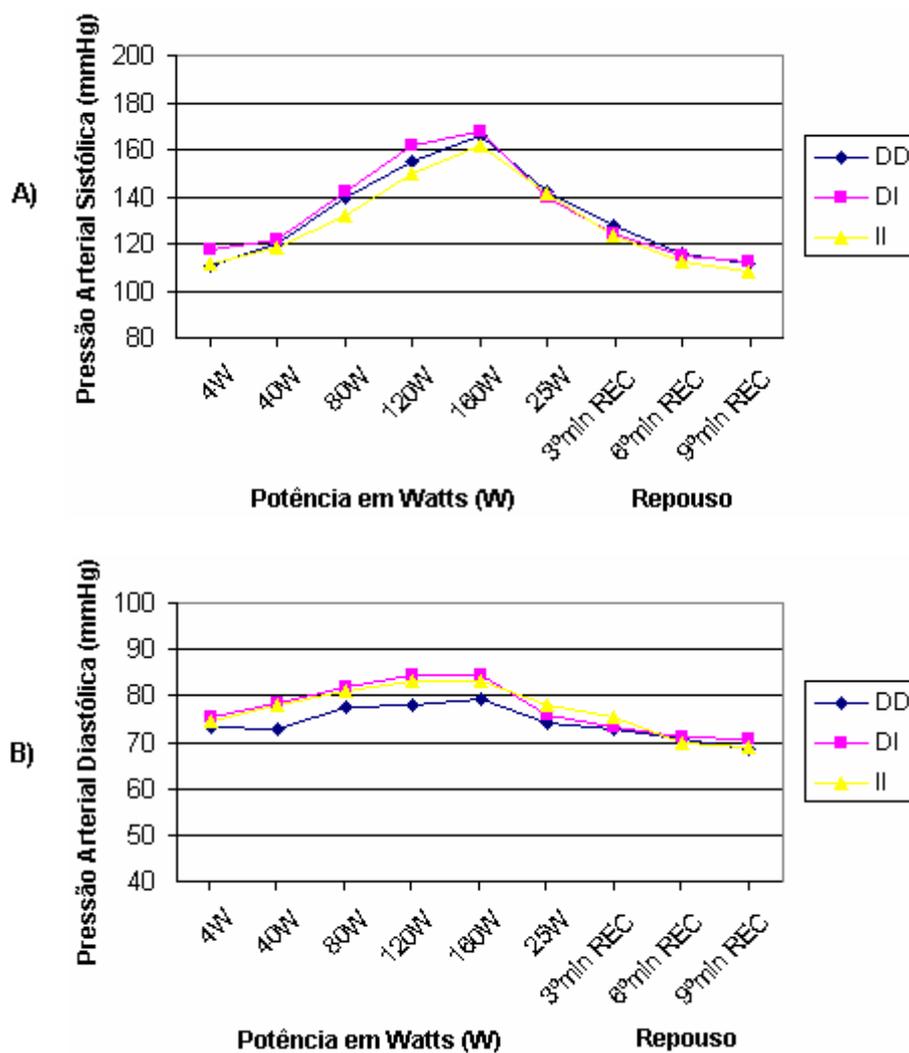


Figura 10 – Representação gráfica do comportamento da PA em relação ao incremento de potência (valores expressos em média) para os genótipos DD, DI e II nas fases de repouso, exercício e recuperação (REC), para o grupo das sedentárias. A) Pressão arterial sistólica; B) Pressão arterial diastólica. DD = deleção/deleção; DI = deleção/inserção; II = inserção/inserção.

6 DISCUSSÃO

6.1 Variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas

As voluntárias estudadas nesta investigação não apresentaram diferenças em relação à faixa etária, característica antropométrica, PAS e PAD de repouso. Por outro lado, a FC de repouso das mulheres ativas mostrou-se mais baixa que das sedentárias (tabela 1).

O comportamento da PA em repouso, de ambos os grupos estudados, mostraram estar dentro dos padrões esperados (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2007). Os valores das variáveis PAS e PAD de repouso observados neste estudo estão de acordo com o trabalho de RANKINEN et al. (2000a) que também demonstram que o treinamento físico aeróbio regular não foi capaz de alterar a PA de repouso em homens e mulheres normotensos. Frente aos inúmeros benefícios cardíacos causados pelo exercício aeróbio, tem se recomendado sua prática tanto para indivíduos saudáveis quanto para portadores de alguma patologia ligada ao sistema cardiovascular (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2007). Recomenda-se exercícios como caminhada, corrida, ciclismo, dança e/ou natação, de intensidade moderada, de três a seis vezes por semana, em sessões de 30 a 60 minutos de duração, realizados com FC entre 60% e 80% da máxima (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2007).

A prática regular de exercício aeróbio de moderada intensidade e longa duração é uma importante conduta não-medicamentosa para o controle da PA em hipertensos, tendo em vista a significativa queda prolongada da pressão pós-esforço (FORJAZ et al., 1998; LIZARDO et al., 2007). Mecanismos vasodilatadores como, a formação e excreção de metabólitos, liberação de

calor (WILMORE; COSTILL, 2001), secreção de fatores humorais (MICHEL; SCHWARZ; BIEGER, 1985) e secreção de opióides endógenos (THÓREN et al., 1990) podem ser estimulados pela longa duração do exercício. Além do mais, os elevados níveis de noradrenalina e adrenalina atingidos durante exercícios mais prolongados (MICHEL; SCHWARZ; BIEGER, 1985) podem ampliar as alterações dos controles cardioplumonar e barorreflexo (CLÉROUX et al., 1992).

Os valores da FC média de repouso (na posição supino) encontrada no grupo sedentário de 74 bpm e de 63 bpm no grupo das ativas (tabela 1) está de acordo com o padrão de normalidade (WILMORE; COSTILL, 2001). Os valores mais baixos da FC das ativas em comparação às sedentárias já eram esperados. Tem se discutido que a melhora da capacidade física pode exercer significativas alterações nos mecanismos neurais de controle autonômico cardíaco (MENEZES et al., 2009). O treinamento aeróbico contribui para a redução da FC em repouso e durante o exercício realizado em esforço submáximo. Tais efeitos parecem ser devidos ao aumento da atividade parassimpática, diminuição da hiperatividade simpática, melhora da função sistólica ou mudança no marca-passo cardíaco (Diretriz de Reabilitação Cardíaca, 2005). Sugere-se ainda que a bradicardia induzida pelo treinamento físico possa estar relacionada a adaptações intrínsecas cardíacas no nodo sinusal (MENEZES et al., 2009).

É conhecido que existe uma significativa correlação entre os valores de $\dot{V}CO_2$ pico e $\dot{V}O_2$ pico, potência pico, VE pico, FC pico, PAS e PAD pico. Dessa forma, não somente os valores de VO_{2max} são importantes, mas todas as variáveis ergoespirométricas analisadas neste estudo.

Na atual investigação, observam-se valores superiores de $\dot{V}O_2$, potência, $\dot{V}CO_2$ e VE para as ativas em relação ao grupo das sedentárias ($p < 0,05$) (tabela 3). Outros trabalhos (McDONOUGH; KUSUMI; BRUCE, 1970; RANKINEN et al., 2000, 2000a; SABIA; SANTOS; RIBEIRO, 2004; ALVES et al., 2009; ANDERSEN et al., 2010) demonstram que indivíduos fisicamente ativos, praticantes de exercício físico aeróbio de longa duração e moderada intensidade ou praticantes de exercício intermitente (comparados a sedentários), apresentam maior capacidade de $\dot{V}O_2$ e maior resistência ou potência muscular, variáveis essas importantes para a prevenção primária de doenças do sistema cardiorrespiratório e muscular.

Durante o esforço físico de moderada intensidade e longa duração, o coração e o pulmão aumentam seus trabalhos sincronizados para atender as demandas energéticas aumentadas pelo estresse fisiológico do exercício (WILMORE; COSTILL, 2001). O nível de expansibilidade torácica também acaba sofrendo aumento durante o esforço (PAULIN; BRUNETTO; CARVALHO, 2003). Por consequência, indivíduos fisicamente ativos podem apresentar a VE potencializada e melhorada, fato este observado na atual investigação. No estudo de Paulin; Brunetto; Carvalho (2003) mostrou-se que exercícios voltados à melhora da mobilidade da caixa torácica elevam o grau de expansibilidade torácica, a capacidade submáxima de exercício, a qualidade de vida, bem como reduzem a dispnéia em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica grave e moderada. A maior mobilidade torácica constatada neste estudo foi mais acentuada na região torácica inferior, sugerindo melhora da excursão diafragmática.

Em relação à FC pico, os valores obtidos no presente trabalho foram similares entre os dois grupos (tabela 3), apesar da carga de trabalho imposta, no pico do esforço físico, ter sido maior para as ativas quando comparada com a das sedentárias. Esta resposta é representada pelo fato das voluntárias ativas terem capacidade de suportar mais estresse físico. Por outro lado, o fato das jovens fisicamente ativas possuírem um baixo nível de treinabilidade, quando comparadas as atletas experientes em modalidades de alta resistência os quais apresentam grandes adaptações e diferentes características cardíacas (GHORAYEB et al., 2005; AZEVEDO et al., 2007), pode ter contribuído para tal similaridade na resposta da FC. Supõe-se que, se as mulheres ativas fossem atletas de alto rendimento especialistas em atividades de grande resistência os valores da FC poderiam atingir níveis mais elevados.

As II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico (2002), referem como critério de interrupção do teste a elevação da PAS até 260 mmHg e da PAD até 120 mmHg. Os valores medianos atingidos no pico do exercício físico, para o grupo das sedentárias foram de 165,1 e 76,4 mmHg, e nas ativas foram 175,2 e 81,2 mmHg para PAS e PAD, respectivamente (tabela 3).

O comportamento da resposta da PA frente ao exercício físico, de ambos os grupos estudados, mostraram estar dentro dos padrões esperados. As ativas apresentaram valores de PAS e PAD sem diferenças significantes comparado às sedentárias (tabela 3). Supõe-se que as sedentárias apresentaram uma maior sobrecarga do sistema cardiovascular em relação ao nível de potência atingida no pico do exercício físico. Além disso, vale ressaltar que as ativas apresentam um desempenho cardiorrespiratório e hemodinâmico

maior durante o esforço físico submáximo se comparado às sedentárias, contribuindo para um aumento fisiológico da PAS (II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico, 2002).

Simões et al. (2007) estudaram a influência de um programa de treinamento aeróbio de hidroginástica sobre variáveis hemodinâmicas de mulheres hipertensas com idade média de 57 anos. O treinamento, de leve a moderada intensidade e alto volume, foi desenvolvido durante cerca de oito semanas. Após o período de treinamento aeróbio notou-se um aumento significativo do $\dot{V}O_{2\max}$ e redução da PAD e FC no esforço físico. A função diastólica global pode se modificar em virtude do treinamento físico e de acordo com Andersen 2010, isto está relacionado com modificações nas variáveis potência e FC.

As mulheres ativas do atual trabalho apresentaram maior capacidade de suportar carga de trabalho que as sedentárias (tabela 3). Vale ressaltar que o coração de praticantes regulares de atividade física aeróbia e/ou intermitente pode sofrer adaptações positivas para um melhor desempenho cardiorrespiratório, como aumento: de 11 a 13% do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo, do diâmetro ventricular direito e do desempenho diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (ANDERSEN et al., 2010). A HVE representa um dos principais mecanismos de adaptação do músculo cardíaco a sobrecarga de estresse imposta pelo treinamento físico envolvendo exercícios dinâmicos. Atividades predominantemente aeróbias podem aumentar o diâmetro e espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo, do septo interventricular, massa do ventrículo esquerdo e diâmetro do átrio esquerdo

(GHORAYEB et al., 2005). Supõe-se que as mulheres fisicamente ativas do atual trabalho, comparadas às sedentárias, apresentavam certo grau de HVE, tendo dessa forma maior capacidade cardiorrespiratória para suportar o estresse fisiológico causado durante o TE-R, embora a análise da variável HVE não tenha sido realizada.

Está bem estabelecido na literatura científica que o treinamento físico regular de moderada intensidade e longa duração contribui para a melhora da capacidade aeróbia (RANKINEN et al., 2000; RANKINEN et al., 2000a; LEITE, 2008; ALVES et al., 2009). O treinamento aeróbio promove significativo aumento da atividade de enzimas oxidativas musculares, aumento do tamanho de mitocôndrias, da vascularização e $\dot{V}O_{2\max}$ (JONES; CARTER, 2000; BUCCI, 2005). O exercício eleva o número de capilares por fibra e por determinada área transversa do músculo esquelético e, conseqüentemente, eleva as trocas gasosas e a utilização de substratos pelo tecido muscular (McCALL et al., 1996). Também é conhecido que a atividade física é capaz de gerar um aumento na diferença arteriovenosa sistêmica e na oferta de oxigênio ao miocárdio, além de regular o perfil lipídico e melhorar a função ventricular. Dessa forma, o treinamento aeróbio mostra-se como um importante fator para diminuir os índices de morbimortalidade cardiovascular. (BLAIR et al., 1989; CARTER; BANISTER; BLABER, 2003; GUEDES; GONÇALVES, 2007).

Em conjunto, os dados analisados na presente pesquisa confirmam os benefícios da prática regular de exercício físico aeróbio nos sistemas cardiorrespiratório e muscular. Dessa forma, o exercício aeróbio promove adaptações positivas ao organismo, como: melhora da VE, aumento da

capacidade funcional aeróbia, redução da FC de repouso, aumento da variabilidade da FC e aumento de resistência à fadiga muscular (JONES, 2000; SONNA et al., 2001; NAKAMURA et al., 2005; ALVES et al., 2009)

6.2 Variáveis cardiorrespiratórias e o polimorfismo *ACE* indel

Como observado no presente estudo, composto por jovens brasileiras caucasianas, não houve diferenças estatisticamente significantes nas variáveis FC pico, potência pico, $\dot{V}CO_2$ pico, VE pico, RER pico, $\dot{V}O_2$ pico, PAS e PAD pico em relação aos genótipos DD, DI e II (tabela 5), sugerindo que o polimorfismo *ACE* indel não influenciou na capacidade funcional aeróbia, observado principalmente a partir da VE, de mulheres ativas e/ou sedentárias durante o esforço físico.

Frente o resultado dos valores da potência, $\dot{V}O_2$ e RER (variável a qual fornece o índice do metabolismo de carboidratos e lipídios), sugere-se que a eficiência do metabolismo muscular e metabolismo de carboidratos, no pico do exercício, foi similar entre os diferentes genótipos (tabela 5).

Com relação à capacidade funcional aeróbia, os dados da atual pesquisa corroboram com outros estudos (RANKINEN et al., 2000, 2000b; ROLTSCH et al., 2005; DAY et al., 2007; LEITE, 2008; ALVES et al., 2009).

Alguns trabalhos científicos, realizados com caucasianos jovens, saudáveis, não-atletas e com nível baixo ou intermediário de capacidade funcional aeróbia, vêm demonstrando não haver relação do polimorfismo em questão com o fenótipo de aptidão cardiorrespiratória (RANKINEN et al. 2000; ROLTSCH et al., 2005; DAY et al., 2007).

Em uma pesquisa, Day et al. (2007) avaliaram um grupo de jovens caucasianas sedentárias, em um teste submáximo no cicloergômetro, e não identificaram correlações estatisticamente significativas entre o polimorfismo *ACE* indel e as variáveis $\dot{V}O_{2_{max}}$ e eficiência mecânica de contração muscular durante o esforço físico. Em adição, as concentrações plasmáticas da ECA, também foram avaliadas, indicando da mesma forma não haver relação entre a enzima e a capacidade funcional aeróbia ou entre a enzima e a eficiência mecânica.

Por outro lado, os dados da atual investigação são discordantes do estudo promovido por Hagberg et al. (1998), os quais utilizaram um cálculo indireto de $\dot{V}O_2$ a partir da $a-vD_{O_2}$ para avaliação de mulheres (sedentárias, fisicamente ativas e atletas) na pós-menopausa. Observou que as portadoras do genótipo II apresentaram maiores valores de $a-vD_{O_2}$ se comparado ao genótipo ID e DD, sugerindo um maior tônus vascular periférico com aumento da perfusão capilar nas portadoras do genótipo II. Contudo, não observaram diferenças nas variáveis VS e DC. Assim, a hipótese dos autores de que os genótipos do polimorfismo poderiam afetar o $\dot{V}O_{2_{max}}$ e que isto poderia afetar o VS e DC máximo foi rejeitada. Pois a diferença nos valores de $\dot{V}O_{2_{max}}$, é resultado de modificações genótipo-dependentes observada na variável $a-vD_{O_2}$ máxima e não nas variáveis VS e DC. anos

Os resultados anteriores (HAGBERG et al., 1998) se confirmaram na investigação promovida por Hagberg et al. (2002), os quais estudaram a relação do polimorfismo *ACE* indel com o exercício hemodinâmico submáximo em mulheres no período de pós-menopausa, subdivididas em grupos de

sedentárias, fisicamente ativas e atletas experientes em modalidades de alta resistência. Como resultado das avaliações, as mulheres com genótipo II apresentaram o $\dot{V}O_{2\max}$ superior as portadoras do genótipo DD.

Hagberg et al. (2002) sugeriram que as diferenças observadas na potência aeróbia entre as portadoras de diferentes genótipos poderiam estar relacionadas com as variações na a-vDo₂ e FC. Portadoras do genótipo II apresentariam uma maior diferença a-vDo₂ em decorrência do fluxo vascular periférico aumentado, elevada perfusão capilar e trânsito superior de células vermelhas, quando comparadas aos outros genótipos.

Ressalta-se que indivíduos com altas concentrações de ECA circulante podem exibir maiores respostas aos estímulos hipertróficos do treinamento físico, resultando em HVE. De acordo com Alves (2007), o exercício físico poderia funcionar como um grande estímulo para uma ativação do SRA na expressão de hipertrofia dos ventrículos do coração. E portadores do alelo D, por apresentarem maiores produções de ANG II, poderiam ter maior predisposição à hipertrofia ventricular que portadores do alelo I. Folland et al (2000) observaram em seu estudo maior força nos músculos cardíacos e esqueléticos em resposta ao programa de treino de resistência em portadores do alelo DD quando comparados com homozigotos II. Tal mecanismo pode ter influenciado no aumento do $\dot{V}O_2$ e DC.

Em um trabalho com policiais homens, jovens e saudáveis, Alves et al. (2009) investigaram a influência do polimorfismo na hipertrofia cardíaca e no ganho de capacidade funcional promovido pelo treinamento físico aeróbio. Após as avaliações de ecocardiografia e de ergoespirometria, os autores não

constataram influência do polimorfismo no grau de hipertrofia ventricular, nem no ganho de capacidade funcional provocado pelo treinamento. Contudo, ressalta-se que a duração de 17 semanas do treinamento físico poderia ter sido insuficiente em promover aumento mais efetivo no $\dot{V}O_{2\text{pico}}$, o que poderia estratificar melhor as diferenças entre os genótipos do gene *ACE*.

Com respeito ao nível de atividade física, Hagberg et al. (2002) sugere que o nível de atividade habitual de um indivíduo parece ser um fator importante quando se busca uma melhor compreensão das respostas hemodinâmicas ao exercício submáximo em função dos genótipos do polimorfismo *ACE* *indel*. O grupo de mulheres ativas do presente estudo, mesmo sendo classificadas como fisicamente ativas, não era composto por atletas de elite com experiência em modalidades de alta resistência. Possivelmente o nível de treinabilidade do grupo das ativas da atual investigação não foi suficiente para promover grandes adaptações cardíacas. Sendo assim, não foi possível observar uma relação significativa entre o polimorfismo e a capacidade funcional aeróbia.

Em relação aos parâmetros PAS e PAD, alguns trabalhos demonstram haver uma associação entre tais variáveis, problemas cardíacos e o polimorfismo *ACE* *indel* (TURNER; BOERWINKLE; SING, 1999; KURLAND et al., 2001; ZHANG et al., 2002). Nos resultados obtidos por Zhang et al. (2002) constatou-se que após um longo período de treinamento aeróbio a PAS e PAD reduziram significativamente em pacientes (com disfunções cardíacas) portadores do genótipo II e DI. Porém, a mesma resposta cardíaca não foi constatada nos sujeitos com genótipo DD. Isto demonstra que este

polimorfismo pode ser um importante marcador da resposta da PA diante de um programa de exercício físico.

Por outro lado, em pesquisa realizada com indivíduos saudáveis tal associação não foi observada (ROLTSCH et al., 2005). Roltsch et al. (2005) observaram o comportamento das variáveis $\dot{V}O_2$, FC, PAS e PAD durante um teste de esforço submáximo e máximo em sedentárias e ativas experientes em exercício de alta resistência. Como resultado, as avaliações demonstraram não haver associação genética com as variáveis hemodinâmicas tanto no esforço submáximo quanto no máximo. A associação entre a PAS e PAD (durante o exercício submáximo e máximo) e genótipos da *ACE* aproximou-se, todavia não atingiu valores significativos ($p = 0,08$). Da mesma forma, na atual investigação o comportamento da PAS e PAD não diferiu entre os diferentes genótipos no grupo ativo (figura 9) e sedentário (figura 10), na condição de repouso e no exercício.

Diferentemente do estudo descrito acima, no estudo de Freitas et al. (2007), realizado com amazonenses normotensos e hipertensos, após avaliação da PA em repouso observou-se uma significativa variação de 7,8 mmHg na PAS em indivíduos com o alelo D. Segundo estes autores, o resultado obtido, em parte, seria determinada por uma predisposição genética e que o alelo D do polimorfismo *ACE* indel teria uma importante participação nessa variação de pressão. Uma informação relevante é que o perfil de etnia observado na população amazônica é bem diversificado, sendo que existe um grande número de indivíduos mestiços ou índios e poucos negróides ou caucasóides. Além do fator diversidade étnica, o hábito alimentar também pode ter influenciado nos resultados da associação do polimorfismo em questão.

É conhecido na literatura científica que determinados fatores contribuem para a alteração da PA. Dentre tais fatores podemos citar: idade, sexo, concentração de ECA circulante (LANDAZURI; GRANOBLES; LOANGO, 2008), nível de excreção urinária de sódio (MOLINA et al., 2003; BROWN et al., 2003), ingestão de sal (MOLINA et al., 2003), sedentarismo (BROWN et al., 2003), nível socioeconômico (MOLINA et al., 2003), perfil lipídico, descendência de familiares hipertensos (ELIAS et al. 2004), peso e estado geral de saúde. No presente estudo, observamos uma significativa homogeneidade da população saudável estudada em relação aos parâmetros idade, característica antropométrica (tabela 1), perfil lipídico (tabela 2) e com pouca diferença quanto ao nível de aptidão física (tabela 3). Acredita-se que, por um lado, tais fatores possam ter contribuído para uma menor variação nos valores de PA, embora outros parâmetros não tenham sido avaliados, como ingestão de sal, excreção urinária de sódio e concentração de ECA circulante.

Na investigação de Landazuri; Granobles; Loango (2008) observou-se uma relação inversa entre a PA e a ECA circulante em crianças e adolescentes saudáveis do sexo feminino, apresentando uma queda na PAS e PAD quando as concentrações de ECA estavam altas. Este efeito não esperado, segundo Landazuri; Granobles; Loango (2008) poderia ser explicado pelos hormônios femininos. É possível que o estrogênio ajude a proteger o sistema cardiovascular feminino do desenvolvimento de pressão alta mesmo diante de concentrações séricas elevadas da ECA. Seguindo essa linha de pensamento, portadores do genótipo DD, sendo do sexo feminino, jovens e saudáveis, possuiriam um comportamento da PA de repouso e/ou de pico (no esforço

físico) similar às portadoras dos genótipos DI e II, fato este constatado na atual pesquisa.

6.3. Perspectivas futuras

A atual pesquisa demonstrou não haver influência de um único polimorfismo sobre o fenótipo do desempenho cardiorrespiratório. Isso leva a discussão sobre a análise da interação entre dois ou mais polimorfismos sobre determinados fenótipos. Ainda são poucos os trabalhos que investigaram a influência de dois ou mais polimorfismos de genes do SRA (ou de outros genes) sobre as variáveis hemodinâmicas e o desempenho humano (GAYAGAY et al., 1998; COELHO et al., 2006; AHMETOV et al., 2008; ALVES et al., 2009). Isso quando comparados a várias pesquisas que se preocuparam em estudar a influência de um único polimorfismo sobre o desempenho físico (RANKINEN et al., 2000, 2000b; NAZAROV et al., 2001; SONNA et al., 2001; HAGBERG et al., 2002; WOODS et al., 2002; COLLINS et al., 2004; WOODS et al., 2004; ROLTSCH et al., 2005; ASHLEY et al., 2006; CERIT et al., 2006; AMIR et al., 2007; CAM et al., 2007; DAY et al., 2007; VOROSHIN; ASTRATENKOVA, 2008; LEITE, 2008; BUCK et al., 2009; COSTA et al., 2009).

Sabe-se que uma série de enzimas atua sincronicamente com o SRA para formar peptídeos vasoconstrictores e vasodilatadores (BOUCHER et al., 1974; ARAKAWA et al., 1976; ARAKAWA; MARUTA, 1980; TONNESEN et al., 1982; WINTROUB et al., 1984). Dentre estas enzimas, a ECA2 tem um grande destaque devido a sua importante atuação na degradação da ANG II, formação da ANG 1-7 e estimulação da produção de bradicinina, funções essas contrárias a ECA.

Burrell et al. (2005) estudaram a expressão do gene da ECA2 (*ACE2*) após o infarto do miocárdio, em ratos, bem como nos corações humanos com disfunção. Como resultado, constatou-se um aumento da expressão do gene *ACE2* após o infarto. Dessa maneira, os pesquisadores sugeriram que este gene desempenhou um papel importante na modulação do SRA, na geração e na degradação dos peptídeos de ANG II, após a lesão cardíaca.

No estudo de Lieb et al. (2006) foi avaliado se alguns polimorfismos, localizados no gene *ACE2*, estariam relacionados com os parâmetros determinados pela ecocardiografia de massa ventricular esquerda, sua estrutura ou função na população em geral. Os polimorfismos analisados foram: rs2285666, no íntron 3, rs4646156 no íntron 8, rs879922 no íntron 11, rs4240157 no íntron 14 e rs233575 no íntron 16. Os autores puderam constatar uma significativa interação entre quatro destes polimorfismos (rs2285666, rs4646156, rs879922 e rs4240157), evidenciando que tais variantes do gene *ACE2* podem estar envolvidas na modulação da massa do ventrículo esquerdo em indivíduos do sexo masculino. No entanto, a influência destes polimorfismos sobre os níveis de pressão sanguínea e sobre a função diastólica ou sistólica ventricular esquerda não puderam ser constatadas.

Em adição, outros polimorfismos associados ao SRA vêm sendo estudados, como o M235T do angiotensinogênio e o A1166C do gene do receptor de ANG AT1. Segundo Diet et al. (2001) e Alves et al. (2009), o polimorfismo M235T pode ser um importante componente genético modulador da hipertrofia cardíaca induzida pelo treinamento físico aeróbio. Diet et al. (2001), por meio da análise dos polimorfismos *ACE* indel, M235T do angiotensinogênio e A1166C do gene do receptor de ANG AT1, demonstraram

que o grau de hipertrofia cardíaca causada pelo treinamento aeróbio estava associado somente à presença combinada dos genótipos DD e TT (do polimorfismo M235T do angiotensinogênio), o que não foi observado quando os polimorfismos foram avaliados individualmente.

É possível que algumas associações relatadas entre o desempenho físico e do polimorfismo *ACE* indel poderia ser devido ao desequilíbrio de ligação com outro gene ou genes em estreita proximidade com o *locus* do gene *ACE* e não para o gene *ACE*, por si só. Um candidato em potencial é o gene do hormônio do crescimento humano, que está localizado nas proximidades do gene *ACE*, com uma ligação estreita e uma falta de recombinação com o *locus* de tal gene (JEUNEMAITRE et al., 1992).

Desta forma, existe a necessidade de maior esclarecimento sobre a complexa interação entre genes e fenótipos de desempenho físico relacionado com a capacidade aeróbia. Assim, mais estudos focando a associação de diferentes polimorfismos, bem como a associação entre si são necessários para melhor compreender a influência de fatores genéticos com a capacidade aeróbia.

7. CONCLUSÕES

A partir dos resultados do presente estudo podemos concluir que:

- A prática do exercício físico regular melhora a capacidade aeróbia em mulheres jovens;
- O polimorfismo *ACE* indel não influencia a capacidade aeróbia e metabólica de mulheres ativas;
- O polimorfismo *ACE* indel não influencia a capacidade aeróbia e metabólica de mulheres sedentárias.

8. REFERÊNCIAS*

ALCARAZ, P.E.; SÁNCHEZ-LORENTE, J.; BLAZEVIČH, A.J. Physical performance and cardiovascular responses to an acute bout of heavy resistance circuit training versus traditional strength training. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v.22, n.3, p.667-671, mai.2008.

ALVARES, T. S.; MEIRELLES, C. M. Efeitos da suplementação de β hidroxi- β -metilbutirato sobre a força e a hipertrofia. **Revista de Nutrição**, Campinas, v.21, n.1, p. 49 - 61, jan./fev.2008.

ALVES, G.B. **Influência do Polimorfismo do Gene da ECA e do Angiotensinogênio na Hipertrofia Miocárdica e Melhora da Capacidade Funcional Provocados pelo Treinamento Físico**. 2007. 113f. Tese (Doutorado em Medicina) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

ALVES, G.B. et al. Influence of angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme polymorphisms on cardiac hypertrophy and improvement on maximal aerobic capacity caused by exercise training. **European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation**, v.16, n.4, p. 487 - 92, aug.2009.

American Heart Association. **Exercise testing and training of apparently health individuals**. A handbook for physicians. Dallas: American Heart Association, 1972.

AMIR, O. et al. The *ACE* deletion allele is associated with Israeli elite endurance athletes. **Experimental Physiology**, v.92, n.5, p.881–886, set.2007.

**De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS E TÉCNICAS. Norma NBR 14724/2002.*

ANDERSEN, L.J. et al. Improvement of systolic and diastolic heart function after physical training in sedentary women. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, p.1-8, fev.2010.

ARAÚJO, C.G.S. Fisiologia do exercício físico e hipertensão arterial. Uma breve introdução. **Revista Hipertensão**, v.4, n.3, mar.2001.

ARAKAWA, K. et al. A pressor formation by trypsin from renin-denatured human plasma protein. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.42, n.3, p. 599-602, mar.1976.

ARAKAWA, K.; MARUTA, H. Ability of Kallikrein to generate angiotensin II-like pressor substance and a proposed kinin-angiotensin enzyme system. **Nature**, v.288, n., p. 705-706, dec.1980.

ASHLEY, E.A. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Genotype Predicts Cardiac and Autonomic Responses to Prolonged Exercise. **Journal of the American College of Cardiology**, v.48, n.3, p.523-531, aug.2006.

AZEVEDO, L.F. et al. Características cardíacas e metabólicas de corredores de longa distância do ambulatório de cardiologia do esporte e exercício, de um hospital terciário. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.88, n.1, p. 17-25, jan.2007.

BAHI, L. et al. Does ACE inhibition enhance endurance performance and muscle energy metabolism in rats?. **Journal of Applied Physiology**, v.96, p. 59-64, jan.2004.

BLAIR, S.N. et al. Physical fitness and all cause mortality: a prospective study of healthy man and women. **Journal of the American Medical Association**. v.262, n.17, p. 2395-2401, nov.1989.

BOUCHARD, C. et al. Familial aggregation of VO₂max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. **Journal of Applied Physiology**, v.87, n.3, p. 1003-1008, set.1999.

BOUCHER, R.; ASSELIN, J.; GENEST, J. A new enzyme leading to the direct formation of angiotensin II. **Circulation Research**, v. 34, n.1, p. 203-212, 1974.

BRAY, M. S. et al. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. v.41, n.1, p. 34-72, 2009.

BROWN, N.J. et al. ACE Insertion/ Deletion Genotype Affects Bradykinin Metabolism. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v.32, n.3, p. 373-377, set.1998.

BROWN, M.D. et al. P-109: ACE gene polymorphism is associated with exercise training-induced changes in Na⁺ excretion in african american hypertensives. **American Journal of Hypertension**, v.16, n.5, 78A–79A, mar.2003.

BRUM, P.C. et al. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. **Revista Paulista de Educação Física**, São Paulo, v.18, n.1, p.21-31, ago.2004.

BUCK, P.C. et al. Association of angiotensin-converting enzyme activity and polymorphism with echocardiographic measures in familial and nonfamilial hypertrophic cardiomyopathy. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.42, n., pg. 717-721, ago.2009.

BUCCI, M. et al. Efeitos do treinamento concomitante hipertrofia e endurance no músculo esquelético. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v.13, n.1, p. 17-28, abr.2005.

BURLESON, M.A. et al. Effect of weight training exercise and treadmill exercise on post-exercise oxygen consumption. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. v.30, n.4, p.518-522, abr.1998.

BURRELL, L.M. et al. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. **European Society of Cardiology**. v.26, p.369–375, fev.2005.

BUTLER, R. et al. DD Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism is Associated with Endothelial Dysfunction in Normal Humans. **Hypertension**, v.33, n.5, p. 1164-1168, mai.1999.

CAM, S. et al. ACE I/D gene polymorphism and aerobic endurance development in response to training in a non-elite female cohort. **Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**, v.47, n.2, p.234-238, jun.2007.

CAMBIEN, F. et al. Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the nancy study. **American Journal of Human Genetics**, v.43, n.5, p. 774-780, nov.1988.

CAMBIEN, F. et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. **Nature**. v.359, n. 6396, p. 641- 644, out.1992.

CAMBIEN, F. et al. Plasma level and gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme in relation to myocardial infarction. **Circulation**. v.90, n.2, p. 669-676, aug.1994.

CARTER, J.B.; BANISTER, E.W.; BLABER, A.P. The effect of age and gender on heart rate variability after endurance training. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.35, n.8, p. 1333-1340, aug.2003.

CLÉROUX, J. et al. Baroreflex regulation of forearm vascular resistance after exercise in hypertensive and normotensive humans. **American Journal of Physiology**, v.263, n.5 (Pt 2), H1523-1531, nov.1992.

COATES, D. The angiotensin converting enzyme (ACE). **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v.35, n.6, p. 769-773, nov.2003.

COELHO, C. et al. Polimorfismos Genéticos da Enzima Conversora da Angiotensina-I (ECA), Haptoglobina (HP) e Angiotensinogénio (AGT) e Parâmetros de Sobrecarga Oxidante, em Adolescentes de 12-15 Anos de Idade. **Revista Portuguesa de Cardiologia**. v.25, n.7-8, p. 677-690, jul./ago.2006.

COLLINS, M. et al. The ACE Gene and Endurance Performance during the South African Ironman Triathlons. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.36, n.8, p. 1314-1320, ago.2004.

COSTA, A.M. et al. Angiotensin-converting enzyme genotype affects skeletal muscle strength in elite athletes. **Journal of Sports Science and Medicine**, v.8, p. 410-418, set.2009.

CRACKWER, M.A. et al. Angiotensin converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. **Nature**, v.417, n.6891, p. 822-828, jun.2002.

DANSER, A.H. et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart: effect of the deletion/insertion polymorphism. **Circulation**, v.92, n.6, p. 1387-1388, set.1995.

DAY, S.H. et al. No correlation between circulating ACE activity and VO₂max or mechanical efficiency in women. **European Journal of Applied Physiology**, v.99, n.1, p.11-18, set.2007.

DIAS, R. G. et al. Polimorfismos genéticos determinantes da performance física em atletas de elite. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, v.13, n.3, p. 209-216, mai./jun.2007.

DIET, F. et al. ACE and angiotensinogen gene genotypes and left ventricular mass in athletes. **European Journal of Clinical Investigation**, v.31, n.10, p.836-842, out.2001.

Diretriz de Reabilitação Cardíaca. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, v.84, n.5, p., mai.2005.

DONOGHUE, M. et al. A Novel Angiotensin-Converting Enzyme–Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. **Circulation Research**, v.87, n.5, p. E1-E9, set.2000.

DOSTAL, D.E. et al. Intracardiac detection of angiotensinogen and renin: a localized renin-angiotensin system in neonatal rat heart. **American Journal of Physiology**, v.263, n. 4 Pt 1, p. C838-C850, out.1992.

DOSTAL, D.E. et al. Detection of angiotensin I and II in cultured rat cardiac myocytes and fibroblasts. **American Journal of Physiology**, v.263, n.4 Pt 1, p. C851-C863, out.1992b.

DRAGOVIC, T.; MINHALL, R.; JACKMAN, H.L.; WANG, L.X.; ERDOS, E.G. Kininase II-type enzymes: their putative role in muscle energy metabolism. **Diabetes**. v.45, suppl. 1, p. 34-37, 1996.

ELIAS, M.C. et al Comparação do Perfil Lipídico, Pressão Arterial e Aspectos Nutricionais em Adolescentes, Filhos de Hipertensos e de Normotensos. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.82, n.2, p.139-142, fev.2004.

FARINATTI, P.T.V. et al. Programa domiciliar de exercícios: efeitos de curto prazo sobre a aptidão física e pressão arterial de indivíduos hipertensos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v.84, n.6, p. 473-479, jun.2005.

FEITOSA, G. S.; CARVALHO E. N. Sistema renina-angiotensina e insuficiência cardíaca: o uso dos antagonistas do receptor da angiotensina II. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.7, n.3, p. 250-254, jul./set.2000.

FEITOSA, G. S. O comportamento do sistema renina angiotensina na insuficiência cardíaca congestiva. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.8, n.4, p. 425-430, out./dez.2001.

FLEMING, I. Signaling by the Angiotensin-Converting Enzyme. **Circulation Research**, v.98, n.7, p. 887-896, abr.2006.

FERREIRA, J.C.B.; EVANGELISTA, F.S.; BRUM, P.C. Influência dos polimorfismos do sistema renina-angiotensina no desempenho Esportivo. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v.15, n.2 (Supl A), p. 1-16, 2005.

FOLLAND, J. et al. Angiotensin-converting enzyme genotype affects the response of human skeletal muscle to functional overload. **Experimental Physiology**, v.85, n.5, p. 575-579, set.2000.

FORJAZ, C.L.M. et al. A Duração do Exercício Determina a Magnitude e a Duração da Hipotensão Pós-Exercício. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.70, n.2, p.99-104, 1998.

FORJAZ, C.L.M. et al. Exercício resistido para o paciente hipertenso: indicação ou contra-indicação. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.10, n.2, p.119-124, abr./jun.2003.

FRANKEN, R.A. et al. Associação do polimorfismo do gene da enzima conversora de angiotensina com dados ecocardiográficos em jovens normotensos filhos de hipertensos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.50, n.1, p. 62-67, 2004.

FRANCISHETTI, E.A.; FRANCISCHETTI, A.; ABREU, V.G. A Emergência de um Novo Modulador Cardiovascular – A 2ª enzima de conversão da Angiotensina 2 (ECA2). **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, v.18, n.1, p. 36-40, jan./mar.2005.

FREITAS, R.S.R. et al. Análise Combinada de Fatores Genéticos e Ambientais na Hipertensão Essencial em um Município da Região Amazônica. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, v.88, n.4, p. 447-451, abr.2007.

FROELICHER, V.F. et al. **Exercício e o coração**. 3ª Edição. Rio de Janeiro: Revinter, 1998.

GALLO Jr, L. et al. Control of heart rate during exercise in health and disease. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.28, n.11-12, p. 1179-1184, nov./dez.1995.

GHORAYEB, N. et al. Hipertrofia Ventricular Esquerda do Atleta. Resposta Adaptativa Fisiológica do Coração. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v.85, n.3, set.2005.

GOH, K.P. et al. The relationship between *ACE* gene ID polymorphism and aerobic capacity in Asian rugby players. **Singapore Medical Journal**, v.50, n.10, p.997-1003, out.2009.

GUEDES, D.P.; GONÇALVES, L.A.V.V. Impacto da prática habitual de atividade física no perfil lipídico de adultos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 51, n.1, p. 72-78, fev.2007.

HABOUZIT, E. et al. Decreased muscle ACE activity enhances functional response to endurance training in rats, without change in muscle oxidative capacity or contractile phenotype. **Journal of Applied Physiology**, v.107, n.1, p.346-353, jul.2009.

HAGBERG, J.M. et al. VO_{2max} is Associated with ACE Genotype in Postmenopausal Women. **Journal of Applied Physiology**, v.85, n.5, p. 1842-1846, nov.1998.

HAGBERG, J.M.; MOORE, G.E.; FERRELL, R.E. Specific Genetic Markers of Endurance Performance and VO_{2max} . **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v.29, n.1, p. 15-19, 2001.

HAGBERG, J.M. et al. ACE insertion/deletion polymorphism and submaximal exercise hemodynamics in postmenopausal women. **Journal of Applied Physiology**, v.92, n.3, p. 1083-1088, mar.2002.

HILBERT, P. et al. Chromosomal mapping of two loci associated with blood pressure regulation in hereditary hypertensive rats. **Nature**, v.353, n.6344, p. 521-529, out.1991.

HITOMI, H.; KIYOMOTO, H.; NISHIYAMA, A. Angiotensin II and oxidative stress. **Current Opinion in Cardiology**, v.22, n.4, p.311-315, 2007.

HOUSMAN, D. Molecular medicine: Human DNA polymorphism. **New England Journal of Medicine**, v.332, n. 5, p. 318-320, fev.1995.

HOWORKA, K. et al. Effects of physical training on heart rate variability in diabetics patients with various degree of cardiovascular autonomic neuropathy. **Cardiovascular Research**, v.34, n.1, p. 206-204, 1997.

HUBERT, C. et al. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene: two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated Gene. **Journal of Biological Chemistry**, v.266, n.23, p. 15377-15383, ago.1991.

HURLEY, B. F. et al. Effects of high-intensity strength training on cardiovascular function. **Medicine and science in sports and exercise**, v.16, n.5, p.483-488, out.1984.

I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.69, n.4,. p.267-291, out.1997.

II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.78, (suplemento II), p. 1-18, 2002.

III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. v.77, suplemento III, p.1-48, 2001.

IV Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 82, suplemento IV, 2004.

ICHINOSE, T.K. et al. Enhanced heat loss responses induced by short-term endurance training in exercising women. **Experimental Physiology**, v.94, n.1, p. 90-102, jan.2009.

INÁCIO, J. et al. Frequências genótípicas e alélicas do gene do polimorfismo das ECA I/D na população brasileira. **Bioscience Journal**, Uberlândia, v.20, n.1, p. 47-51, jan./abr.2004.

IRIGOYEN, M.C. et al. Exercício físico no diabetes melito associado à hipertensão arterial sistêmica. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.10, n.2, p. 109-117, 2003.

JEUNEMAITRE, X. et al. Absence of linkage between the angiotensin converting enzyme locus and human essential hypertension. **Nature Genetics**. v.1, p.72-75, abr.1992.

JONES, A.M.; CARTER, H. The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness. **Sports Medicine**, v.29, n.6, p.373-386, 2000.

JONES, A.; WOODS, D.R. Skeletal muscle RAS and exercise performance. **The International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v.35, n.6, p. 855-866, 2003.

JONES, A.; MONTGOMERY, H.E.; WOODS, D.R. Human performance: a role for the ACE genotype?. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v.30, n., p. 184-190, 2002.

JUFFER, P. et al. Genotype Distributions in Top-level Soccer Players: A Role for ACE ?. **Genetics and Molecular Biology**, v.30, n.5, p.387-392, mai.2009.

KRAEMER, W.J. et al. Physiologic responses to heavy-resistance exercise with very short rest periods. **International Journal of Sports Medicine**, v.8, n.4, p.247-252, 1987.

KURLAND, L. et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients. **Journal of Hypertension**, v.19, n.10, p.1783-1787, 2001.

LAGO, P.D.; STEIN, R.; RIBEIRO, J.P. Exercício em pacientes com insuficiência cardíaca: do dogma às evidências. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, ano XIII, n.4, p. 1-6, jan./abri.2005.

LANDAZURI, P.; GRANOBLES, C.; LOANGO, N. Diferenças entre os Sexos na Atividade da Enzima Conversora de Angiotensina e na Pressão Arterial em Crianças: Um Estudo Observacional. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. São Paulo, v.91, n.6, p.382-388, dez.2008.

LIEB, W. et al. Association of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) gene polymorphisms with parameters of left ventricular hypertrophy in men. **Journal of Molecular Medicine**, v.84, p.88–96, jan.2006.

LIN, L. et al. Angiotensin-converting Enzyme, Sleep-disordered Breathing, and Hypertension. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.170, n.12, p. 1349-1353, 2004.

LINDPAINTNER, K. et al. A Prospective evaluation of the angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. **New England Journal of Medicine**, v.332, n.11, p.706-711, 1995.

LIZARDO, J.H.F et al. Hipotensão pós-exercício: comparação entre diferentes intensidades de exercício em esteira ergométrica e cicloergômetro. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, v.9, n.2., p.115-120, 2007.

LEITE, T.K.M. **Associação entre o Polimorfismo I/D do Gene da Enzima Conversora de Angiotensina e a Potência Aeróbia em Idosas Brasileiras**. 2008. 85f. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2008.

MATSUDO, S. et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Atividade Física e Saúde**, v.6, n.2, p. 5-18, 2001.

MOLINA, M.C.B. et al. Hipertensão arterial e consumo de sal em população urbana. **Rev Saúde Pública**. São Paulo, v.37, n.6, p.743-750, dez.2003.

MONTGOMERY, H.E. et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. **Circulation**, v.96, n.3, p.741-747, 1997.

MONTGOMERY, H.E. et al. Human gene for physical performance. **Nature**, v.393, n.6683, p. 221-222, 1998.

MONTGOMERY, H.E. The Genetics of Physical Fitness. **British Journal of Sports Medicine**, v.33, n.1, p.375, 1999.

MACDOUGALL, J. D. et al. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 58, p. 785-790, 1985.

McCALL, G.E. et al. Muscle fiber hypertrophy, hyperplasia, and capillary density in college men after resistance training. **Journal of Applied Physiology**, v.81, n.5, p. 2004–2012, 1996.

McCAULEY, T. et al. Human angiotensin-converting enzyme I/D and α -actinin3 R577X genotypes and muscle functional and contractile properties. **Experimental Physiology**, v.94, n.1, p. 81–89, 2008.

McDONOUGH, J.R.; KUSUMI, F.; BRUCE, R.A. Variations in Maximal Oxygen Intake with Physical Activity in Middle-Aged Men. **Circulation**, v.41, n.5, p.743-751, mai.1970.

MENEZES, P.R. et al. Resposta Autonômica Cardíaca e Cardiorrespiratória em Atletas de Voleibol Versus Indivíduos Treinados. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, v.22, n.4, p.235-242, jul/ago.2009.

MICHEL, G.; SCHWARZ, W.; BIEGER, W.P. Exercise-induced regulation of insulin receptor affinity role of circulating metabolites. **International Journal of Sports Medicine**, v.6, p. 100-106, 1985.

MILL, J.G. et al. Ativação da Enzima Conversora de Angiotensina no Coração após Infarto do Miocárdio e suas Repercussões no Remodelamento Ventricular. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, v.69, n.2, p.101-110, aug.1997.

MYERSON, S. et al. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. **Journal of Applied Physiology**, v.87, n.4, p. 1313-1316, 1999.

NAKAMURA, F.Y. et al. Alteração do limiar de variabilidade da frequência cardíaca após treinamento aeróbio de curto prazo. **Motriz**. v.11, n.1, p. 01-09, 2005.

NAZAROV, I.B. et al. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. **European Journal of Human Genetics**, v.9, n.10; p. 797-801, 2001.

NEDER, J.A. et al. Reabilitação pulmonar: fatores relacionados ao ganho aeróbio de pacientes com DPOC. **Jornal de Pneumologia**, v.23, n.3, p.115-123, mai./jun.1997.

NETO, T.L.B.; CÉSAR, M.C.; TEBEXRENI, A.S. Fisiologia do exercício. In: GHORAYEB, N.; BARROS, T.L. (Editores). O exercício. Preparação fisiológica, avaliação médica, aspectos especiais e preventivos. São Paulo: Atheneu, 1999.

NETO, T.L.B.; TEBEXRENI, A.S.; TAMBEIRO, V.L. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, v.11, n.3, p. 695-705, 2001.

OIGMAN, W.; NEVES, M.F.T. Sistema renina-angiotensina e hipertrofia ventricular esquerda. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.7, n.3, p.261-267, jul./set.2000.

OLIVEIRA, E. M.; ALVES, G. B.; BARAUNA, V. G. Sistema Renina-Angiotensina: Interação Gene - Exercício. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.10, n.2, p. 125-129, abri./jun.2003.

PAPARINI, A. et al. ACTN3 genotyping by real-time PCR in the Italian population and athletes. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.39, n.5, p. 810-5, 2007.

PÁSSARO, L.C.; GODOY, M. Reabilitação cardiovascular na hipertensão arterial. **Revista SOCESP**, v.6, n.1, p. 45-58, 1996.

PAULIN, E.; BRUNETTO, A.F.; CARVALHO, C.R.F. Efeitos de programa de exercícios físicos direcionado ao aumento da mobilidade torácica em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.29, n.5, p.287-294, 2003.

PINHO, M.S.L. Pesquisa em Biologia Molecular: como fazer? **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v.26, n.3, p. 331-336, 2006.

RABELO, L.M. et al. Fatores de Risco para Doença Aterosclerótica em Estudantes de uma Universidade Privada em São Paulo - Brasil. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.72, n.5, p. 569-574, 1999.

RAMIREZ, A. **Aspectos históricos da pesquisa genética em atletas e a participação do Comitê Olímpico Internacional**. In: Universidade e Estudos Olímpicos: Seminários Espanã-Brasil (2006). MORAGAS, M.; DaCOSTA, L. (organizadores). Centre d'Estudis Olímpics UAB, Barcelona, p. 448-457, 2007.

RAMIREZ, A.; DaCOSTA, L.P. **Pesquisa em Genética e Esporte**. Rio de Janeiro: Shape Editora, 2006.

RANKINEN, T. et al. Angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and fitness phenotype in the HERITAGE family study. **Journal of Applied Physiology**, v.88, n.3, p. 1029–1035, 2000.

RANKINEN, T. et al. AGT M235T and ACE ID polymorphisms and exercise blood pressure in the HERITAGE Family Study. **American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology**, v.279, n.1, p.H368-H374, jul.2000a.

RANKINEN, T. et al. No association between the angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status. **Journal of Applied Physiology**, v.88, n.5, p. 1571–1575, 2000b.

RANKINEN, T. et al. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.33, n.6, p. 855-867, 2001.

RANKINEN, T. et al. The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes: The 2005 Update. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.38, n.11, p. 1863-1888, 2006.

RESENDE, M.M.; MILL, J.G. Vias Alternativas de Produção de Angiotensina II e sua Importância em Condições Fisiológicas ou Fisiopatológicas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.78, n.4, p. 425-431, 2002.

RIGAT, B. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. **Journal of Clinical Investigation**, v.86, n.4, p. 1343–1346, 1990.

ROLTSCH, M. H. et al. No Association Between ACE I/D Polymorphism and Cardiovascular Hemodynamics During Exercise in Young Women. **International Journal of Sports Medicine**, v.26, n.8, p. 638-644, 2005.

RONDON, M.U.P.B. et al. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. **Journal of the American College of Cardiology**, v.39, n.4, p. 676 – 682, 2002.

RONDO, M.U.P.B.; BRUM, P.C.. Exercício físico como tratamento não farmacológico da hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.10, n., p. 134-7, 2003.

SABIA, R.V.; SANTOS, J.E.; RIBEIRO, R.P.P. Efeito da atividade física associada à orientação alimentar em adolescentes obesos: comparação entre

o exercício aeróbio e anaeróbio. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.10, n.5, p. 349-355, 2004.

SALAZAR, L.A. et al. Optimized Procedure for DNA Isolation from Fresh and Cryopreserved Clotted Human Blood Useful in Clinical Molecular Testing. **Clinical Chemistry**, v.44, n.8, p. 1748-1750, 1998.

SANTOS, J.A.R. Estudo comparativo, fisiológico, antropométrico e motor entre futebolistas de diferente nível competitivo. **Revista Paulista de Educação Física**, v.13, n.2, p. 146-59, 1999.

SANZ, J. R. et al. Associations between cardiorespiratory responses to exercise and the C34T AMPD1 gene polymorphism in the HERITAGE Family Study. **Physiological Genomics**. v.14, n.2, p.161-166, 2003.

SAUNDERS, C.J. et al. The bradykinin beta 2 receptor (BDKRB2) and endothelial nitric oxide synthase 3 (NOS3) genes and endurance performance during ironman triathlons. **Human Molecular Genetics**, v.15, n.6, p. 979-987, 2006.

SCHECHTER, N.M. et al. Identification of a chymotrypsin-like proteinase in human mast cells. **Journal of Immunology**, v.137, n.3, p.962-970, 1986.

SCOTT, R.A. et al. No association between Angiotensin Converting Enzyme (ACE) gene variation and endurance athlete status in Kenyans. **Comparative Biochemistry Physiology Part A: Molecular and Integrative Physiology**, v.141, n.2, p.169-175, 2005.

SILVA, A.C.; TORRES, F.C. Ergoespirometria em atletas paraolímpicos brasileiros. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.8, n.3, p. 107-116, 2002.

SIMÕES, R. A. et al. Effects of hidrogymnastic training on cardiorrespiratory capacity and on hemodynamics variables of hypertension women. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v.12, n.1, p. 34-44, 2007.

SONNA, L. A. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Genotype and Physical Performance During us Army Basic Training. **Journal of Applied Physiology**, v.91, n.3, p. 1355-1363, 2001.

STRAZZULLO, P. et al. Genetic Variation in the Renin–Angiotensin System and Abdominal Adiposity in Men: The Olivetti Prospective Heart Study. **Annals of Internal Medicine**, v.138, n.1, p. 17-23, 2003.

TAYLOR, R.R. et al. Elite athletes and the gene for angiotensin-converting enzyme. **Journal of Applied Physiology**, v.87, n.3, p. 1035–1037, 1999.

TOBINA, T. et al. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and exercise trainability in elderly women: An electrocardiological approach. **Journal of Sports Science and Medicine**, v.6, n.1, p. 220-226, 2007.

TOLEDO, J.C.Y. **Hipertensão arterial refratária: caracterização fenotípica, avaliação cardiovascular morfo-funcional e correlação com polimorfismos genéticos do sistema renina-angiotensina e da sintase endotelial do óxido nítrico**. 2006. 211f. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.

TONNESEN, M.G. et al. Identification of a human neutrophil angiotensin II-generating protease as cathepsin G. **Journal of Clinical Investigation**, v. 69, n., p. 25-30, 1982.

THORÉN, P. et al. Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 22, p. 417-428, 1990.

TURNER, S.T.; BOERWINKLE, E.; SING, C.F. Context-Dependent Associations of the ACE I/D Polymorphism With Blood Pressure. **Hypertension**, v.34, p.773-778, 1999.

V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.89 n.3, p.24-79, 2007.

VIDAL, R.X.; MADI, K. A hipertensão arterial e a hipertrofia cardíaca com ênfase no uso experimental de bloqueadores da síntese do óxido nítrico: uma breve revisão. **Revista UNIMAR**, v.19, n.2, p. 593-610, 1997.

VIITANEN, L. et al. Association of angiotensin converting enzyme and plasminogen activator inhibitor-1 promoter gene polymorphisms with features of the insulin resistance syndrome in patients with premature coronary heart disease. **Atherosclerosis**, v.157, n.1, p. 57-64, 2001.

VOROSHIN, I. N.; ASTRATENKOVA, I. V. Dependence of endurance performance on ACE gene polymorphism in athletes. **Human Physiology**, v.34, n.1, p. 117–119, 2008.

WAKAHARA, S. et al. Synergistic Expression of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) and ACE2 in Human Renal Tissue and Confounding Effects of Hypertension on the ACE to ACE2 Ratio. **Endocrinology**, v.148, n. 5, p. 2453-2457, 2007.

WASSERMAN, K. et al. **Principles of exercise testing and interpretation**. 3ª Edição. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999.

WILLIAMS, A.G. et al. The ACE gene and muscle performance. **Nature**. v.403, n.6770, p. 614, 2000.

WILMORE, J.H. et al. Energy cost of circuit weight training. **Medicine and Science in Sports**, v.10, n.2, p.75-78, 1978.

WILMORE, J.H.; COSTILL, D.L. **Fisiologia do Esporte e do Exercício**. 2ª Edição. São Paulo: Manole, 2001.

WINTROUB, B.U. et al. Angiotensin I conversion by human and rat chymotryptic proteinases. **Journal of Investigative Dermatology**, v.83, p. 336-339, 1984.

WOODS, D.R. et al. Endurance enhancement related to the human angiotensin I-converting enzyme I-D polymorphism is not due to differences in the cardiorespiratory response to training. **European Journal of Applied Physiology**, v.86, n.3, p.240-244, 2002.

WOODS, D. et al. Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism. **Human Genetics** , v.108, n.3, p. 230-232, 2001.

WOODS, D.R.; HUMPHRIES, S.E.; MONTGOMERY, H.E. The ACE I/D polymorphism and human physical performance. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v.11, n.10, p. 416-420, 2000.

WOODS, D. et al. The serum angiotensin-converting enzyme and angiotensin II response to altered posture and acute exercise, and the influence of ACE genotype. **European Journal of Applied Physiology**, v.91, n., p. 342–348, 2004.

YANG, N. et al. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. **The American Journal of Human Genetics**, v.73, n.3, p. 627-631, 2003.

YAZBEK Jr, P. et al. Ergoespirometria: Teste de Esforço Cardiopulmonar, Metodologia e Interpretação. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.71, n.5, p. 719-724, 1998.

ZHANG, B.; et al. Association of angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism with the depressor response to mild exercise therapy in patients

with mild to moderate essential hypertension. **Clinical genetics**, v. 62, n.4, p. 328-333, 2002.

ZANG, B.O. et al. Histochemical Characteristics of Soleus Muscle in Angiotensin-Converting Enzyme Gene Knockout Mice. **Hypertension Research**, v.28, n.8, p. 681-688, 2005.

ZHAO, B. et al. Relationship between angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and VO_{2max} of Chinese males. **Life Sciences**. v.73, n.20, p. 2625-2630, 2003.

ZURAW, B. Bradykinin in protection against leftventricular hypertrophy
Lancet, v.358, n.9288, p.1116-1118, out.2001.

9. ANEXOS

9.2 Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Faculdade de Ciências da Saúde

Programa de Mestrado em Educação

Física

CONSENTIMENTO FORMAL DOS VOLUNTÁRIOS QUE PARTICIPARÃO DO

PROJETO DE PESQUISA MÃE: “Influência do uso de contraceptivos orais nas respostas cardiorrespiratórias de mulheres jovens saudáveis”.

ORIENTADORA DO PROJETO: PROF^a. DR^a. ESTER DA SILVA

ALUNA DO DOUTORADO: ANA CRISTINA SILVA REBELO

SUB-PROJETO DE PESQUISA: “Relação do Polimorfismo I/D do Gene *ACE* com a Capacidade Funcional Aeróbia de Mulheres Jovens”.

ORIENTADORA DO SUB-PROJETO: PROF^a. DR^a. ROZANGELA VERLENGIA

CO-ORIENTADORA DO SUB-PROJETO: PROF^a. DR^a. ESTER DA SILVA

ALUNO DO MESTRADO: MARCO ANTÔNIO DOS SANTOS CARNEIRO CORDEIRO

LOCAL DO DESENVOLVIMENTO DO PROJETO: Laboratório de Ciência da Performance Humana e Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e de Provas Funcionais da Universidade Metodista de Piracicaba – UNIMEP.

Eu, _____
_____, nascida em ____/____/____, portadora do RG nº
_____, residente à

nº _____, bairro _____, CEP
_____, Cidade _____, fone (_____)
_____, voluntariamente concordo em participar
do projeto de pesquisa acima mencionado.

É de meu conhecimento que este projeto será desenvolvido em caráter de pesquisa científica e objetiva verificar a influência da atividade física e do uso de contraceptivos orais na modulação autonômica de mulheres jovens.

Estou ciente, de que, antes da minha participação nas avaliações específicas, serei submetida a uma avaliação clínica e diagnóstica, que constará de uma anamnese, exames físicos e laboratoriais, eletrocardiograma em repouso e teste ergométrico. Estes testes objetivam a identificação ou não de qualquer manifestação clínica ou eventual patologia que contra-indique a minha participação nas avaliações subseqüentes.

Estou ciente que durante a realização do teste de esforço físico máximo (Teste Ergométrico), estarei sujeito aos riscos ligados à execução deste, como cansaço, falta de ar, dor no peito, sendo mínima as chances de ocorrerem complicações de difícil controle clínico, segundo o Consenso Nacional de Ergometria (Arq Bras Cardiol, 1995). Porém, esses riscos serão minimizados, a medida que este teste será realizado na presença de um médico e de uma

equipe com experiência em intercorrências clínicas cardiovasculares durante atividades de esforço.

Após a avaliação clínica, serei submetida a uma série de testes funcionais não invasivos (sem a utilização de drogas medicamentosas ou de procedimentos invasivos) no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e de Provas Funcionais da UNIMEP, que constam das seguintes etapas: 1^a Etapa - Condição de repouso, nas posições supina, sentada e em manobra para acentuar a arritmia sinusal respiratória (MASR), com registro da frequência cardíaca batimento a batimento, em tempo real, visando a avaliação autonômica; 2^a Etapa - Teste ergoespirométrico de exercício físico dinâmico contínuo (tipo rampa), para avaliar a capacidade funcional máxima aeróbia e o limiar de anaerobiose a partir de medidas ventilatórias, metabólicas e pela resposta da frequência cardíaca.

Estou ciente ainda, de que, as informações obtidas durante as avaliações serão mantidas em sigilo e não poderão ser consultadas por pessoas leigas, sem a minha devida autorização. As informações assim obtidas, no entanto, poderão ser usadas para fins de pesquisa científica, desde que a minha privacidade seja sempre resguardada.

Estes exames não oferecem riscos ou complicações para a saúde, sendo os riscos nestes casos menores que o mínimo especificado na Resolução 196/96 do CNS e os desconfortos que poderão ocorrer com os testes de esforço no cicloergômetro (bicicleta ergométrica) são cansaço muscular, falta de ar à medida que aumenta a intensidade de esforço como acontece quando se faz exercícios mais intensos como corrida, jogar futebol, ciclismo, etc.

Li e entendi as informações precedentes, bem como, eu e os responsáveis pelo projeto já discutimos todos os riscos e benefícios decorrentes deste, sendo que as dúvidas futuras que possam surgir, poderão ser prontamente esclarecidas, bem como o acompanhamento dos resultados obtidos durante a coleta de dados.

Piracicaba, de de 200 .

VOLUNTÁRIA:

CPF:

PESQUISADOR:

CPF:

RG:

9.1 Anexo 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIMEP -



UNIMEP
Universidade Metodista de Piracicaba



CEP-UNIMEP
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto de pesquisa intitulado **"Influência do uso de contraceptivos orais nas respostas cardiorrespiratórias de mulheres jovens saudáveis"**, sob o protocolo nº 43/06, da Pesquisadora **Profª Drª Ester da Silva**, está de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS, de 10/10/1996, tendo sido aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa – UNIMEP.

We certify that the research project with title **"Influence of oral contraceptive users in cardiorespiratory responses in young healthy females"**, protocol nº 43/06, by Researcher **Drª Ester da Silva**, is in agreement with the Resolution 196/96 from Conselho Nacional de Saúde/MS and was approved by the Ethical Committee in Research at the Methodist University of Piracicaba – UNIMEP.

Piracicaba, August, 30, 2006.



Profª Drª Teima Regina de Paula Souza
Coordenadora
CEP - UNIMEP

9.3 Anexo 3 – Ficha de Avaliação

LABORATÓRIO DE PESQUISA EM FISIOTERAPIA
CARDIOVASCULAR E DE PROVAS DE FUNÇÕES

FICHA DE AVALIAÇÃO

Fisioterapeuta: _____ Data ___ / ___ / ___ Horário: _____

I- DADOS PESSOAIS

Nome: _____

Nascimento: ___ / ___ / ___ Idade: _____ RG: _____

Peso: _____ Altura: _____

Profissão: _____ Estado Civil: _____

Telefones: _____ / _____

II- ANAMNESE

Nível de atividade Física

Freqüência (vezes/semana)	Duração (horas)	Modalidade	Intensidade (leve, moderada intensa)

Apresenta Distúrbio de sono? _____ Qual? _____

Nível de estresse na profissão () leve () moderado () intenso

É fumante? _____ Cigarros/dia _____ Há quanto tempo? _____

Já fumou? _____ Cigarros/dia _____

Período como fumante _____ Quando parou? _____

Ingere bebida alcoólica? _____ Tipo () destilados () fermentados () ambos

Quantidade _____ Freqüência semanal _____ Há quanto tempo? _____

Faz dieta alimentar? _____ Tipo _____ Há quanto tempo? _____

III – ANTECEDENTES FAMILIARES

Tem DCV diagnosticada? _____ Qual? _____

Há quanto tempo? _____

É hipertenso? () sim () não

Faz uso de medicamento? _____ Qual? _____

Apresenta antecedentes familiares das doenças abaixo?

Doença	Sim/não	Parentesco	Tipo	Tempo
DCV				
Diabetes				
Dislipidemia				
Obesidade				
Pulmonares				
Renais				

IV – SINAIS E SINTOMAS

Dispnéia () sim () não Situação _____ Duração _____

Precordialgia () sim () não Situação _____ Duração _____

Outros sinais e sintomas _____

Uso de Contraceptivos orais: () SIM () NÃO

QUAL?

Tempo de uso:

Freqüência Respiratória (preenchimento obrigatório): _____ ipm

9.4 Anexo 4 – Questionário IPAQ

QUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FISICA FORMA CURTA

Nome: _____

Data: __/__/__ Idade: _____ Sexo: F () M ()

Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não

Quantas horas você trabalha por dia: _____

Quantos anos completos você estudou: _____

De forma geral sua saúde esta:

() Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que esta sendo feito em diferentes parses ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação a pessoas de outros parses. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana NORMAL, USUAL ou HABITUAL. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em cas a ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo.

Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
- atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez:

1a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar BASTANTE ou aumentem MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

Dias _____ por semana () Nenhum

1b. Nos dias em que você faz essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanta tempo no total você gasta fazendo essas atividades **por dia?**

Horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que faça você suar leve ou aumentem moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)

Dias _____ por semana () Nenhum

2b. Nos dias em que você faz essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos quanta tempo no total você gasta fazendo essas atividades **por dia?**

Horas: _____ Minutos: _____

3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

Dias _____ por semana () Nenhum

3b. Nos dias em que você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos quanta tempo no total você gasta caminhando **por dia**?

Horas: _____ Minutos: _____

4a. Estas últimas perguntas são em relação ao tempo que você gasta sentado ao todo no trabalho, em casa, na escola ou faculdade e durante o tempo livre. Isto inclui o tempo que você gasta sentado no escritório ou estudando, fazendo ligação de casa, visitando amigos, lendo e sentado ou deitado assistindo televisão.

Quanto tempo **por dia** você fica sentado em um dia da semana?

Horas: _____ Minutos: _____

4b. Quanto tempo **por dia** você fica sentado no final de semana?

Horas: _____ Minutos: _____

9.5 Anexo 5 – Comportamento da PA em relação ao incremento da potência para os genótipos DD, DI e II nas fases de repouso, exercício e recuperação.

Quadro 1. Comportamento da PAS e PAD em relação ao incremento da potência para os genótipos ACE indel

Pressão Arterial/ Incremento de Potência	Ativas					
	Genótipo DD		Genótipo DI		Genótipo II	
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
Repouso	109,7±9,5	73±7,1	111,1±9,4	73±7,5	109,4±7,6	72,6±7
4W	114,4±6,8	73,9±4,6	114,7±8,6	74±6,7	116,4±4,2	75,2±5,1
50	127±12,1	73,5±5,8	129±6,8	75,1±6,7	127±4,3	76,7±5,2
100	143,5±12,5	75,5±6,8	146,9±11,2	77,3±7	146,4±11,9	76,1±5,1
150	159,5±16,6	76,5±8,1	168,5±14,7	80±8,8	162,9±14,9	79,4±8,2
200	174,5±12,6	77±8	184,4±13,5	81,7±7,9	171,7±12,7	80±7,7
25W	142±9,5	72±4,1	149,4±13,6	74,1±7	145,2±11,2	75±6,6
0W	127±10,8	69,25±3,3	127,9±10,3	72,7±5,2	129,4±8,2	73,2±7
0W	113,7±7	69,5±5,1	112,9±9	68,6±6,1	115,8±5,9	72±5,3
0W	109,75±6,1	70,5±7,4	106,6±6,5	68,8±7,5	105,2±6,2	71,4±6
Pressão Arterial/Incremento de Potência	Sedentárias					
	Genótipo DD		Genótipo ID		Genótipo II	
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
Repouso	109,5±9,2	71,3±9,1	109,8±11,5	72,5±8,5	104,4±12,1	70±7
4W	110,6±9,3	73±7,6	117,7±12	75,3±5,6	111,1±3,3	74,4±5,2
40W	120,2±9,7	72,6±8,1	121,9±9,3	78,5±7,2	118,3±7,9	77,7±6,6
80W	139,3±10,7	77,6±9	142±12,8	81,9±6,9	132,2±9,7	81,1±7,8
120W	155±10,5	78±10	161,2±14,2	84,3±7,7	149,4±12,3	83,3±8,6
160W	173,6±11,1	79,7±10	173,5±11,9	85,6±7,2	165±13,2	84,4±8,8
25W	142,1±12,7	74,1±6,3	139,5±14,33	75,8±5,4	141,6±10,6	77,7±4,4
0W	127,3±10	72,6±6,8	124,3±12,2	73,3±5,6	123,3±10	75,5±5,2
0W	115,6±6,6	70,6±6,7	115,1±6,7	71,1±5,1	112,2±4,4	70±5
0W	111,36,2±	68,68,1±	112,5±5,7	70,6±5,1	107,7±6,6	68,8±3,4

W = Watts; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; DD = deleção/deleção; DI = deleção/inserção; II = inserção/inserção.