



UNOPAR

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
MESTRADO PROFISSIONAL EM EXERCÍCIO FÍSICO
EDUCAÇÃO FÍSICA

JAYNE MARIA BORIM

**EFEITOS DO INIBIDOR DA FOSFODIESTERASE-5 TADALAFILA SOBRE
AS RESPOSTAS DINÂMICAS DO CONSUMO DE OXIGÊNIO PULMONAR
DURANTE EXERCÍCIO FÍSICO SUBMÁXIMO EM HOMENS JOVENS
ATIVOS E INATIVOS**

Londrina
2014

JAYNE MARIA BORIM

**EFEITOS DO INIBIDOR DA FOSFODIESTERASE-5 TADALAFILA SOBRE
AS RESPOSTAS DINÂMICAS DO CONSUMO DE OXIGÊNIO PULMONAR
DURANTE EXERCÍCIO FÍSICO SUBMÁXIMO EM HOMENS JOVENS
ATIVOS E INATIVOS**

Dissertação apresentada a Universidade Norte do Paraná,
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, como requisito
para a obtenção do título de Mestre no Programa de
Mestrado Profissional em Exercício Físico na Promoção
da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Cosme Franklim Buzzachera.

Londrina
2014

JAYNE MARIA BORIM

**EFEITOS DO INIBIDOR DA FOSFODIESTERASE-5 TADALAFILA SOBRE
AS RESPOSTAS DINÂMICAS DO CONSUMO DE OXIGÊNIO PULMONAR
DURANTE EXERCÍCIO FÍSICO SUBMÁXIMO EM HOMENS JOVENS
ATIVOS E INATIVOS**

Dissertação apresentada a Universidade Norte do Paraná, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, como requisito para obtenção do título de Mestre no Programa de Mestrado Profissional em Exercício Físico na Promoção da Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Cosme Franklim Buzzachera
Orientador

Prof. Dr. Andreo Fernando Aguiar
Membro Interno

Prof. Dr. Leandro Ricardo Altimari
Membro Externo

Londrina, ____ de _____ de 2014.

Dedicatória

Ao dar a vida, entregou a sua, ao lutar por seus filhos esqueceu-se de si mesma, ao desejar o sucesso deles, abandonou seus anseios, ao vibrar com suas vitórias, esqueceu seus próprios méritos, ao receber injustiças, respondeu com seu amor e que ao lembrar o passado, só tem um pedido: Deus proteja meus filhos por toda vida. Mãe obrigada por ser a benção divina presente em minha vida.

Para minha mãe Alzira Rodrigues Martins. TE AMO.

Agradecimentos

“Sonho parece verdade quando a gente esquece de acordar” Hoje, vivo uma realidade que parece um sonho, mas foi preciso muito esforço, determinação, perseverança, dedicação para chegar até aqui, e nada disso eu conseguiria sozinha. Minha eterna gratidão a todos aqueles que colaboraram direta e indiretamente para que este sonho pudesse ser concretizado.

Agradeço a Deus pelo dom da vida e pelo seu amor incondicional, sem ele nada seria.

A minha mãe, sem você nada teria começo, sua dedicação, sua humildade, sua força, seu caráter, seu amor são o espelho para minha vida. Obrigada pela compreensão da minha ausência em alguns momentos.

A meu pai, entre tantos desencontros e turbulências, a vida nos ensinou a respeitar as diferenças e sobreviver no amor.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Cosme Franklim Buzzachera, sua competência, inteligência, dedicação e conhecimento, foi essencial para a realização desse sonho, sem você jamais teria conseguido chegar até aqui. Muito obrigada por essa oportunidade.

Ao meu irmão Jamilson Carlos Borim, o revezamento nos momentos difíceis que passamos foram fundamentais para que eu encontrasse força para não desistir.

A minha sobrinha: Luiza Borim, por me fortalecer a cada dia com o seu verdadeiro amor.

A Vanda Cristina Sanches, a amizade é uma dádiva de Deus que o ser humano pode receber, e ele me privilegiou com a sua. Pessoa ética, comprometida, dedicada, profissional de um caráter único e principalmente uma pessoa de Deus, tenho a maior admiração por você. Obrigada por todos os ensinamentos que me ajudaram a crescer na vida e a todas as conquistas, sem eles poderia até conseguir mais jamais seria com tanta excelência. Minha eterna gratidão e carinho.

A Renata Leila Albino, para conhecermos os amigos, é necessário passar pelo sucesso e pelos momentos ruins. No sucesso verificamos a quantidade e, nos momentos ruins a qualidade. Então impossível chamar você só de amiga e sim um presente de Deus que enche minha vida de alegria e está comigo em todos os momentos. Obrigada minha amiga, minha irmã.

A minha amiga Gisele Lombardi por todo incentivo e apoio, pela disponibilização do seu tempo na colaboração das coletas, mas principalmente pela sua amizade.

A todos os colegas do Mestrado em Exercício Físico na Promoção da Saúde pelo apoio, trocas

de informações e pelas palavras de incentivo.

A todos os professores do Programa de Mestrado em Exercício Físico na Promoção da Saúde que participaram da minha formação acadêmico-científico-humana.

A todos que me auxiliaram nas coletas de dados, Fernando Massari Mitamura e Juliano Moro Gabardo. Em especial a Rodrigo Calisto Da Silva e Joicy Mara Souza Toratti por todo o carinho, dedicação, paciência e pela amizade.

Aos alunos do curso de Educação Física Licenciatura e Bacharelado da Unopar Londrina-PR. Obrigada pelo comprometimento, dedicação de cada um de vocês na realização dos testes.

Aos meus amigos que entenderam a minha ausência e sempre me apoiaram e me deram força para continuar no processo.

As minhas atletas das equipes femininas de Futsal das categorias de Base e Adulto, que me impulsionam na busca incessante do conhecimento e que, inconscientemente, me rejuvenesce.

*“Dê ao mundo o melhor o melhor de você, mas isso pode
nunca ser o bastante. Dê o melhor de você assim mesmo!
Veja você que, no final das contas é entre você e Deus.
Nunca foi entre você e os outros!”*

(Madre Teresa de Calcutá)

BORIM, Jayne Maria. **Efeitos do inibidor da fosfodiesterase-5 Tadalafila sobre as respostas dinâmicas do consumo de oxigênio pulmonar durante exercício físico submáximo em homens jovens ativos e inativos.** Dissertação. Mestrado Profissional em Exercício Físico na Promoção da Saúde. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Norte do Paraná, Londrina, 2014.

RESUMO

O propósito deste estudo foi examinar se a administração oral de Tadalafila, um inibidor da fosfodiesterase-5 usado para fins terapêuticos, influencia as respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ pulmonar durante exercício físico submáximo em adultos jovens, ativos e inativos. Usando um delineamento experimental duplo-cego, *crossover*, com um período de *washout* de 14 dias, seis homens ativos (idade 23.3 ± 3.2 anos) e seis homens inativos (idade 22.3 ± 1.0 anos) ingeriram, de modo randômico, placebo ou Tadalafila (20mg). Após a administração oral de placebo ou Tadalafila, cada participante realizou uma série de transições de uma carga de trabalho de 20W para uma carga de trabalho moderada (80%GET) em ciclo ergômetro. Dados oriundos de trocas gasosas, respiração-por-respiração, e frequência cardíaca foram coletados durante repouso e exercício físico, e as respostas cinéticas do $\dot{V}O_2$ pulmonar e frequência cardíaca foram modeladas por curvas exponenciais. Dados foram analisados usando análise de variância com medidas repetidas com *post hoc* de Bonferroni e testes *t* não pareados. A constante de tempo $\tau \dot{V}O_2$ foi mais lenta ($P < 0.05$) em jovens inativos comparados aos seus pares ativos seja na condição placebo ($42 \pm 14s$ vs $29 \pm 5s$) ou Tadalafila ($42 \pm 15s$ vs $29 \pm 14s$), respectivamente; porém, $\tau \dot{V}O_2$ foi inalterada pela ingestão de Tadalafila. O *TD* foi similar entre jovens ativos e inativos na condição placebo ($20 \pm 5s$ e $24 \pm 7s$), porém não na condição Tadalafila ($11 \pm 5s$ e $28 \pm 7s$; $P < 0.05$), respectivamente; contudo, *TD* não foi afetado pela ingestão da droga. Por fim, τ FC também foi similar entre jovens ativos e inativos nas condições placebo ($38 \pm 12s$ e $42 \pm 8s$) e Tadalafila ($36 \pm 8s$ e $30 \pm 12s$; $P < 0.05$), respectivamente, sendo pouco afetada pela ingestão de Tadalafila. Em resumo, os dados do presente estudo sugerem que a inibição da fosfodiesterase-5 através da Tadalafila não influencia as respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ pulmonar durante exercício físico moderado em adultos jovens ativos ou inativos.

Palavras chave: Tadalafila; Sedentarismo; Cinética; Componente Rápido.

BORIM, Jayne Maria. **Effects of the phosphodiesterase5 inhibitor Tadalafil on pulmonary oxygen uptake kinetics during submaximal exercise in trained and untrained, young men.** Dissertação. Mestrado Profissional em Exercício Físico na Promoção da Saúde. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Norte do Paraná, Londrina, 2014.

ABSTRACT

This study examined whether the oral administration of Tadalafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor commonly used for therapeutic purposes, influences pulmonary $\dot{V}O_2$ kinetics during moderate-intensity cycle exercise in trained and untrained, young adults. Six trained (mean age 23.3 ± 3.2 yr) and six untrained (mean age 22.3 ± 1.0 yr) males were randomly assigned to receive either one tablet of placebo or Tadalafil (20mg) in a double-blind, crossover design, with a 14 days washout period between the two conditions. After the oral administration of either placebo or Tadalafil, subjects performed series of square-wave transitions from unloaded cycling to moderate-intensity exercise (80%GET). Pulmonary gas exchange and heart rate were measured continuously throughout rest and exercise transitions, and the kinetics of $\dot{V}O_2$ and HR were modeled using monoexponential curves. Data were analyzed using repeated-measures analysis of variance and unpaired *t* tests. The $\tau \dot{V}O_2$ was slower ($P < 0.05$) in untrained than trained in both placebo ($42 \pm 14s$ vs $29 \pm 5s$) and Tadalafil ($42 \pm 15s$ vs $29 \pm 14s$) conditions, respectively, but was unaffected by the drug ingestion. The *TD* was similar in trained and untrained for placebo ($20 \pm 5s$ and $24 \pm 7s$) condition, but not for Tadalafil ($11 \pm 5s$ and $28 \pm 7s$; $P < 0.05$) condition, respectively; however, the *TD* was also unaffected by the drug ingestion. The τ FC was also similar in trained and untrained for both placebo ($38 \pm 12s$ and $42 \pm 8s$) and Tadalafil ($36 \pm 8s$ and $30 \pm 12s$; $P < 0.05$) conditions, respectively, and did not differ between the two conditions. These results imply that inhibition of phosphodiesterase-5 with Tadalafil does not influence pulmonary $\dot{V}O_2$ kinetics during submaximal exercise in young adults, regardless of training status.

Keywords: Tadalafil; Sedentarism; Kinetics; Fast Component.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------------|---|----|
| Figura 1 | Representação gráfica das respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ pulmonar no começo do exercício físico | 5 |
| Figura 2 | Representação gráfica das respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ pulmonar no começo do exercício físico vs carga de trabalho | 6 |
| Figura 3 | Representação gráfica da determinação dos diferentes domínios..... | 8 |
| Figura 4 | Representação gráfica do aumento exponencial no $\dot{V}O_2$ pulmonar no começo do exercício físico | 11 |
| Figura 5 | Delineamento experimental do estudo..... | 19 |

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS

| | |
|----------------------|---|
| cAMP | Adenosina monofosfato cíclica |
| ATP | Adenosina trifosfato |
| A_p | Amplitude no componente fundamental do $\dot{V}O_2$ |
| A_s | Amplitude no componente lento do $\dot{V}O_2$ |
| [HHb] | Concentração de hemoglobina desoxigenada |
| $\tau \dot{V}O_{2p}$ | Constante de tempo no componente fundamental do $\dot{V}O_2$ |
| $\tau \dot{V}O_{2s}$ | Constante de tempo no componente lento do $\dot{V}O_2$ |
| τ FC | Constante de tempo no componente fundamental da frequência cardíaca |
| $\dot{V}O_2$ | Consumo de oxigênio pulmonar |
| $\dot{V}O_{2m}$ | Consumo de oxigênio muscular |
| $\dot{V}O_{2max}$ | Consumo máximo de oxigênio |
| PCr | Creatina fosfato |
| CO ₂ | Dióxido de carbono |
| PDE-5 | Fosfodiesterase do tipo 5 |
| P _i | Fosfato inorgânico |
| cGMP | Guanosina monofosfato cíclica |
| iPDE-5 | Inibidor da fosfodiesterase do tipo 5 |
| H ⁺ | Íons hidrogênio |
| GET | Limiar de troca gasosa |
| MSSL | Máximo estado estável do lactato |
| NO | Óxido nítrico |
| O ₂ | Oxigênio |
| CP | Potência crítica |
| PO ₂ mv | Pressão de O ₂ microvascular |
| $\dot{V}CO_2$ | Produção de dióxido de carbono |
| PKGI | Proteína quinase dependente do cGMP tipo I |
| BBB | Respiração-por-respiração |
| TD_p | Tempo de <i>delay</i> no componente fundamental do $\dot{V}O_2$ |
| TD_s | Tempo de <i>delay</i> no componente lento do $\dot{V}O_2$ |
| \dot{V}_E | Ventilação pulmonar |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| RESUMO | v |
| ABSTRACT | vi |
| LISTA DE FIGURAS | vii |
| GLOSSÁRIO DE TERMOS..... | viii |
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 2. OBJETIVOS | 3 |
| 3. REVISÃO DA LITERATURA..... | 4 |
| 3.1 RESPOSTAS DINÂMICAS DO $\dot{V}O_2$ PULMONAR: UMA BREVE INTRODUÇÃO .. | 4 |
| 3.1.1 Bioenergética muscular | 4 |
| 3.1.2 Cinética do $\dot{V}O_2$ pulmonar | 4 |
| 3.1.3 Domínios do exercício físico | 6 |
| 3.1.3.1 <i>Intensidade moderada</i> | 7 |
| 3.1.3.2 <i>Intensidade vigorosa ou pesada</i> | 8 |
| 3.1.3.3 <i>Intensidade severa ou extrema</i> | 9 |
| 3.1.4 Caracterização da cinética do $\dot{V}O_2$ pulmonar | 9 |
| 3.2 RESPOSTAS DINÂMICAS DO $\dot{V}O_2$: EFEITOS DA IDADE E TREINAMENTO | 12 |
| 3.3 IPDE-5 E SEUS EFEITOS NA TROCA GASOSA DURANTE EXERCÍCIO FÍSICO. | 14 |
| 4. METODOLOGIA | 16 |
| 4.1 PARTICIPANTES | 16 |
| 4.2 PROCEDIMENTOS | 17 |
| 4.2.1 Período pré-ingestão do Tadalafila | 17 |
| 4.2.2 Período Ingestão do Tadalafila | 18 |
| 4.3 INSTRUMENTOS | 19 |
| 4.4 TRATAMENTO DOS DADOS | 20 |
| 4.5 PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS | 20 |
| 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 21 |
| 6. CAPÍTULO I | 29 |
| 7. CAPÍTULO II | 52 |

1 INTRODUÇÃO

Em seres humanos, a musculatura esquelética é capaz de adequar-se para diferentes demandas energéticas, seja de modo imediato ou por longa duração, através da fosforilação oxidativa e de substratos (Poole e Jones, 2005). Tais demandas energéticas raramente são constantes, com exceção do repouso ou do exercício físico de carga fixa em ambiente controlado. Portanto, transições múltiplas e velozes de uma demanda energética para outra caracterizam o movimento humano. A habilidade individual em realizar tais transições depende, em parte, da velocidade na qual a demanda energética (neste caso, leia-se consumo de oxigênio, $\dot{V}O_2$) é capaz de elevar-se do seu estado de repouso até adequar-se ao esforço desejado (Whipp e Mahler, 1980; Poole e Jones, 2005). Um aumento rápido no $\dot{V}O_2$ requer o trabalho coordenado dos sistemas respiratório, cardiovascular, e muscular, os quais são responsáveis por regular o fluxo de oxigênio (O_2) e de substratos energéticos para os músculos ativos e remover o calor, dióxido de carbono (CO_2), e outros produtos derivados dos processos metabólicos (Jones e Poole, 2005). Desse modo, uma resposta dinâmica (ou cinética) mais rápida do $\dot{V}O_2$ pode significar uma menor produção de ácido lático e íons hidrogênio (H^+) nos músculos ativos, retardando o processo de fadiga muscular (Allen et al., 2008; Poole et al., 2008).

Evidências indicam que a reduzida vasodilatação dependente do endotélio é um fator determinante para o diminuído fluxo sanguíneo microvascular e *overshoot* transitório na razão entre concentração de hemoglobina desoxigenada e consumo de oxigênio ($\Delta[HHb]/\Delta VO_2$; DeSouza et al., 2000; Muller-Delp et al., 2002; Hirai et al., 2012; 2014). Em pesquisa com modelos animais, Muller-Delp et al. (2002) notaram uma reduzida vasodilatação dependente do endotélio nas artérias e arteríolas do músculo 'oxidativo' sóleo em ratos idosos, mas não em ratos novos, sugerindo uma diminuída distribuição do fluxo sanguíneo local com o envelhecimento. Porém, Hirai et al. (2012) indicaram que a reduzida vasodilatação dependente do endotélio poderia ser encontrada em ratos novos, porém sedentários, mas não em ratos novos treinados, sugerindo que o exercício físico crônico pode atenuar a diminuição do fluxo sanguíneo microvascular, independentemente da idade. Essa reduzida resposta vasodilatadora em ratos novos, porém sedentários, poderia ser ocasionada por uma

atenuada biodisponibilidade e ação da via de sinalização molecular óxido nítrico (NO)/guanosina monofosfato cíclico (cGMP)/proteína quinase dependente do cGMP (PKG1) (Taddei et al., 2000; Hirai et al., 2011). Logo, intervenções farmacológicas e não farmacológicas propostas com o escopo de potencializar a resposta vasodilatadora endotelial através de uma maior biodisponibilidade e ação da via de sinalização molecular NO/cGMP/PKG1 poderiam ser eficazes para acelerar a velocidade de ajuste do metabolismo oxidativo, aumentando a hiperemia microvascular, reduzindo o déficit de O_2 e diminuindo a necessidade da fosforilação de substratos intramusculares para a geração de adenosina trifosfato (ATP) em quantidades suficientes para a continuidade do exercício físico realizado por adultos jovens, porém sedentários.

A fosfodiesterase do tipo 5 (PDE-5) é um membro da família de enzimas fosfodiesterases, responsáveis pela regulação de nucleotídeos monofosfato cíclico 3',5', como a adenosina monofosfato (cAMP) ou cGMP (Wright, 2006; Francis et al., 2010). Especificamente, as isoformas da PDE-5 catalisam somente as reações de degradação da cGMP, em tecidos onde são encontradas em uma alta concentração, como células musculares lisas do corpo cavernoso peniano, células musculares lisas de vasos arteriais e venosos da circulação pulmonar e sistêmica, e mesmo em células musculares estriadas (Wallis et al., 1999; Sabatini et al., 2011). Devido ao papel fundamental que a via de sinalização NO/cGMP/PKG1 apresenta sobre as respostas vasodilatadoras endoteliais (Hirai et al., 2011, 2014), pode-se especular que a administração de inibidores farmacológicos seletivos para PDE-5 (iPDE-5, do termo inglês *phosphodiesterase-5 inhibitor*), tais como Sildenafil, Vardenafila, ou Tadalafila, poderia afetar significativamente a velocidade das respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ na fase inicial do exercício físico em sujeitos jovens, porém sedentários, idosos ou mesmo portadores de condições patológicas crônicas associadas com um reduzido fluxo sanguíneo local nos músculos ativos. De fato, pesquisas recentes conduzidas por Roseguini et al. (2014) e Sperandio et al. (2014) demonstraram que a administração de 100mg de Sildenafil, um iPDE-5 comercialmente conhecido como Viagra®, poderia potencializar a hiperemia microvascular e oxigenação muscular durante exercício físico em adultos com patologia coronariana. Entretanto, Hsu et al. (2006) verificaram a existência de modificações hemodinâmicas positivas durante exercício físico mesmo em adultos jovens, saudáveis, em situação de hipóxia, mas não em uma situação de normoxia. Esses resultados reforçam a idéia de que em situações

onde a disponibilidade de O_2 aos músculos é reduzida, como em condições hipóxicas, envelhecimento, certas patologias, ou mesmo sedentarismo, os iPDE-5 poderiam melhorar a capacidade individual de realizar exercício físico. Entretanto, até o momento, nenhum estudo foi conduzido para investigar se as respostas vasodilatadoras endoteliais induzidas pela administração oral de iPDE-5 podem aumentar a biodisponibilidade de O_2 aos músculos ativos e melhorar a capacidade de realizar exercício físico, via modificações hemodinâmicas centrais e/ou periféricas, em jovens sedentários ou ativos. De um ponto de vista teórico, o conhecimento da relação existente entre a administração de iPDE-5 e suas respostas hemodinâmicas centrais e/ou periféricas durante repouso e exercício físico torna-se relevante para compreender os mecanismos determinantes das respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ no início do exercício físico em adultos jovens, sedentários ou treinados. De um ponto de vista prático, tal conhecimento pode proporcionar aos profissionais da saúde uma maior compreensão sobre os efeitos da administração oral de iPDE-5 sobre as respostas hemodinâmicas centrais e/ou periféricas durante exercício físico, comumente usadas para prescrições de exercício físico. Tal conhecimento torna-se relevante na medida em que muitos adultos jovens fazem o uso da droga com o escopo de melhoria do desempenho físico e/ou por motivos recreacionais (Di Luigi et al., 2012).

2 OBJETIVOS

O propósito deste estudo foi verificar os efeitos da administração oral do iPDE-5 Tadalafila sobre as respostas dinâmicas do consumo de oxigênio pulmonar ($\dot{V}O_2$) durante exercício físico submáximo em homens jovens, ativos e inativos. A partir dos dados teóricos e práticos obtidos no presente estudo foi elaborado um guia prático sobre os efeitos do uso de iPDE-5 durante exercício físico por jovens adultos. O propósito primário deste guia é apresentar como os iPDE-5 podem afetar as respostas fisiológicas no exercício físico e, baseado em evidências científicas, discutir o seu papel sobre a avaliação e a prescrição do exercício físico. Esse guia prático destina-se aos profissionais da área da saúde e do esporte que atuam em áreas relacionadas com a avaliação e prescrição do exercício físico.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 RESPOSTAS DINÂMICAS DO $\dot{V}O_2$ PULMONAR: UMA BREVE INTRODUÇÃO

3.1.1 Bioenergética muscular

Em seres humanos, a habilidade individual para realizar exercício físico depende da conversão da energia química em energia mecânica na musculatura esquelética. A fonte de energia química muscular é a ATP, a qual possui limitada concentração intramuscular e poderia ser consumida rapidamente durante contração muscular. Para prevenir tal redução intramuscular de ATP no começo do exercício físico, a ATP deveria ser ressintetizada de modo rápido e constante. A degradação de creatina fosfato (PCr) contribui para a ressíntese de ATP e demanda energética muscular; porém, o acúmulo de metabólitos de ATP e PCr estimula um sistema energético secundário, chamado glicólise anaeróbica. Tal sistema energético promove a conversão de glicose em lactato e H^+ com a formação de duas moléculas de ATP para cada molécula de glicose. Porém, as reservas intramusculares de PCr e glicogênio também são finitas e seus metabólitos, como fosfato inorgânico (P_i) e H^+ , são associados com o surgimento da fadiga muscular (Allen et al., 2008). O sistema energético aeróbico, por sua vez, pode usar carboidratos e gorduras para a ressíntese de ATP. O uso desses substratos energéticos é importante, pois o catabolismo aeróbico de uma molécula de glicose produz um total de 38 moléculas de ATP, enquanto o catabolismo aeróbico de gorduras pode gerar uma quantidade ainda maior de ATP (por exemplo, a fosforilação oxidativa do ácido palmitato produz 129 moléculas de ATP). Por fim, os coprodutos do metabolismo aeróbico, água e CO_2 , são regulados de modo eficiente e limitam a perturbação metabólica associada com esse sistema energético (Spriet e Hargreaves, 2006).

3.1.2 Cinética do $\dot{V}O_2$ pulmonar

Buscando capitalizar as vantagens metabólicas do sistema aeróbico, o $\dot{V}O_2$ deveria aumentar em conformidade com as demandas energéticas do início do exercício físico. Porém, o $\dot{V}O_2$ aumenta em modo monoexponencial e não atinge um estado estável até 2-3 minutos após o começo do exercício físico moderado (FIG.1). Enquanto um estado estável não é atingido, uma diferença entre demanda e provisão energética via fosforilação oxidativa existe, sendo o processo conhecido como 'déficit de O_2 '.

Tal aumento monoexponencial no $\dot{V}O_2$ depende do trabalho coordenado dos sistemas respiratório, cardiovascular, e muscular, os quais são responsáveis por regular o fluxo de O_2 e de substratos energéticos para os músculos ativos e remover o calor, CO_2 , e outros produtos derivados dos processos metabólicos (Jones e Poole, 2005). Desse modo, uma resposta dinâmica (ou cinética) mais rápida do $\dot{V}O_2$ pode significar uma menor perturbação do metabolismo anaeróbico, produção de ácido lático e H^+ nos músculos ativos, e retardo do processo de fadiga muscular (Allen et al., 2008; Poole et al., 2008).

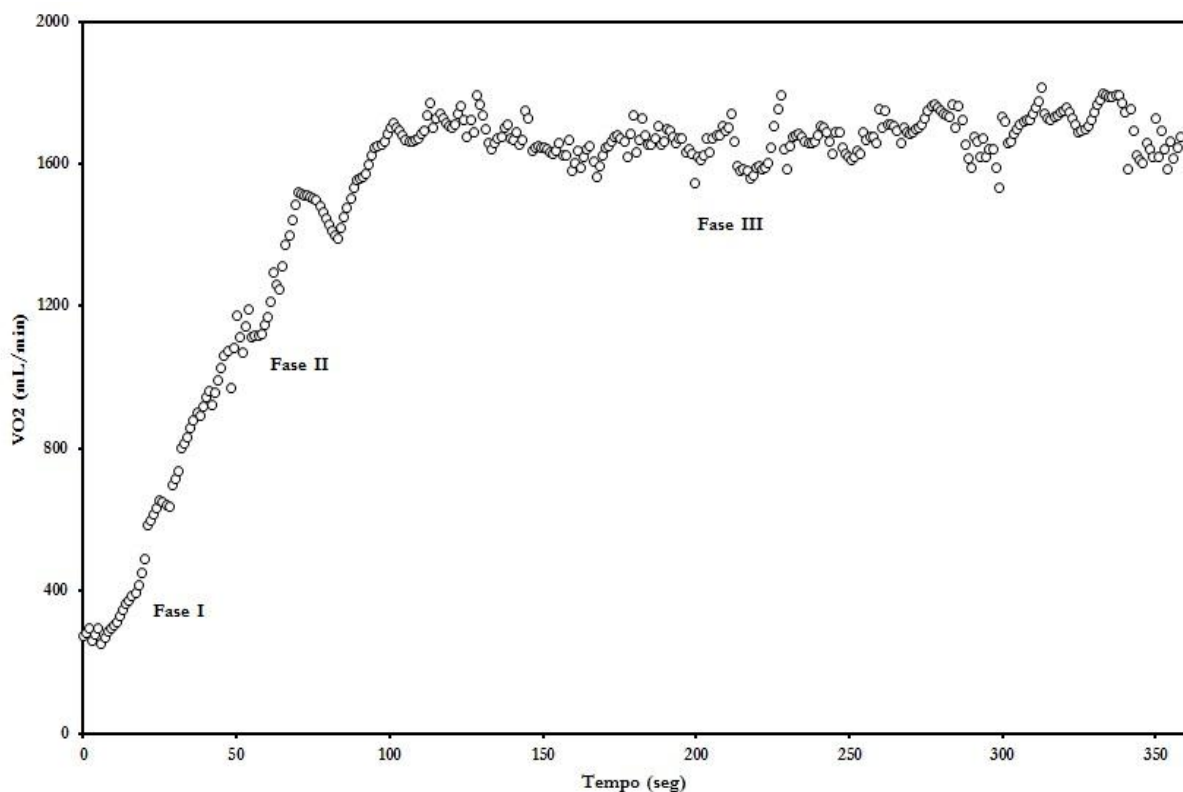


FIGURA 1. Representação gráfica das respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ pulmonar no começo do exercício físico. Nota-se a presença de respostas fásicas distintas denotando eventos fisiológicos diferentes. Os círculos não preenchidos indicam os dados de $\dot{V}O_2$ pulmonar.

Durante exercício físico conduzido em uma intensidade superior ao limiar de lactato ou limiar de troca gasosa (GET, do termo inglês *gas exchange threshold*), contudo, um estado estável é inexistente ou retardado (Whipp e Wasserman, 1972; Jones et al., 2011), ocasionado pela presença de um aumento adicional no $\dot{V}O_2$. Tal aumento tem sido definido como componente lento da cinética do $\dot{V}O_2$ (Poole et al., 1994; Jones et al., 2011), e pode ser estabilizado em uma intensidade vigorosa ou

pesada (ou seja, abaixo da potência crítica; CP) ou seguir uma trajetória rumo ao consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_{2max}$) em intensidade severa (ou seja, acima da CP), sugerindo a eminência do término do exercício físico (FIG.2).

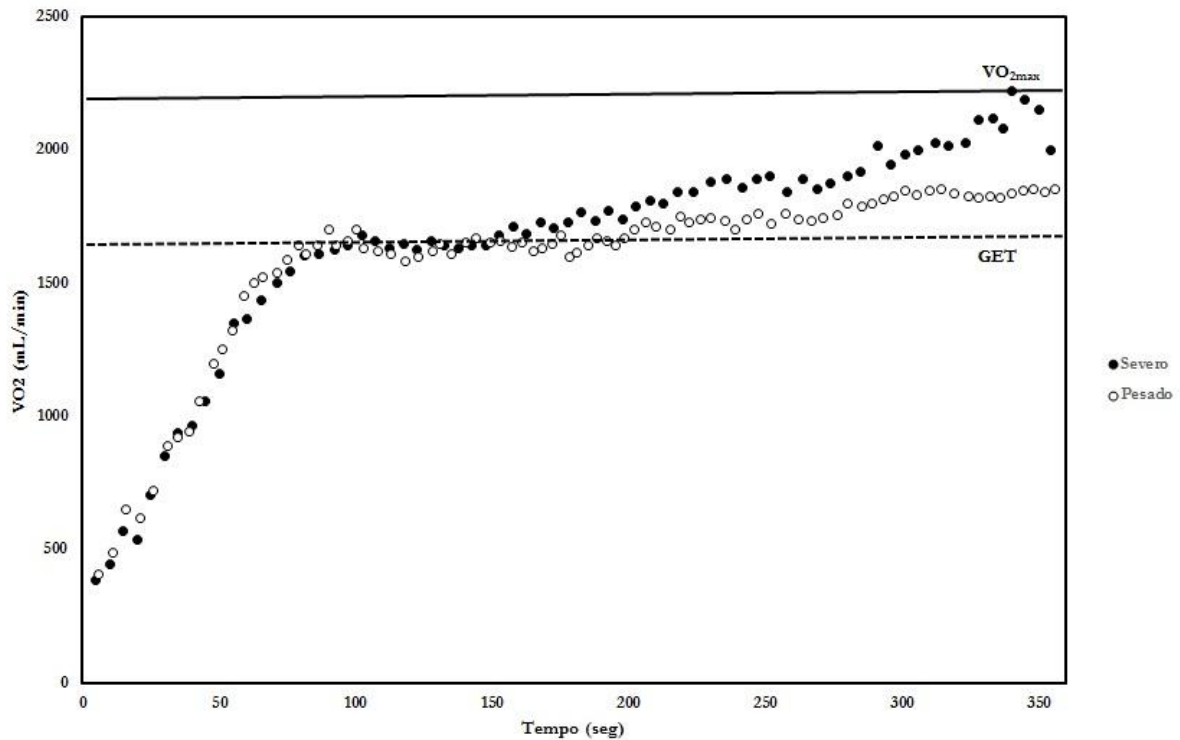


FIGURA 2. Representação gráfica das respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ pulmonar no começo do exercício físico vs carga de trabalho. A linha tracejada, horizontal, representa o GET. A linha sólida, horizontal, representa o $\dot{V}O_{2max}$. Os círculos preenchidos representam os dados de $\dot{V}O_2$ pulmonar durante exercício físico severo. Os círculos não-preenchidos representam os dados de $\dot{V}O_2$ pulmonar durante exercício físico pesado ou vigoroso.

3.1.3 Domínios do exercício físico

Em qualquer tecido humano, o $\dot{V}O_2$ depende de ambos, fatores centrais (ou seja, a disponibilidade de O_2 para o tecido) e fatores periféricos (ou seja, a extração e uso de O_2 no tecido). Dentro da fisiologia do exercício, o tecido de maior interesse é o músculo esquelético. Porém, enquanto medidas diretas de $\dot{V}O_2$ muscular ($\dot{V}O_{2m}$) são possíveis, elas são tecnicamente invasivas e desafiadoras (Jones e Poole, 2005). Portanto, o $\dot{V}O_2$ é comumente mensurado na boca, mediante a coleta e posterior análise de gases expirados, via bolsa de Douglas, ou através do uso de sistemas automáticos de análise de gases (Macfarlane, 2001; Jeukendrup e Wallis, 2005). Torna-se importante ressaltar que embora o método

da bolsa de Douglas seja o padrão ouro para mensurar $\dot{V}O_2$ durante exercício físico em estado estável, uma determinação acurada das respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ durante ‘estado não estável’, como no início do exercício físico, é apenas possível por sistemas automáticos com maior resolução temporal (Macfarlane, 2001). Destaca-se ainda que o $\dot{V}O_2$ mensurado na boca representa a taxa bruta de O_2 consumido pelo corpo todo, e inevitavelmente, sofre um certo grau de contaminação; porém, o $\dot{V}O_2$ pulmonar mensurado na boca pode refletir acuradamente o $\dot{V}O_{2m}$ durante exercício físico. Em adultos jovens, o $\dot{V}O_2$ pulmonar é em torno de $0.25L.min^{-1}$ em repouso, porém pode ser tão elevado quanto $6.0L.min^{-1}$ no exercício físico exaustivo ($\dot{V}O_{2max}$). O corpo humano, portanto, tem uma capacidade enorme para aumentar a sua taxa metabólica em resposta aos desafios energéticos do meio circundante (Poole, 1994), e assim, analisadores de gases devem ser capazes de mensurar essa enorme variação metabólica, preferencialmente, respiração-por-respiração (BBB, do termo inglês *breath-by-breath*).

Usando uma abordagem BBB, o $\dot{V}O_2$ pulmonar demonstra respostas fásicas distintas no início do exercício físico moderado (Whipp et al., 1982): fase I, uma resposta do $\dot{V}O_2$ inicial de $\sim 19s$ decorrente do maior fluxo sanguíneo pulmonar; fase II, onde o $\dot{V}O_2$ aumenta com respostas dinâmicas exponenciais e reflete a chegada ao pulmão do sangue venoso drenando os músculos durante exercício físico. Tal resposta exponencial do $\dot{V}O_2$ é descrita na literatura como componente rápido, componente primário, ou componente fundamental da cinética do $\dot{V}O_2$; e fase III, um ponto no qual um platô no débito cardíaco e conteúdo de O_2 venoso ocorre durante exercício físico moderado (FIG.1). Caso os procedimentos de análise de dados sejam conduzidos de modo correto, as respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ pulmonar na fase II refletem, de modo acurado, as respostas dinâmicas do $\dot{V}O_{2m}$ (Barstow et al., 1990; Grassi et al., 1996). Tal fato torna-se relevante na medida que a determinação das respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ oferece uma alternativa pouco invasiva para a avaliação do metabolismo oxidativo muscular.

3.1.3.1 Intensidade moderada

As respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ durante o exercício físico são dependentes da carga de trabalho externa e têm sido usadas para categorizar os diferentes domínios do exercício físico. Por exemplo, durante exercício físico moderado, onde todas as cargas de trabalho são inferiores ao GET, o $\dot{V}O_2$ aumenta em modo monoexponencial para atingir um estado estável entre 2-3 minutos (Whipp e Wasserman, 1972;

Whipp e Mahler, 1980; FIG.3). O ganho funcional da amplitude aproxima-se de $9-11\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{W}^{-1}$ (Mallory et al., 2002) e após atingir o seu estado estável, a taxa de ressíntese de ATP intramuscular equilibra-se com a taxa de ressíntese de ATP através da fosforilação oxidativa. Portanto, perturbações metabólicas intramusculares e produção de lactato e H^+ são insignificantes, e assim, o exercício físico moderado pode ser tolerado por uma longa duração.

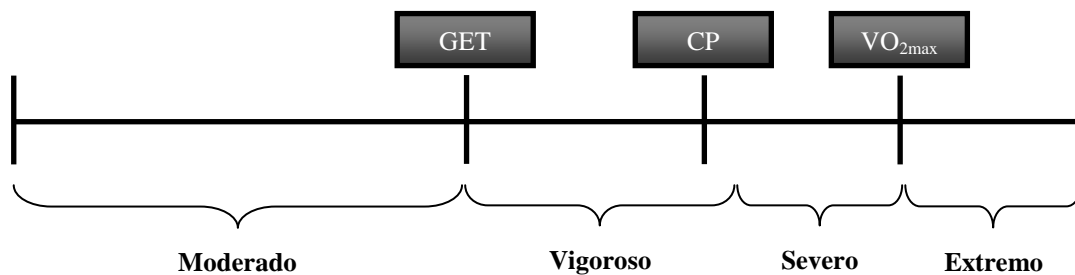


FIGURA 3. Representação gráfica da determinação dos diferentes domínios. Nota-se que para uma carga de trabalho moderada ($< \text{GET}$), um estado estável ocorre; para uma carga de trabalho vigorosa ($> \text{GET}$ porém $< \text{CP}$), um retardo no estado estável ocorre; para uma carga de trabalho severa ($> \text{CP}$ porém $< \dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$), um estado estável não ocorre; e para uma carga de trabalho extrema ($> \dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$), a duração do exercício torna-se tão curta que o $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ não é atingido.

3.1.3.2 Intensidade vigorosa ou pesada

As respostas dinâmicas fundamentais do $\dot{V}\text{O}_2$ pulmonar são suplementadas por um componente lento e adicional de $\dot{V}\text{O}_2$ em cargas de trabalho superiores ao GET. Tal componente lento do $\dot{V}\text{O}_2$ pulmonar pode emergir entre 100-180s após o começo do exercício físico (FIG.2), sendo acompanhado por uma elevação na concentração de lactato sanguíneo, porém estabilizada pelo equilíbrio entre o surgimento e a remoção do lactato no sangue. Enquanto o limite inferior para o domínio vigoroso ou pesado define-se pelo GET, o limite superior é definido pelo máximo estado estável de lactato (MSSL, do inglês *maximal steady state lactate*; MSSL), refletindo o mais alto $\dot{V}\text{O}_2$ pulmonar onde o lactato sanguíneo pode ser estabilizado (Linnarsson, 1974; Whipp e Mahler, 1980). O MSSL corresponde amplamente a

CP, ambos tipicamente ocorrendo em cerca de 50% da diferença entre GET e $\dot{V}O_{2max}$ ($\Delta 50\%$; Pringle e Jones, 2002). O ganho funcional da amplitude aproxima-se de um incremento de $9-11\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ por aumento na carga de trabalho (em Watts), similar àquele verificado no domínio moderado.

3.1.3.3 Intensidade severa/extrema

Durante exercício físico superior a MSSL, as respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ pulmonar são suplementadas por um componente lento de $\dot{V}O_2$, sem a ocorrência de um estado estável no $\dot{V}O_2$ e lactato sanguíneo. De fato, ambos $\dot{V}O_2$ e lactato sanguíneo aumentam progressivamente até que seus valores máximos sejam atingidos (Gaesser e Poole, 1996) (FIG.2). Portanto, a duração total do exercício físico severo parece ser < 20 min (Poole et al., 1988). Além disso, o ganho funcional da amplitude é $> 10\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{W}^{-1}$ (Scheuermann e Barstow, 2003) e o componente rápido do $\dot{V}O_2$ é mais lento em comparação ao exercício físico moderado, denotando uma ineficiência muscular.

Em certas ocasiões, a carga de trabalho torna-se tão elevada que a fadiga muscular ocorre anteriormente ao se atingir o $\dot{V}O_{2max}$. Tal carga de trabalho tem sido associada ao chamado domínio ‘extremo’ (Hill et al., 2002). A duração do exercício físico extremo parece ser $< 140\text{s}$ e a concentração de lactato sanguíneo poderia ser inferior àquela observada pós-exercício físico no domínio severo.

3.1.4 Caracterização da cinética do $\dot{V}O_2$ pulmonar

Em 1951, Henry propôs que o $\dot{V}O_2$ durante a transição do repouso para um trabalho muscular de carga constante seria descrito pela equação:

$$Y(t) = a_0(1 - e^{-kt})$$

Onde, $Y(t)$ corresponde ao $\dot{V}O_2$ no tempo t , a_0 seria o $\dot{V}O_2$ em estado estável (ou seja, uma resposta de amplitude uma vez que o equilíbrio entre o acúmulo e a oxidação de substratos foi atingido) e k seria a constante de velocidade que seria independente (matematicamente não correlacionado) de a_0 e carga de trabalho que elicita a resposta. Usando esse sistema de feedback, a_0 aumentaria linearmente com a carga de trabalho, até o ponto onde as limitações sistêmicas previnem um maior aumento (Henry, 1951). Logo, Henry testou sua hipótese mensurando $\dot{V}O_2$ em sujeitos pedalando um ciclo ergômetro

em diferentes cargas de trabalho, confirmando respostas curvilíneas descritas pelo modelo exponencial proposto por ele. Contudo, torna-se importante ressaltar que os sujeitos exercitavam-se em cargas de trabalho relativamente leves, utilizando pequenas frações de sua reserva metabólica. Por tal razão, em um estudo posterior, Henry e De Moor (1956) indicaram que, durante um exercício físico incremental, o aumento no $\dot{V}O_2$ com a progressão da carga de trabalho não poderia ser explicado através de uma equação monoexponencial, mas sim através de uma equação com dois componentes exponenciais.

Em concordância com a hipótese de Henry e De Moor (1956), Mahler (1980) propôs que a resposta exponencial de um sistema é consistente com a existência de um ‘erro de sinal’ (ou seja, a diferença entre o valor requerido e o valor atual, nesse caso, leia-se $\dot{V}O_2$) e de um controle de feedback da resposta até que o ‘erro de sinal’ seja eliminado (FIG.4). Uma função exponencial é composta, portanto, por uma amplitude e uma constante de tempo (τ , o equivalente de $1/k$) (Whipp, 1971), refletindo o tempo necessário para se atingir 63% da amplitude total. A natureza exponencial da resposta de $\dot{V}O_2$ pulmonar na fase II poderia ser então descrita pela seguinte equação:

$$\dot{V}O_{2(t)} = \dot{V}O_{2(b)} + A (1 - e^{-(t-TD)/\tau})$$

Onde $\dot{V}O_{2(t)}$ representa o $\dot{V}O_2$ no tempo t , $\dot{V}O_{2(b)}$ é o $\dot{V}O_2$ repouso em precedência ao começo de uma transição para uma carga maior, A é a amplitude em estado estável da resposta do $\dot{V}O_2$, e $(1 - e^{-(t-TD)/\tau})$ é a função exponencial descrevendo a velocidade na qual o $\dot{V}O_2$ está aumentando rumo a amplitude A em estado estável. Na supracitada função exponencial, t é o tempo, TD é o tempo de *delay* antes do começo do termo exponencial, e τ é a constante de tempo. Logo, para uma constante de tempo τ de 30s: 63% da resposta de A é atingida após 30s; 86% da resposta de A é atingida após 60s (ou seja, $2 \times \tau$; $1.0 - 0.63 = 0.37$; $(0.37 \times 0.63) + 0.63 = 0.86$); 95% da resposta de A é atingida após 90s ($3 \times \tau$); 98% da resposta de A é atingida após 120s ($4 \times \tau$); e >99% da resposta de A é atingida após 150s ($5 \times \tau$). Porém, considera-se que a resposta de uma curva monoexponencial é completa após 4τ .

Conforme proposto originalmente por Henry e De Moor (1956), um termo exponencial adicional é necessário durante exercício físico pesado ou severo para um melhor ajuste das respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ pulmonar após o término da fase I (Barstow e Mole, 1991):

$$\dot{V}O_{2(t)} = \dot{V}O_{2(b)} + A_p (1 - e^{-(t-TD_p)/\tau_p}) + A_s (1 - e^{-(t-TD_s)/\tau_s})$$

Onde A_p e A_s indicam as respostas de amplitude para os componentes rápido e lento do $\dot{V}O_2$ pulmonar, respectivamente; TD_p e TD_s o tempo de *delay* para os componentes rápido e lento, respectivamente; e τ_p e τ_s são as constantes de tempo para os componentes rápido e lento, respectivamente.

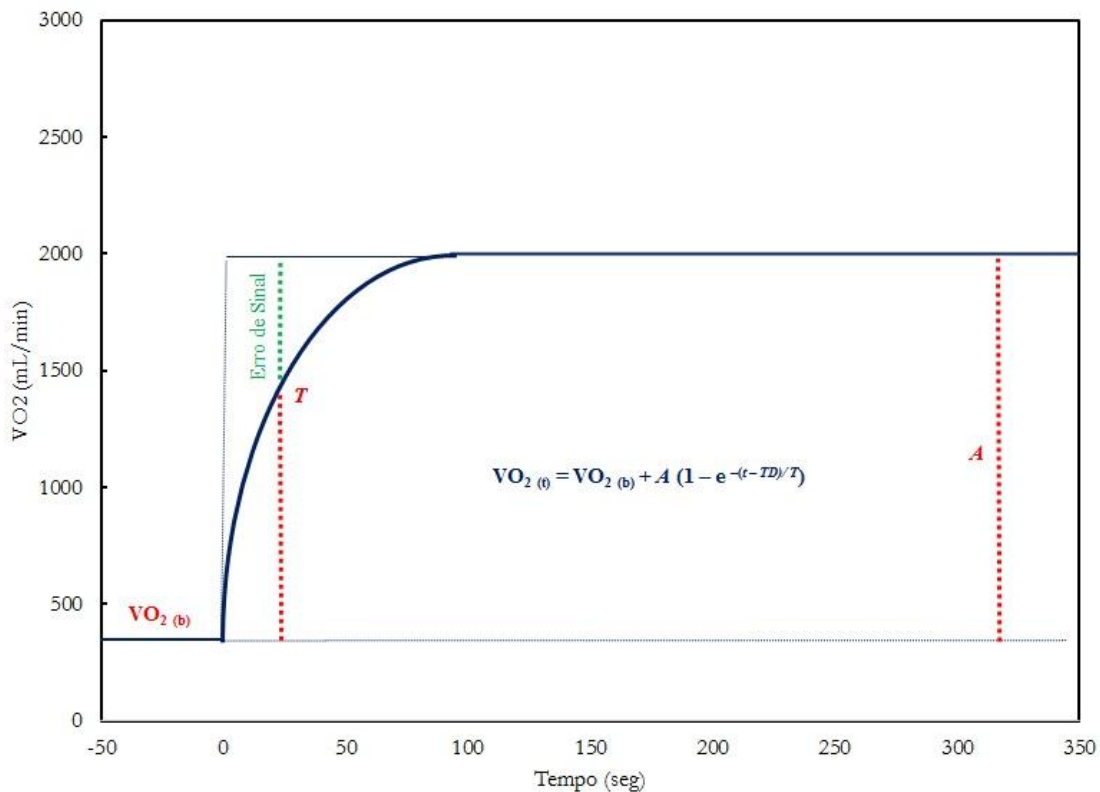


FIGURA 4. Representação gráfica do aumento exponencial ocorrido no $\dot{V}O_2$ pulmonar no começo do exercício físico. Nota-se que a velocidade do aumento no $\dot{V}O_2$ pulmonar é quantificada pela constante de tempo τ da equação exponencial, onde $\dot{V}O_{2(t)}$ corresponde ao $\dot{V}O_2$ no tempo t , $\dot{V}O_{2(b)}$ é o $\dot{V}O_2$ repouso em precedência ao início de uma transição para uma carga de trabalho maior, e A é a resposta de amplitude em estado estável do $\dot{V}O_2$ (linha tracejada, vertical), acima do $\dot{V}O_{2(b)}$. Nota-se ainda a presença do erro de sinal metabólico (linha tracejada sobre $\dot{V}O_2$, vertical), a qual tem sua magnitude reduzida a cada aumento na τ .

3.2 RESPOSTAS DINÂMICAS DO $\dot{V}O_2$ PULMONAR: EFEITOS DA IDADE E TREINAMENTO

Evidências indicam que a velocidade das respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ no início do exercício físico torna-se mais lenta com o avanço da idade (Babcock et al., 1994; Bell et al., 1999; DeLorey et al. 2005). O efeito da idade cronológica é provavelmente secundário, porém associado, aos decréscimos na aptidão física e mudanças morfofuncionais causadas pelo envelhecimento (Bell et al., 1999; Lakatta e Levy, 2003), os quais poderiam alterar o equilíbrio entre a disponibilidade e a utilização de O_2 pelos músculos ativos. Como citado anteriormente, uma lentidão na velocidade de ajuste do metabolismo oxidativo pode resultar em um aumento no déficit de O_2 e na necessidade da fosforilação de substratos intramusculares para a geração de ATP em quantidades suficientes para a continuidade do exercício físico (Poole et al., 2005). Portanto, sujeitos idosos poderiam apresentar fadiga precoce e reduzida tolerância ao exercício físico.

A disponibilidade de O_2 aos músculos ativos é um fator determinante da velocidade das respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ (Tschakovsky e Hughson, 1999; Hughson et al., 2001; Tschakovsky e Sheriff, 2004). Se por um lado a disponibilidade ‘central’ de O_2 aos músculos ativos parece não limitar a velocidade das respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ (Bell et al., 2001), por outro lado a distribuição do fluxo sanguíneo local para os músculos ativos parece ser crítica para o equilíbrio entre a disponibilidade e a utilização do O_2 durante a fase cinética inicial do exercício físico (Hirai et al., 2009; Dumanoir et al., 2010). De fato, estudos recentes usando a técnica de espectroscopia por infravermelho proximal (do termo inglês, *near-infrared spectroscopy*) indicam que sujeitos idosos tem uma taxa de desoxigenação microvascular muscular extremamente rápida (DeLorey et al., 2003), e associada com uma lentidão na resposta dinâmica do $\dot{V}O_2$ no início do exercício físico, sugerem que o aumento no fluxo sanguíneo microvascular muscular é retardado em comparação ao $\dot{V}O_{2m}$ (Harper et al., 2006; DeLorey, 2005). Logo, a redução no fluxo sanguíneo microvascular ocorrida com o envelhecimento reflete-se seja pela maior $\Delta[HHb]/\Delta\dot{V}O_2$ (DeLorey et al., 2004; Murias et al., 2010) assim como por uma maior queda na pressão de O_2 microvascular (PO_{2mv}) nos sujeitos idosos em comparação aos sujeitos mais jovens (Behnke et al., 2005). Tal dependência dos sujeitos idosos por uma maior extração de O_2 na fase inicial

do exercício físico é o reflexo de uma menor razão entre o fluxo sanguíneo local (microvascular) e $\dot{V}O_{2m}$.

Evidências indicam que a velocidade das respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ no início do exercício físico torna-se mais lenta mesmo em sujeitos jovens, porém sedentários (Jones e Poole, 2005). De fato, estudos transversais (Carter et al., 2000; Russell et al., 2002; Koppo et al., 2004), nos quais grupos com características “extremas” são comparados entre si (por ex., sujeitos sedentários vs treinados), e longitudinais (Phillips et al., 1995; Norris e Petersen, 1998; Murias et al., 2010), onde as respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ são mensuradas pré- e pós-treinamento físico, indicam a existência de um maior desequilíbrio entre a disponibilidade e a utilização de O_2 dentro dos músculos ativos em adultos jovens sedentários, resultando em uma conseqüente lentidão na cinética do $\dot{V}O_2$ e na desoxigenação muscular. Tal desequilíbrio entre o transporte e a extração de O_2 , contudo, poderia ser atenuado com o exercício físico crônico e suas modificações associadas (Kalliokoski et al., 2005), as quais incluem mudanças nas características de fibras musculares, densidade mitocondrial, atividade enzimática oxidativa, densidade capilar, e perfusão muscular (Casaburi et al., 1989; Phillips et al., 1995; Kalliokoski et al., 2001). Logo, sujeitos ativos tendem a demonstrar uma τ do componente rápido da cinética do $\dot{V}O_2$ mais veloz em comparação aos seus pares menos ativos. De fato, Koppo et al. (2004) confirmaram que adultos jovens, porém ativos, apresentam uma τ mais veloz durante exercício físico moderado e severo em comparação com adultos jovens, porém sedentários. Um aspecto singular deste estudo refere-se ao fato que em ambos os grupos experimentais, a carga de trabalho negativamente afetou a τ , pois a variável tornou-se progressivamente mais lenta com o aumento da intensidade (60%GET vs 80%GET vs 50% Δ). As razões para tais achados não são claras; porém, acredita-se que o recrutamento gradual de fibras musculares do tipo II, com sua reduzida eficiência metabólica inerente, ocorrida com o aumento progressivo da carga de trabalho poderia explicar, ao menos parcialmente, os resultados deste estudo. De um ponto de vista teórico, os achados de Koppo et al. (2004) indicam a necessidade da compreensão dos mecanismos fisiológicos associados com as diferentes intensidades de exercício físico em estudos onde as respostas cinéticas do $\dot{V}O_2$ são examinadas como a variável dependente de interesse.

3.3 IPDE-5 E SEUS EFEITOS NA TROCA GASOSA DURANTE EXERCÍCIO FÍSICO

A reduzida vasodilatação dependente do endotélio tem sido considerada um fator determinante para o diminuído fluxo sanguíneo microvascular e *overshoot* transitório na razão entre $\Delta[\text{HHb}]/\Delta\text{VO}_2$ (DeSouza et al., 2000; Muller-Delp et al., 2002; Hirai et al., 2012; 2014). Em pesquisa com modelos animais, Hirai et al. (2012) sugeriram uma reduzida vasodilatação dependente do endotélio em ratos novos, porém sedentários, mas não em ratos novos treinados, sugerindo que o exercício físico crônico pode atenuar a diminuição do fluxo sanguíneo microvascular. Os autores notaram ainda que a inibição ou estímulo do NO afetou as respostas de oxigenação microvascular muscular, indicadas pela PO_2mv , na transição metabólica durante contrações repetidas, sugerindo um papel crucial da via de sinalização molecular NO/cGMP/PKGI (Taddei et al., 2000; Hirai et al., 2011, 2012, 2014). Logo, intervenções farmacológicas e nutricionais propostas para potencializar a resposta vasodilatadora endotelial através de uma maior disponibilidade e ação da via de sinalização molecular NO/cGMP/PKGI poderiam ser eficazes para acelerar a velocidade de ajuste do metabolismo oxidativo, aumentando a hiperemia microvascular próxima aos músculos ativos, reduzindo o déficit de O_2 e diminuindo a necessidade da fosforilação de substratos intramusculares para a produção de ATP em quantidades suficientes para a continuidade do exercício físico realizado por adultos jovens, porém sedentários.

A PDE-5 é um membro da família de enzimas fosfodiesterases, as quais são responsáveis pela degradação de nucleotídeos monofosfato cíclico 3',5', como cAMP e cGMP (Wright, 2006; Francis et al., 2010). Isoformas da PDE-5 catalisam somente as reações de hidrólise da cGMP, em tecidos onde são encontradas em uma larga quantidade, como células musculares lisas do corpo cavernoso peniano, células musculares lisas de vasos arteriais e venosos na circulação pulmonar e sistêmica, e em células musculares estriadas (Wallis et al., 1999; Sabatini et al., 2011). Na estimulação sexual, por exemplo, o NO é liberado pelos terminais nervosos não-colinérgicos e por células endoteliais no corpo cavernoso. Logo, as células musculares lisas nas artérias penianas relaxam devido a aumentada síntese de cGMP, desse modo aumentando a hiperemia peniana e resultando na ereção. Tais respostas podem ainda ser intensificadas e prolongadas pela inibição da PDE-5, atenuando a degradação de cGMP e melhorando o relaxamento muscular liso dos vasos sanguíneos no pênis. Devido ao papel fundamental que a via de

sinalização molecular NO/cGMP/PKGI tem sobre as respostas vasodilatadoras endoteliais em diversos tecidos (Wright, 2006; Francis et al., 2010), pode-se especular que o uso de inibidores farmacológicos seletivos para PDE-5 (iPDE-5, do termo inglês *phosphodiesterase-5 inhibitor*), tais como Sildenafil, Vardenafila, ou Tadalafila, poderia afetar significativamente a velocidade das respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ na fase inicial do exercício físico em sujeitos jovens, porém sedentários, idosos ou portadores de condições patológicas crônicas associadas com um menor fluxo sanguíneo local nos músculos ativos.

Em um estudo prévio, Hsu et al. (2006) notaram que a administração de 100mg de Sildenafil, um iPDE-5 comercializado sob o nome de Viagra®, modificou as respostas hemodinâmicas centrais durante exercício físico executado por jovens em uma condição de hipóxia, mas não em normoxia. Tal achado foi corroborado por estudos sucessivos com adultos jovens durante exercício físico submáximo (Di Luigi et al., 2012), máximo (Di Luigi et al., 2008) e supramáximo (Guidetti et al., 2008). Estudos recentes conduzidos por Roseguini et al. (2014) e Sperandio et al. (2014) sugerem que a administração de Sildenafil potencializa a hiperemia microvascular e oxigenação muscular durante exercício físico em adultos com patologias coronarianas em condição de normoxia, indicando que em situações onde a disponibilidade e/ou utilização de O_2 são reduzidas por patologias, envelhecimento, ou sedentarismo, inibir a PDE-5 poderia melhorar a capacidade para realizar exercício físico. Porém, até o momento, nenhum estudo foi conduzido para investigar se as respostas vasodilatadoras endoteliais induzidas pela administração dos iPDE-5 aumentam a biodisponibilidade de O_2 aos músculos ativos e capacidade de realizar exercício físico, via modificações hemodinâmicas centrais e/ou periféricas, em sujeitos jovens, porém sedentários, em normoxia. O conhecimento da relação entre a administração de iPDE-5 e suas respostas hemodinâmicas centrais e periféricas durante repouso e exercício físico fornece informações úteis para a compreensão dos fatores limitantes das respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ no início do exercício físico em sujeitos saudáveis, porém sedentários, portadores de patologias crônicas, ou idosos.

4 METODOLOGIA

4.1 PARTICIPANTES

Baseando-se na premissa que uma diferença de 10 ± 5 s em τ para a fase cinética primária das respostas de $\dot{V}O_2$ no início do exercício físico é significativa (Gerbino et al., 1996; Buchheit et al., 2009), um tamanho amostral mínimo de seis sujeitos por grupo experimental foi determinado, tendo como magnitude 0.8 e nível de significância α 0.05. Logo, 12 sujeitos do sexo masculino foram recrutados, sendo seis integrantes do grupo *Jovens Ativos* e seis integrantes do grupo *Jovens Inativos*. Tal alocação foi realizada com base na prática de 30min de atividade moderada contínua por três dias ou mais em uma semana (American College of Sports Medicine, 2006). Para o grupo *Jovens Inativos*, cada participante deveria ter praticado <30min de atividade moderada contínua por três dias ou mais em uma semana, nos últimos dois anos anteriormente ao início do estudo. Por sua vez, para o grupo *Jovens Ativos*, cada participante deveria ter praticado >30min de atividade física moderada por cinco dias, no mínimo, em uma semana, nos últimos dois anos anteriormente ao início do estudo. Cada participante foi informado a respeito dos propósitos, procedimentos experimentais, possíveis riscos e benefícios do estudo. Entretanto, com o intuito de evitar um viés de expectativa, os sujeitos foram informados que o propósito do estudo foi verificar os efeitos de uma intervenção farmacológica sobre a capacidade de realizar exercício físico. Todos os participantes tiveram acesso aos seus resultados somente após a finalização dos procedimentos experimentais do estudo. Os critérios de exclusão para o estudo foram: índice de massa corporal $>30.0 \text{ kg.m}^{-2}$, indicando um estado de obesidade; fumantes; respostas positivas ao questionário PAR-Q, histórico ou presença de condições patológicas crônicas que impossibilitem o esforço físico. Todos os participantes foram impedidos de utilizar qualquer tipo de medicação, agente anabólico ou suplementação nutricional que poderia influenciar o protocolo do estudo. Todos os procedimentos metodológicos foram elaborados em acordo com as diretrizes do Conselho Nacional de Saúde (1996) para pesquisas com seres humanos.

4.2 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS E INSTRUMENTAIS

4.2.1 Período pré-ingestão do Tadalafila

O presente estudo empregou um delineamento experimental prospectivo, aleatório, duplo-cego, e cruzado com grupo placebo (Thomas et al., 2005). Na primeira sessão do período pré-experimental, cada voluntário foi familiarizado com os procedimentos e instrumentos usados no estudo, sendo submetido a um teste de exercício físico com cargas incrementais, máximo. Cada participante foi instruído a evitar esforços vigorosos e ingestão de álcool nas 24 horas antecedentes à realização de cada teste. Todos os participantes foram instruídos a apresentar-se ao laboratório em um estado de hidratação adequada, assim como evitando a ingestão de produtos cafeinados e alimentos por um período não inferior a 3 horas antecedentes à realização de cada teste.

Cada participante realizou um teste de exercício físico de carga incremental, conduzido em um ciclo ergômetro validado para tal finalidade (Wattbike Pro, Nottingham, GBR) (Hopker et al. 2010), conforme protocolo descrito por Murias et al. (2010) para a determinação do $\dot{V}O_{2max}$ e GET. Cada participante começou pedalando por 3min em carga neutra com uma cadência selecionada constante, porém entre 60-80rpm. Subsequentemente, a carga de trabalho foi incrementada em 25 W.min⁻¹ até o participante atingir a sua exaustão volitiva. O teste foi finalizado uma vez que a cadência de pedalada foi reduzida >10rpm em relação à cadência de pedalada fixada, apesar de forte encorajamento verbal. Para atingir o seu $\dot{V}O_{2max}$, cada participante deveria atender dois dos seguintes critérios: (i) platô no $\dot{V}O_2$ (variação <150 mL.min⁻¹ no último estágio do teste); (ii) razão de troca respiratória >1.10; e (iii) frequência cardíaca dentro de 10bpm da frequência cardíaca máxima predita pela idade (Midgley et al., 2007). Logo, $\dot{V}O_{2max}$ foi definido como o valor médio mais alto do $\dot{V}O_2$ após o participante atingir os critérios supracitados. O GET foi definido com base nos dados médios dos parâmetros respiratórios e nos seguintes critérios: (i) primeiro aumento desproporcional no $\dot{V}CO_2$ no gráfico $\dot{V}O_2$ vs $\dot{V}O_2$; (ii) aumento na razão ventilação pulmonar ($\dot{V}_E/\dot{V}O_2$) sem nenhum aumento na razão $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$; e (iii) primeiro aumento na tensão O₂ ao final da expiração (*end tidal*) sem baixa na tensão CO₂ ao final da expiração (*end tidal*) (Vanhatalo et al., 2010). O GET foi definido, de modo independente, por três

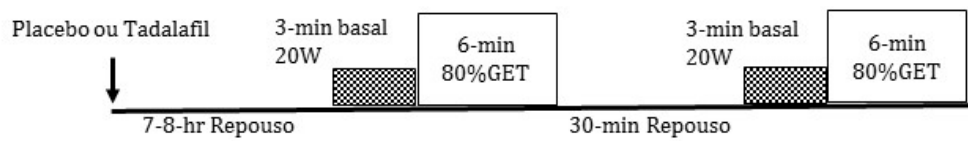
avaliadores usando arquivos de dados com códigos, onde os avaliadores não foram informados sobre o participante e a condição experimental em questão.

4.2.2 Período de ingestão do Tadalafila

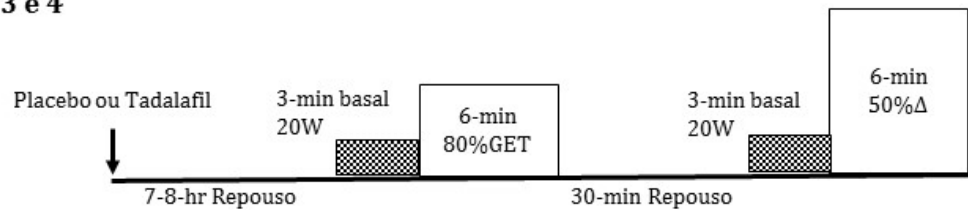
Todos os participantes foram alocados para os seus respectivos grupos experimentais, e receberam de modo aleatório, duplo-cego, e contrabalanceado, a administração oral de uma dose capsular de lactose monohidratado granular (placebo, 50mg) ou Tadalafila (20mg, Cialis®, Eli Lilly, EUA). Usando tal delineamento, cada participante foi o seu próprio controle, sendo que seis sujeitos fizeram o uso inicial de Tadalafila, enquanto os outros seis sujeitos restantes fizeram o uso de placebo. Para homogeneizar as propriedades farmacocinéticas do Tadalafila, cada participante ingeriu a droga entre 7-8 horas antes do começo da sessão experimental (Forgue et al., 2006; Di Luigi et al., 2008). Todas as prescrições foram administradas de um modo que os efeitos da droga em questão não foram transferidos de uma sessão experimental para outra, uma vez que o período de *washout* (14 dias) foi adequado para a meia-vida $t_{1/2}$ do Tadalafila (17.5 horas) (Forgue et al., 2006).

Usando placebo ou Tadalafila, cada participante realizou duas sessões experimentais, onde duas transições de uma carga de trabalho de 20W para uma carga de trabalho moderada (80%GET) ocorreram. Cada participante realizou ainda duas sessões experimentais adicionais, usando placebo ou Tadalafila, porém com uma transição de uma carga de trabalho de 20W para uma carga moderada (80%GET) e outra para uma carga vigorosa ($\Delta 50\%$; ou seja, uma carga de trabalho correspondendo a 50% da diferença entre GET e $\dot{V}O_{2max}$) (Koppo et al., 2004; Vanhatalo et al., 2010). Portanto, cada participante realizou quatro sessões experimentais, cada qual com duas séries de exercício físico em ciclo ergômetro, iniciando-se com uma carga de trabalho de 20W por 3min e finalizando com 6min de exercício físico em uma carga de trabalho correspondente a 80%GET (moderado) ou $\Delta 50\%$ (pesado) (FIG.5). Tal estratégia visa atenuar o rumor dos dados de $\dot{V}O_2$ usando uma abordagem BBB (Lamarra et al., 1987). Cada transição foi separada por 30min de repouso passivo. Somente os dados referentes ao exercício físico moderado foram incluídos no estudo.

Dias 1 e 2



Dias 3 e 4



* GET: Limiar Ventilatório

FIGURA 5. Delineamento experimental do estudo.

4.3 INSTRUMENTOS

Durante todos os testes, as mensurações de troca gasosa pulmonar e ventilação foram obtidas, BBB, com os participantes usando máscara nasobucal conectada a uma turbina ventilatória. O volume de gás inspirado e expirado e os sinais de concentração gasosa foram amostrados continuamente via tubo capilar conectado a um sistema metabólico telemétrico (K4b², Cosmed, Roma, Itália) capaz de realizar análises de O₂ (paramagnética) e CO₂ (infravermelho). O sistema metabólico K4b² é reconhecido por ser um sistema válido e fidedigno para mensurações de O₂, CO₂, e \dot{V}_E durante exercício físico em meio laboratorial (Duffield et al., 2010). Os sinais de volume e concentração foram alinhados para controlar o *delay* no trânsito gasoso através do tubo capilar e o tempo de leitura do analisador relativo ao sinal de volume. Desse modo, concentrações de $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, e \dot{V}_E foram obtidas com validade adequada para o estudo (Beaver et al., 1973). O leitor da turbina ventilatória foi calibrado anteriormente a cada teste usando uma seringa padrão de 3L (Hans Rudolph, Kansas City, EUA) e o sistema metabólico foi calibrado por um gás de concentração *standard*. As mensurações de frequência cardíaca foram obtidas continuamente através do uso de um sistema de cardiófrecuencímetro (Polar RS800CX, Polar Electro Ou, Kempele, Finlândia).

4.4 TRATAMENTO DOS DADOS

Usando uma abordagem BBB, os dados de $\dot{V}O_2$ de cada sessão foram examinados para excluir respirações errôneas causadas por tosse ou deglutição, com valores > 4 desvios padrão da média local (Koppo et al., 2004). Todos os dados de $\dot{V}O_2$, BBB, foram interpoladas para gerar escores de 1s, onde foram alinhados temporalmente no começo do exercício físico. O $\dot{V}O_2$ repouso ou basal foi definido como o $\dot{V}O_2$ médio mensurado entre 150 e 30s anteriores ao começo do exercício físico. Um modelo monoexponencial foi usado para examinar as respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ e frequência cardíaca no exercício físico moderado (Barstow e Mole, 1991). O componente cardiodinâmico inicial foi ignorado ao eliminar-se os primeiros 20s de exercício físico (Koppo et al., 2004). Para maiores detalhes sobre o modelo monoexponencial das respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$, por favor consultar a seção *Caracterização da cinética do $\dot{V}O_2$ pulmonar* (pg.9).

4.5 PROCEDIMENTOS ESTATISTICOS

Todos os dados foram analisados usando SPSS 17.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, EUA). Os dados foram expressos por média (M) \pm desvio-padrão (DP) da média. Uma análise de variância com medidas repetidas, seguida por *post hoc* de Bonferroni, foi usada para testar a existência de diferenças significativas entre placebo e Tadalafila, separadamente para os parâmetros dos componentes rápido (TDp , τp , Ap) do $\dot{V}O_2$ pulmonar e frequência cardíaca (τFC) durante exercício físico moderado. No modelo, tratamento (placebo vs Tadalafila) foi a condição *within subjects* e prática regular de atividade física (ativo vs inativo) foi a condição *between subjects*. O nível de significância α foi 0.05.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, D. G., LAMB, G. D., WESTERBLAD, H. Skeletal muscle fatigue: Cellular mechanisms. **Physiological Reviews**, v.88, p.287-332, 2008.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **ACSM's guidelines for exercise testing and prescription**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

BABCOCK, M. A., PATERSON, D. H., CUNNINGHAM, D. A., DICKINSON, J. R. Exercise on-transient gas exchange kinetics are slowed as a function of age. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.26, p.440-446, 1994.

BARSTOW, T. J., LAMARRA, N., WHIPP, B. J. Modulation of muscle and pulmonary O₂ uptakes by circulatory dynamics during exercise. **Journal of Applied Physiology**, v.68, p.979-989, 1990.

BARSTOW, T. J., MOLE, P. A. Linear and nonlinear characteristics of oxygen uptake kinetics during heavy exercise. **Journal of Applied Physiology**, v.71, p.2099-2106, 1991.

BEAVER, W. L., WASSERMAN, K., WHIPP, B. J. On-line computer analysis and breath-by-breath display of exercise function tests. **Journal of Applied Physiology**, v.34, p.128-132, 1973.

BEHNKE, B. J., DELP, M. D., DOUGHERTY, P. J., MUSCH, T. I., POOLE, D. C. Effects of aging on microvascular oxygen pressures in rat skeletal muscle. **Respiratory and Physiology Neurobiology**, v.146, p.259-268, 2005.

BELL, C., PATERSON, D. H., KOWALCHUK, J. M., CUNNINGHAM, D. A. Oxygen uptake kinetics of older humans are slowed with age but are unaffected by hyperoxia. **Experimental Physiology**, v.84, p.747-759, 1999.

BELL, C., PATERSON, D. H., KOWALCHUK, J. M., MOY, A. P., THORP, D. B., NOBLE, E. G., et al. Determinants of oxygen uptake kinetics in older humans following single-limb endurance exercise training. **Experimental Physiology**, v.86, p.659-665, 2001.

BUCHHEIT, M., LAURSEN, P. B., AHMAIDI, S. Effect of prior exercise on pulmonary O₂ uptake and estimated muscle capillary blood flow kinetics during moderate-intensity field running in men. **Journal of Applied Physiology**, v.107, p.460-470, 2009.

CARTER, H., JONES, A. M., BARSTOW, T. J., BURNLEY, M., WILLIAMS, C. A., DOUST, J. H. Effect of endurance training on oxygen uptake kinetics during treadmill running. **Journal of Applied Physiology**, v.89, p.1774-1752, 2000.

CASABURI, R., BARSTOW, T., ROBINSON, T., WASSERMAN, K. Influence of work rate on ventilatory and gas exchange kinetics. **Journal of Applied Physiology**, v.67, p.547-555, 1989.

CONSELHO NACIONAL DE SAUDE. **Resolução nº 196, de 10 de Outubro de 1996**. Brasília: Conselho Nacional de Saúde. 1996.

DELOREY, D. S., KOWALCHUK, J. M., PATERSON, D. H. Relationship between pulmonary O₂ uptake kinetics and muscle deoxygenation during moderate-intensity exercise. **Journal of Applied Physiology**, v.95, p.113-120, 2003.

DELOREY, D. S., KOWALCHUK, J. M., PATERSON, D. H. Effect of age on O₂ uptake kinetics and the adaptation of muscle deoxygenation at the onset of moderate-intensity cycling exercise. **Journal of Applied Physiology**, v.97, p.165-172, 2004.

DELOREY, D. S., KOWALCHUK, J. M., PATERSON, D. H. Adaptation of pulmonary O₂ uptake kinetics and muscle deoxygenation at the onset of heavy-intensity exercise in young and older adults. **Journal of Applied Physiology**, v.98, p.1697-1704, 2005.

DESOUZA, C. A., SHAPIRO, L. F., CLEVINGER, C. M., DINENNO, F. A., MONAHAN, K. D., TANAKA, H., et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. **Circulation**, v.102, p.1351-1357, 2000.

DI LUIGI, L., BALDARI, C., PIGOZZI, F., EMERENZIANI, G. P., GALLOTTA, M. C., IELLAMO, F., et al. The long-acting phosphodiesterase inhibitor tadalafil does not influence athletes' VO₂max, aerobic, and anaerobic thresholds in normoxia. **International Journal of Sports Medicine**, v.29, p.110-115, 2008.

DI LUIGI, L., SGRÓ, P., BADARI, C., GALLOTTA, M. C., EMERENZIANI, G. P., CRESCIOLI, C., et al. The phosphodiesterases type 5-inhibitor tadalafil reduces the activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in men during cycle ergometric exercise. **American Journal of Physiology**, v.302, p.E972-E978, 2012.

DUFFIELD, R., DAWSON, B., PINNINGTON, H. C., WONG, P. Accuracy and reliability of a Cosmed K4b2 portable gas analysis system. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v.7, p.11-22, 2004.

DUMANOIR, G. R., DELOREY, D. S., KOWALCHUK, J. M., PATERSON, D. H. Kinetics of VO₂ limb blood flow and regional muscle deoxygenation in young adults during moderate intensity, knee-extension exercise. **European Journal of Applied Physiology**, v.108, p.607-617, 2010.

FRANCIS, S. H., BUSCH, J. L., CORBIN, J. D. cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. **Physiological Reviews**, v.62, p.525-563, 2010.

FORGUE, S. T., PATTERSON, B. E., BEDDING, A. W., PAYNE, C. D., PHILLIPS, D. L., WRISHKO, R. E., et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.61, p.280-288, 2006.

GERBINO, A., WARD, S. A., WHIPP, B. J. Effects of prior exercise on pulmonary gas-exchange kinetics during high-intensity exercise in humans. **Journal of Applied Physiology**, v.80, p.99-107, 1996.

GAESSER, G. A., POOLE, D. C. The slow component of oxygen uptake kinetics in humans. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v.24, p.35-70, 1996.

GRASSI, B., POOLE, D. C., RICHARDSON, R. S., KNIGHT, D. R., ERICKSON, B. K., WAGNER, P. D. Muscle O₂ uptake kinetics in humans: implications for metabolic control. **Journal of Applied Physiology**, v.80, p.988-998, 1996.

GUIDETTI, L., EMERENZIANI, G. P., GALLOTTA, M. C., PIGOZZI, F., DI LUIGI, L., BALDARI, C. Effect of tadalafil on anaerobic performance indices in healthy athletes. **British Journal of Sports Medicine**, v.42, p.130-133, 2008.

HARPER, A. J., FERREIRA, L. F., LUTJEMEIER, B. J., TOWNSEND, D. K., BARSTOW, T. J. Human femoral artery and estimated muscle capillary blood flow kinetics following the onset of exercise. **Experimental Physiology**, v.91, p.661-671, 2006.

HENRY, F. M. Aerobic oxygen consumption and alactic debt in muscular work. **Journal of Applied Physiology**, v.3, p.427-438, 1951.

HENRY, F. M., DEMOOR, J. C. Lactic and alactic oxygen consumption in moderate exercise of graded intensity. **Journal of Applied Physiology**, v.8, p.608-614, 1956.

HILL, D. W., POOLE, D. C., SMITH, J. C. The relationship between power and the time to achieve VO₂max. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.34, p.709-714, 2002.

HIRAI, D. M., COPP, S. W., FERGUSON, S. K., HOLDSWORTH, C. T., McCULLOUGH, D. J., BEHNKE, B. J., et al. Exercise training and muscle microvascular oxygenation: functional role of nitric oxide. **Journal of Applied Physiology**, v.113, p.557-565, 2012.

HIRAI, D. M., COPP, S. W., HAGEMAN, K. S., POOLE, D. C., MUSCH, T. I. Aging alters the contribution of nitric oxide to regional muscle hemodynamic control at rest and during exercise in rats. **Journal of Applied Physiology**, v.111, p.989-998, 2011.

HIRAI, D. M., COPP, S. W., HERSPRING, K. F., FERREIRA, L. F., POOLE, D. C., MUSCH T. I. Aging impacts microvascular oxygen pressures during recovery from contractions in rat skeletal muscle. **Respiratory and Physiology Neurobiology**, v.169, p.315-322, 2009.

HIRAI, D. M., COPP, S. W., HOLDSWORTH, C. T., FERGUSON, S. K., McCULLOUGH, D. J., BEHNKE, B. J., et al. Skeletal muscle microvascular oxygenation dynamics in heart failure: exercise training and nitric oxide-mediated function. **American Journal of Physiology**, v.306, p.H690-H698, 2014.

HOPKER, J., MYERS, S., JOBSON, S. A., BRUCE, W., PASSFIELD, L. Validity and reliability of the Wattbike cycle ergometer. **International Journal of Sports Medicine**, v.31, p.731-736, 2010.

HUGHSON, R. L., TSCHAKOVSKY, M. E., HOUSTON, M. E. Regulation of oxygen consumption at the onset of exercise. **Exercise and Sport Science Reviews**, v.29, p.129-133, 2001.

HSU, A. R., BARNHOLT, K. E., GRUNDMANN, N. K., LIN, J. H., MCCALLUM, S. W., FRIEDLANDER, A. L. Sildenafil improves cardiac output and exercise performance during acute hypoxia, but not normoxia. **Journal of Applied Physiology**, v.100, p.2031-2040, 2006.

JEUKENDRUP, A. E., WALLIS, G. Measurement of substrate oxidation during exercise by means of gas exchange measurements. **International Journal of Sports Medicine**, v.1, p.S28-S37, 2005.

JONES, A. M., GRASSI, B., CHRISTENSEN, P. M., KRUSTRUP, P., BANGSBO, J., POOLE, D. C. Slow component of VO₂ kinetics: mechanistic bases and practical applications. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.43, p.2046-2062, 2011.

JONES, A. M., POOLE, D. C. Introduction to oxygen uptake kinetics and historical development of the discipline. In: JONES, A. M., POOLE, D. C. (editors). **Oxygen uptake kinetics in sport, exercise, and medicine**. London, UK: Routledge, 2005.

KALLIOKOSKI, K. K., OIKONEN, V., TAKALA, T. O., SIPILA, H., KNUUTI, J., NUUTILA, P. Enhanced oxygen extraction and reduced flow heterogeneity in exercising muscle in endurance-trained men. **American Journal of Physiology**, v.280, p.E1015-E10121, 2001.

KALLIOKOSKI, K. K., KNUUTI, J., NUUTILA, P. Relationship between muscle blood flow and oxygen uptake during exercise in endurance-trained and untrained men. **Journal of Applied Physiology**, v.98, p.380-383, 2005.

KOPPO, K., BOUCKAERT, J., JONES, A. M. Effects of training status and exercise intensity on phase II VO₂ kinetics. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.36, p.225-232, 2004.

LAKATTA, E. G., LEVY, D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I. aging arteries: a 'set up' for vascular disease. **Circulation**, v.107, p.139-146, 2003.

LAMARRA, N., WHIPP, B. J., WARD, S. A., WASSERMAN, K. Effects of interbreath fluctuations on characterizing exercise gas exchange kinetics. **Journal of Applied Physiology**, v.62, p.2003-2012, 1987.

LINNARSON, D. Dynamics of pulmonary gas exchange and heart rate changes at start and end of exercise. **Acta Physiologica Scandinavica**, v.415, p.1-68, 1974.

MACFARLANE, D. J. Automated metabolic gas analysis systems: a review. **Sports Medicine**, v.31, p.841-861, 2001.

MAHLER, M. Kinetics and control of oxygen consumption in skeletal muscle. In: CERRETELLI, P., WHIPP, B. J. (editors). **Exercise bioenergetics and gas exchange**. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 2005.

MALLORY, L. A., SCHEUERMANN, B. W., HOELTING, B. D., WEISS, M. L., MCALLISTER, R. M., BARSTOW, T. J. Influence of peak VO₂ and muscle fiber type on the efficiency of moderate exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.34, p.1279-1287, 2002.

MIDGLEY, A. W., MCNAUGHTON, L. R., POLMAN, R., MARCHANT, D. Criteria for determination of maximal oxygen uptake: a brief critique and recommendations for future research. **Sports Medicine**, v.37, p.1019-1028, 2007.

MULLER-DELP, J. M., SPIER, S. A., RAMSEY, M. W., DELP, M. D. Aging impairs endothelium-dependent vasodilation in rat skeletal muscle arterioles. **American Journal of Physiology**, v.283, p.H1662-H1672, 2002.

MURIAS, J. M., KOWALCHUK, J. M., PATERSON, D. H. Speeding of VO₂ kinetics with endurance training in old and young men is associated with improved matching of local O₂ delivery to muscle O₂ utilization. **Journal of Applied Physiology**, v.108, p.913-922, 2010.

NORRIS, S. R., PETERSEN, S. R. Effect of endurance training on transient oxygen uptake responses in cyclists. **Journal of Sports Sciences**, v.16, p.733-738, 1998.

PHILLIPS, S. M., GREEN, H. J., MACDONALD, M. J., HUGHSON, R. L. Progressive effect of endurance training on VO₂ kinetics at the onset of submaximal exercise. **Journal of Applied Physiology**, v.79, p.1914-1920, 1995.

POOLE, D. C. Role of exercising muscle on slow component of Vo₂. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.26, p.1335-1340, 1994.

POOLE, D. C., WARD, S. A., GARDNER, G. W., WHIPP, B. J. Metabolic and respiratory profile of the upper limit for prolonged exercise in man. **Ergonomics**, v.31, p.1265-1279, 1988.

POOLE, D. C., BARSTOW, T. J., MCDONOUGH, P., JONES, A. M. Control of oxygen uptake during exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.40, p.462-474, 2008.

POOLE, D. C., JONES, A. M. Towards an understanding of the mechanistic bases of VO₂ kinetics. In: JONES, A. M., POOLE, D. C. (editors). **Oxygen uptake kinetics in sport, exercise, and medicine**. London, UK: Routledge, 2005

POOLE, D. C., KINDIG, C. A., BEHNKE, B. J. VO₂ kinetics in different disease states. In: JONES, A. M., POOLE, D. C. (editors). **Oxygen uptake kinetics in sport, exercise, and medicine**. London, UK: Routledge, 2005.

PRINGLE, J. S., JONES, A. M. Maximal lactate steady state, critical power, and EMG during cycling. **European Journal of Applied Physiology**, v.88, p.214-226, 2002.

ROSEGUINI, B. T., HIRAI, D. M., ALENCAR, M. C., RAMOS, R. P., SILVA, B. M., WOLOSKER, N., et al. Sildenafil improves skeletal muscle oxygenation during exercise in men with intermittent claudication. **American Journal of Physiology**, 2014 [ahead of print]

RUSSELL, A., WADLEY, G., SNOW, R., GIACOBINO, J. P., MUZZIN, P., GARNHAM, A., et al. Slow component of VO₂ kinetics: the effect of training status, fiber type, UCP3 mRNA, and citrate synthase activity. **International Journal of Obesity**, v.26, p.157-164, 2002.

SABATINI, S., SGRO, P., DURANTI, G., CECI, R., DI LUIGI, L. Tadalafil alters energy metabolism in C2C12 skeletal muscle cells. **Acta Biochimica Polonica**, v.58, p.237-241, 2011.

SCHEUERMANN, B. W., BARSTOW, T. J. O₂ uptake kinetics during exercise at peak O₂ uptake. **Journal of Applied Physiology**, v.95, p.2014-2022, 2003.

SPERANDIO, P. A., BORGHI-SILVA, A., BARROCO, A., NERY, L. E., ALMEIDA, D. R., NEDER, J. A. Sildenafil improves microvascular O₂ delivery-to-utilization matching and accelerates exercise O₂ uptake kinetics in chronic heart failure. **American Journal of Physiology**, v.297, p.H1720-1728, 2014.

SPRIET, L. L., HARGREAVES, M. Overview of exercise metabolism. In: SPRIET, L. L., HARGREAVES, M. (editors). **Exercise metabolism**. Champaign, USA: Human Kinetics, 2006.

TADDEI, S., GALETTA, F., VIRDIS, A., GHIADONI, L., SALVETTI, G., FRANZONI, F., et al. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. **Circulation**, v.101, p.2896-2901, 2000.

THOMAS, J. R., NELSON, J. K., SILVERMAN, S. J. **Research methods in physical activity**. Champaign, UK: Human Kinetics, 2005.

TSCHAKOVSKY, M. E., HUGHSON, R. L. Interaction of factors determining oxygen uptake at the onset of exercise. **Journal of Applied Physiology**, v.86, p.1101-1113, 1999.

TSCHAKOVSKY, M. E., SHERIFF, D. D. Immediate exercise hyperemia: contributions of the muscle pump vs. rapid vasodilation. **Journal of Applied Physiology**, v.97, p.739-747, 2004.

VANHATALO, A., BAILEY, S. J., BLACKWELL, J. R., DI MENNA, F. J., PAVEY, T. G., WILKERSON, D. P., et al. Acute and chronic effects of dietary nitrate supplementation on blood pressure and the physiological responses to moderate-intensity and incremental exercise. **American Journal of Physiology**, v.299, p.R1121-R1131, 2010.

WALLIS, R., CORBIN, J. D., FRANCIS, S. H., ELLIS, P. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro. **American Journal of Cardiology**, v.83, p.C3-C12, 1999.

WHIPP, B. J. Rate constant for the kinetics of oxygen uptake during light exercise. **Journal of Applied Physiology**, v.30, p.261-263, 1971.

WHIPP, B. J., MAHLER, M. Dynamics of pulmonary gas exchange during exercise. In: WEST, J. B. (editor). **Pulmonary gas exchange**. New York, NY: Academic Press, 1980.

WHIPP, B. J., WASSERMAN, K. Oxygen uptake kinetics for various intensities of constant-load work. **Journal of Applied Physiology**, v.33, p.351-356, 1972.

WHIPP, B. J., WARD, S. A., LAMARRA, N., DAVIS, J. A., WASSERMAN, K. Parameters of ventilatory and gas exchange dynamics during exercise. **Journal of Applied Physiology**, v.52, p.1506-1513, 1982.

WRIGHT, P. J. Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE) inhibitors. **International Journal of Clinical Practice**, v.60, p.967-975, 2006.

6 CAPÍTULO I

ARTIGO CIENTÍFICO

PERIÓDICO

Revista Brasileira de Medicina do Esporte

CATEGORIA DO MANUSCRITO

Original

TÍTULO EM PORTUGUÊS

A Inibição da Fosfodiesterase-5 Tadalafila Não Afeta as Respostas Dinâmicas do Consumo de Oxigênio Pulmonar durante Exercício Físico Submáximo em Homens Jovens Ativos e Inativos

TÍTULO EM INGLÊS

No Influence of the phosphodiesterase5 inhibitor Tadalafil on pulmonary oxygen uptake kinetics during submaximal exercise in trained and untrained, young men.

TÍTULO RESUMIDO

Inibidores da Fosfodiesterase-5 e Exercício Físico

AUTORES

Jayne Maria Borim (Educação Física), Cosme Franklim Buzzachera (Educação Física)

AFILIAÇÃO

Universidade Norte do Paraná

CORRESPONDÊNCIA

Prof. Dr. Cosme Franklim Buzzachera, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Norte do Paraná, Av. Paris, 675 Jardim Piza, CEP 86.041-120, Londrina (PR), Brasil. E-mail: cosme.buzzachera@unopar.br

RESUMO

Introdução: O propósito do presente estudo foi examinar se a administração oral de Tadalafila, um inibidor seletivo da fosfodiesterase-5 usado para fins terapêuticos e recreativos, influencia as respostas dinâmicas do consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) durante exercício físico submáximo em adultos jovens, ativos e inativos. **Métodos:** Usando um delineamento experimental duplo-cego, *crossover*, com um período de *washout* de 14 dias, seis homens ativos (idade 23.3 ± 3.2 anos) e seis homens inativos (idade 22.3 ± 1.0 anos) ingeriram, de modo randômico, uma capsula de placebo ou Tadalafila (20mg). Após a administração oral de placebo ou Tadalafila, cada participante realizou uma série de transições de uma carga de trabalho de 20W para uma carga de trabalho moderada (80%GET) em ciclo ergômetro. Dados oriundos de trocas gasosas, respiração-por-respiração, e frequência cardíaca foram coletados durante repouso e exercício físico, e as respostas cinéticas do $\dot{V}O_2$ e frequência cardíaca foram modeladas por curvas mono- exponenciais. Dados foram analisados usando análise de variância com medidas repetidas e testes *t* não pareados. **Resultados:** A constante $\tau \dot{V}O_2$ foi mais lenta ($P < 0.05$) em jovens ativos comparados aos seus pares inativos seja na condição placebo ($42 \pm 14s$ vs $29 \pm 5s$) ou Tadalafila ($42 \pm 15s$ vs $29 \pm 14s$), respectivamente; porém, $\tau \dot{V}O_2$ foi inalterada pela ingestão de Tadalafila. O *TD* foi similar entre jovens ativos e inativos na condição placebo ($20 \pm 5s$ e $24 \pm 7s$), porém não na condição Tadalafila ($11 \pm 5s$ e $28 \pm 7s$; $P < 0.05$), respectivamente; contudo, *TD* não foi afetado pela ingestão da droga. Por fim, τFC também foi similar entre jovens ativos e inativos nas condições placebo ($38 \pm 12s$ e $42 \pm 8s$) e Tadalafila ($36 \pm 8s$ e $30 \pm 12s$; $P > 0.05$), respectivamente, sendo pouco afetada pela ingestão de Tadalafila. **Conclusão:** Os resultados do presente estudo sugerem que a inibição da fosfodiesterase-5 via Tadalafila não influencia as respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ durante exercício físico moderado em adultos jovens, ativos ou inativos.

PALAVRAS CHAVE: Tadalafila; Sedentarismo; Cinética; Exercício.

ABSTRACT

Introduction: This study examined whether the ingestion of Tadalafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor commonly used for therapeutic and nontherapeutic purposes, influences pulmonary $\dot{V}O_2$ kinetics during moderate-intensity cycle exercise in trained and untrained young adults. **Methods:** Six trained (mean age 23.3 ± 3.2 yr) and six untrained (mean age 22.3 ± 1.0 yr) males were randomly assigned to receive either one tablet of placebo or Tadalafil (20mg) in a double-blind crossover design, with a 14-days wash-out period between the two conditions. After the oral administration of either placebo or Tadalafil, subjects performed series of square-wave transitions from unloaded cycling to moderate-intensity exercise (80%GET). Pulmonary gas exchange and heart rate were measured continuously throughout rest and exercise transitions, and the kinetics of $\dot{V}O_2$ and HR were modeled using two independent exponential terms. Data were analyzed using repeated-measures analysis of variance and unpaired *t* tests. **Results:** The $\tau \dot{V}O_2$ was slower ($P < 0.05$) in untrained than trained in both placebo (42 ± 14 s vs 29 ± 5 s) and Tadalafil (42 ± 15 s vs 29 ± 14 s) conditions, respectively, but unaffected by the drug ingestion. The *TD* was similar in trained and untrained for placebo (20 ± 5 s and 24 ± 7 s) condition, but not for Tadalafil (11 ± 5 s and 28 ± 7 s; $P < 0.05$) condition, respectively; however, the *TD* was also unaffected by the drug ingestion. The τ FC was also similar in trained and untrained for both placebo (38 ± 12 s and 42 ± 8 s) and Tadalafil (36 ± 8 s and 30 ± 12 s; $P > 0.05$) conditions, respectively, and did not differ between the two conditions. **Conclusion:** These results imply that inhibition of phosphodiesterase-5 with Tadalafil does not influence pulmonary $\dot{V}O_2$ kinetics during submaximal exercise in young adults, regardless of training status.

Keywords: Tadalafil; Sedentarism; Kinetics; Exercise.

INTRODUÇÃO

A musculatura esquelética humana é capaz de adequar-se para diferentes demandas energéticas, seja de modo imediato ou por longa duração, através da fosforilação oxidativa e de substratos¹. Tais demandas energéticas raramente são constantes, com exceção do repouso ou do exercício físico de carga fixa em ambiente controlado. Portanto, transições múltiplas e velozes de uma demanda energética para outra caracterizam o movimento humano. A habilidade para realizar tais transições depende, em parte, da velocidade na qual a demanda energética (neste caso, leia-se consumo de oxigênio, $\dot{V}O_2$) é capaz de elevar-se do seu estado de repouso até adequar-se ao esforço desejado². Um aumento rápido no $\dot{V}O_2$ requer o trabalho coordenado dos sistemas respiratório, cardiovascular, e muscular, os quais são responsáveis por regular o fluxo de oxigênio e de substratos energéticos para os músculos ativos e remover o calor, dióxido de carbono, e outros produtos derivados dos processos metabólicos¹. Desse modo, uma resposta dinâmica (ou cinética) mais rápida do $\dot{V}O_2$ pode significar uma menor produção de ácido lático e íons hidrogênio nos músculos ativos, retardando o processo de fadiga muscular³.

Evidências sugerem que a reduzida vasodilatação dependente do endotélio é um fator limitante para o diminuído fluxo sanguíneo microvascular muscular e *overshoot* transitório na razão entre concentração de hemoglobina desoxigenada e $\dot{V}O_2$ ($\Delta[HHb]/\Delta\dot{V}O_2$)^{4,6}. De fato, em pesquisa com modelos animais, Muller-Delp et al.⁴ verificaram uma reduzida vasodilatação dependente do endotélio nas artérias e arteríolas do músculo 'oxidativo' sóleo em ratos idosos, mas não em ratos novos, sugerindo uma diminuída distribuição do fluxo sanguíneo local com o envelhecimento. Entretanto, Hirai et al.⁵ indicaram que a reduzida vasodilatação dependente do endotélio poderia ser encontrada em ratos novos, porém sedentários, mas não em ratos novos treinados, sugerindo que o exercício físico crônico poderia atenuar a diminuição do fluxo sanguíneo microvascular, independentemente da idade. A reduzida resposta vasodilatadora em ratos novos, porém sedentários, poderia ser ocasionada por uma atenuada biodisponibilidade e ação da via de sinalização óxido nítrico (NO)/guanosina monofosfato cíclico (cGMP)/proteína quinase dependente do cGMP (PKGI)^{5,7}. Portanto, intervenções farmacológicas ou nutricionais propostas com o escopo de potencializar a resposta vasodilatadora

endotelial através de uma maior biodisponibilidade e ação da via de sinalização NO/cGMP/PKGI poderiam ser eficazes para acelerar a velocidade de ajustes do metabolismo oxidativo intramuscular, aumentando a hiperemia microvascular, reduzindo o déficit de O₂ e diminuindo a necessidade da fosforilação de substratos para a geração de adenosina trifosfato (ATP) em quantidades suficientes para a continuidade do exercício físico.

A fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5) é uma enzima responsável por catalisar as reações de degradação da cGMP em tecidos onde são encontradas em uma alta concentração, como células musculares lisas do corpo cavernoso peniano e vasos arteriais e venosos da circulação pulmonar e sistêmica^{8,9}. Devido ao papel fundamental que a via de sinalização NO/cGMP/PKGI apresenta sobre as respostas vasodilatadoras endoteliais^{5,6}, especula-se que a administração de inibidores farmacológicos seletivos para PDE-5 (iPDE-5, do termo inglês *phosphodiesterase-5 inhibitor*), tais como Sildenafil, Vardenafila, ou Tadalafila, poderia afetar significativamente a velocidade das respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ na fase inicial do exercício físico em jovens sedentários, idosos, ou portadores de condições patológicas crônicas associadas com um reduzido fluxo sanguíneo local nos músculos ativos. De fato, pesquisas recentes por Roseguini et al.¹⁰ e Sperandio et al.¹¹ sugerem que a administração de 100mg de Sildenafil, um iPDE-5 comercialmente conhecido como Viagra, potencializa a hiperemia microvascular e oxigenação muscular durante exercício físico em adultos com distúrbios de origem coronariana. Porém, Hsu et al.¹² demonstraram que modificações hemodinâmicas positivas durante exercício físico poderiam ser verificadas mesmo em adultos jovens, saudáveis, porém em situação de hipóxia. Esses resultados reforçam a idéia de que em situações onde a disponibilidade de O₂ aos músculos é reduzida, como em condições hipóxicas, envelhecimento, certas patologias, ou mesmo sedentarismo, inibir a PDE-5 poderia acelerar as respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ e melhorar a capacidade individual de realizar exercício físico. Contudo, até o momento, nenhum estudo foi conduzido para investigar se as respostas vasodilatadoras endoteliais induzidas pela administração de iPDE-5 aumentam a disponibilidade de O₂ aos músculos ativos e melhoram a capacidade individual de realizar exercício físico em adultos jovens, porém sedentários, em uma situação de normoxia. Portanto, o escopo primário deste estudo foi examinar se a administração oral de Tadalafila, um inibidor seletivo da PDE-5 usado para fins terapêuticos e recreativos, poderia

influenciar as respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ durante exercício físico moderado em adultos jovens, ativos e inativos.

MATERIAIS E MÉTODOS

PARTICIPANTES

Baseando-se na premissa que uma diferença de 10 ± 5 seg na constante de tempo τ_p do componente primário da resposta cinética do $\dot{V}O_2$ no início do exercício físico é significativa¹³, um tamanho amostral mínimo de seis sujeitos por grupo experimental foi determinado, tendo como magnitude 0.8 e nível de significância α 0.05. Portanto, 12 homens foram selecionados, sendo seis integrantes do grupo *Jovens Ativos* e seis integrantes do grupo *Jovens Inativos*. Para alocar-se ao grupo *Jovens Inativos*, cada participante deveria ter praticado < 30min de atividade moderada contínua por três dias ou mais em uma semana, nos últimos dois anos anteriormente ao começo do estudo. Por sua vez, para alocar-se ao grupo *Jovens Ativos*, cada participante deveria ter praticado > 30min de atividade física moderada por cinco dias, no mínimo, em uma semana regular, nos últimos dois anos anteriormente ao começo do estudo¹⁴. Cada participante foi informado *a priori* a respeito dos propósitos, procedimentos experimentais, possíveis riscos e benefícios do estudo. Porém, com o intuito de evitar um viés de expectativa, os sujeitos foram informados que o propósito do estudo foi verificar os efeitos de uma intervenção farmacológica sobre a capacidade de realizar exercício físico. Os critérios de exclusão para o estudo foram: índice de massa corporal $>30.0 \text{ kg.m}^{-2}$, indicando um estado de obesidade; fumantes; respostas positivas ao questionário PAR-Q, histórico ou presença de condições patológicas crônicas que impossibilitem o esforço físico vigoroso. Todos os participantes foram impedidos de utilizar qualquer tipo de medicação, agente anabólico ou suplementação nutricional que poderia influenciar o protocolo do estudo. Todos os procedimentos metodológicos foram elaborados em acordo com as diretrizes do Conselho Nacional de Saúde¹⁶ para pesquisas com seres humanos.

PERÍODO PRÉ-INGESTÃO DO TADALAFILA

O presente estudo empregou um delineamento experimental prospectivo, aleatório, duplo-cego, e *crossover* com grupo placebo¹⁵. Na sessão pré-experimental, cada participante familiarizou-se com os procedimentos experimentais e instrumentos usados no estudo, sendo submetidos a um teste de exercício físico com cargas incrementais, máximo. Cada participante foi instruído a evitar esforços vigorosos e ingestão de álcool nas 24 horas antecedentes à realização de cada teste. Todos os participantes foram instruídos a apresentar-se ao laboratório em um estado de hidratação adequada, assim como evitando a ingestão de produtos cafeinados e alimentos por um período não inferior a 3 horas antecedentes à realização de cada teste.

Cada participante realizou um teste de exercício físico de carga incremental, conduzido em ciclo ergômetro (Wattbike Pro, Nottingham, GBR), conforme protocolo descrito por Murias et al.¹⁷ para a determinação do consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_{2max}$) e limiar de troca gasosa (GET, do termo inglês *gas exchange threshold*)¹⁸. Cada participante começou pedalando por 3min em carga neutra com uma cadência autosselecionada constante, porém entre 60-80rpm. Então, a carga de trabalho foi incrementada em $25W \cdot min^{-1}$ até o participante atingir a exaustão volitiva. O teste foi finalizado quando a cadência de pedalada foi reduzida $>10rpm$ em relação à cadência de pedalada fixada, apesar de forte encorajamento verbal pelos avaliadores. $\dot{V}O_{2max}$ foi definido como o valor médio de $\dot{V}O_2$ mais elevado após o participante atender, no mínimo dois, dos seguintes critérios: (i) um platô no $\dot{V}O_2$ (variação $<150mL \cdot min^{-1}$ no último estágio do teste); (ii) razão de troca respiratória >1.10 ; e (iii) frequência cardíaca dentro de 10bpm da frequência cardíaca máxima predita pela idade¹⁹. GET foi definido com base nos dados dos parâmetros respiratórios e critérios a seguir: (i) primeiro aumento desproporcional na produção de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$) no gráfico $\dot{V}O_2$ vs $\dot{V}O_2$; (ii) aumento na razão ventilação pulmonar ($\dot{V}_E/\dot{V}O_2$) com nenhum aumento na razão $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$; e (iii) primeiro aumento na tensão O_2 ao final da expiração (*end tidal*) sem baixa na tensão CO_2 ao final da expiração¹⁸. O GET foi definido, de modo independente, por três avaliadores usando arquivos de dados com códigos, onde todos os avaliadores não foram informados sobre o participante e a condição experimental em questão.

PERÍODO DE INGESTÃO DO TADALAFILA

Todos os participantes foram alocados para os seus respectivos grupos e receberam de modo aleatório, duplo-cego, e contrabalanceado, a administração oral de uma dose capsular de lactose monohidratado granular (placebo, 50mg) ou Tadalafila (20mg, Cialis®, Eli Lilly, EUA). Usando tal delineamento, cada participante foi o seu próprio controle¹⁵, sendo que seis sujeitos fizeram o uso inicial de Tadalafila, enquanto os outros seis sujeitos restantes fizeram o uso de placebo. Para homogeneizar as propriedades farmacocinéticas do Tadalafila, cada participante ingeriu a droga entre 7-8 horas antes do começo da sessão experimental^{20,21}. Todas as prescrições foram administradas de um modo que os efeitos da droga em questão não foram transferidos de uma sessão experimental para outra, uma vez que o período de *washout* (14 dias) foi adequado para a meia-vida $t_{1/2}$ do Tadalafila (17.5 horas)²⁰.

Usando placebo ou Tadalafila, cada participante realizou duas sessões experimentais, onde duas transições de uma carga de trabalho de 20W para uma carga de trabalho moderada (80%GET) ocorreram. Cada participante realizou ainda duas sessões experimentais adicionais, usando placebo ou Tadalafila, porém com uma transição de uma carga de trabalho de 20W para uma carga moderada (80%GET)^{18,22}. Portanto, cada participante realizou quatro sessões com séries de exercício físico em ciclo ergômetro, iniciando-se com uma carga de trabalho de 20W por 3min e finalizando com 6min de exercício físico em uma carga de trabalho correspondente a 80%GET (moderado). Tal estratégia visa atenuar o rumor dos dados de $\dot{V}O_2$ em uma abordagem respiração-por-respiração²³. Cada transição foi separada por 30min de repouso passivo.

*** INSERIR FIGURA 1 ***

INSTRUMENTOS

Em todos os testes, as mensurações de troca gasosa pulmonar e ventilação foram obtidas, respiração-por-respiração, com os participantes usando máscara nasobucal conectada a uma turbina ventilatória. O volume de gás inspirado e expirado e os sinais de concentração gasosa foram amostrados continuamente via tubo capilar conectado a um sistema metabólico telemétrico (K4b²,

Cosmed, Roma, Itália) capaz de realizar análises de O₂ (paramagnética) e CO₂ (infravermelho). Dados de volume e concentração foram alinhados para controlar o *delay* no trânsito gasoso através do tubo capilar e o tempo de leitura do analisador relativo ao sinal de volume. Desse modo, concentrações de $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, e \dot{V}_E foram obtidas com validade adequada para o estudo²⁴. O leitor da turbina ventilatória foi calibrado anteriormente a cada teste usando uma seringa padrão de 3L (Hans Rudolph, Kansas City, EUA) e o sistema metabólico foi calibrado por um gás de concentração *standard*. As mensurações de frequência cardíaca foram obtidas continuamente através do uso de um sistema de cardiofrequencímetro (Polar RS800CX, Polar Electro Ou, Kempele, Finlândia).

TRATAMENTO DOS DADOS

Em cada transição, os dados de $\dot{V}O_2$ foram examinados para excluir respirações errôneas causadas por tosse ou deglutição, com valores > 4 desvios padrão da média local²². Em seguida, os dados de $\dot{V}O_2$ foram interpoladas para gerar escores de 1seg, onde foram alinhados, de modo temporal, no começo do exercício físico. $\dot{V}O_2$ basal foi definido como o $\dot{V}O_2$ médio obtido entre 150 e 30seg precedentes a transição de uma carga de trabalho de 20W para uma carga moderada. Um modelo monoexponencial foi usado para examinar as respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ durante exercício físico moderado²⁵. O componente cardiodinâmico inicial foi ignorado ao eliminar-se os primeiros 20seg do exercício físico²². Por fim, cada resposta dinâmica do $\dot{V}O_2$ foi descrita usando a seguinte equação:

$$\dot{V}O_{2(t)} = \dot{V}O_{2(b)} + A_p (1 - e^{-(t - TD_p)/\tau_p})$$

(equação 1)

Onde $\dot{V}O_{2(t)}$ corresponde ao $\dot{V}O_2$ absoluto no tempo t e $\dot{V}O_{2(b)}$ é o $\dot{V}O_2$ basal precedente ao início da transição para uma carga de trabalho maior. A resposta cinética do $\dot{V}O_2$ foi ajustada (*best fit*) por uma curva monoexponencial que descreve a amplitude da resposta do $\dot{V}O_2$ acima do $\dot{V}O_{2(b)}$ (A_p), o tempo de *delay* precedente ao aumento no $\dot{V}O_2$ (TD_p) e constante de tempo (τ_p). Os dados de frequência cardíaca no começo do exercício físico, batida-por-batida, foram alinhados em intervalos de 1 seg e filtrados para batimentos anormais. Um modelo exponencial (equação 1) foi usado para examinar as

respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ durante exercício físico moderado²⁶.

PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS

Todos os dados foram analisados usando SPSS, versão 17.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, EUA). Os dados foram expressos por média (M) \pm desvio-padrão (DP) da média. Uma análise de variância com medidas repetidas, seguida por *post hoc* de Bonferroni, foi usada para testar a existência de diferenças significativas entre placebo e Tadalafila, separadamente para os parâmetros do componente rápido (TD_p , τ_p , A_p) do $\dot{V}O_2$ e frequência cardíaca (τ HR). Para o modelo, tratamento (placebo vs Tadalafila) foi a condição *within subjects* e prática regular de exercício físico (ativo vs inativo) foi a condição *between subjects*. O nível de significância α foi de 0.05

RESULTADOS

Aderência. A aderência reportada para a administração de placebo ou Tadalafila foi 100%, com os participantes informando que seus padrões de atividade física habitual e ingestão dietética foram similares no período do estudo. Embora a administração de Tadalafil tenha sido bem tolerada pelos participantes, efeitos colaterais como visão turva ($n = 1$) foram reportadas. Devido a presença da enzima fosfodiesterase-5 nos vasos retiniais, a droga pode ter causado uma vasodilatação de capilares retiniais com um aumento fluxo sanguíneo local, induzindo sintomas como visão turva ou aumentada sensibilidade à luz⁹.

Teste de Exercício Físico Incremental, Máximo. As características descritivas dos participantes do estudo são apresentadas na Tabela 1. Nenhuma diferença significativa foi verificada entre os grupos experimentais, com exceção do $\dot{V}O_{2max}$, o qual foi mais elevado entre jovens ativos em comparação aos seus pares inativos ($P < 0.05$).

*** INSERIR TABELA 1 ***

Teste de Exercício Físico de Carga Constante Moderada. Os dados descritivos das respostas fisiológicas durante repouso e exercício físico moderado são apresentados na Tabela 2. A potência produzida correspondente à 80%GET foi, em média, 90.0 ± 10.9 W para o grupo jovens inativos e 131.6 ± 26.5 W para o grupo jovens ativos. Em repouso, nenhuma resposta fisiológica diferiu entre os grupos com referência à prática regular de exercício físico (ativo vs inativo) e tratamento (placebo vs Tadalafila). Durante exercício físico moderado, por sua vez, todas as respostas fisiológicas foram superiores entre os jovens ativos em comparação aos jovens inativos ($P < 0.05$) com exceção da razão de troca respiratória e ventilação pulmonar; porém, nenhuma resposta fisiológica foi influenciada pela administração oral de Tadalafila em ambos os grupos experimentais.

*** INSERIR TABELA 2 ***

As respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ e da frequência cardíaca durante exercício físico moderado são apresentadas na Tabela 3. Em comparação aos jovens inativos, verificou-se que jovens ativos apresentam uma constante de tempo τ_p e um TD mais veloz ($P < 0.05$) do $\dot{V}O_2$, resultando em um reduzido tempo médio de resposta (MRT, do inglês *mean response time*; $\tau_p \times TD$). A A_p foi mais elevada em jovens ativos em comparação aos seus pares inativos ($P < 0.05$); porém, o ganho funcional primário ($\Delta\dot{V}O_2/\Delta$ carga de trabalho) foi similar entre os grupos experimentais. Por fim, a τ_{FC} também foi similar entre jovens ativos e inativos nas condições placebo e Tadalafila ($P < 0.05$), respectivamente. De modo importante, as respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ e frequência cardíaca durante exercício físico moderado não foram influenciadas pela administração oral de Tadalafila em ambos os grupos experimentais (Figuras 2 e 3).

*** INSERIR TABELA 3 ***

*** INSERIR FIGURA 2 ***

*** INSERIR FIGURA 3 ***

DISCUSSÃO

O propósito do presente estudo foi examinar se a administração oral de Tadalafila, um inibidor seletivo da PDE-5 usado para fins terapêuticos e recreativos, influencia as respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ durante exercício físico moderado em adultos jovens, ativos e inativos. Com base em evidências anteriores^{10-12,21}, especulou-se que inibir a PDE-5 poderia contribuir para acelerar as respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ durante exercício físico moderado em adultos inativos, os quais apresentam uma reduzida disponibilidade de O_2 aos músculos ativos. Uma resposta cinética do $\dot{V}O_2$ mais veloz poderia contribuir para uma redução no déficit de O_2 e perturbações metabólicas intramusculares e aumentada capacidade de realizar exercício físico. Entretanto, de modo inverso a hipótese central do estudo, as respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ no início do exercício físico foram inalteradas após a administração de Tadalafila em adultos ativos e também inativos, sugerindo que a inibição seletiva da PDE-5 associada com a consequente maior disponibilidade e ação da via de sinalização NO/cGMP/PKGI parece ter um efeito limitado sobre as respostas hemodinâmicas centrais e/ou periféricas e de desoxigenação muscular no começo do exercício físico em adultos jovens, independentemente de sua capacidade individual de realizar exercício físico (Tabela 3). Tais resultados corroboram os achados de Di Luigi e colaboradores, os quais suportam que a administração de iPDE-5 parece ter nenhum efeito na realização de exercício físico submáximo²¹, máximo²⁷ e supramáximo²⁸ em adultos jovens porém ativos. Tais resultados confirmam ainda os achados de Hsu et al¹² indicando que nenhuma modificação hemodinâmica e/ou respiratória durante exercício físico em normoxia foi verificada em homens jovens ativos. Todavia, Hsu et al¹² verificam que em uma condição de hipóxia, caracterizada por uma reduzida disponibilidade de O_2 aos músculos ativos, a inibição seletiva do PDE-5 poderia potencializar as respostas hemodinâmicas e/ou respiratórias durante exercício físico, mesmo em homens jovens e ativos. Se por um lado tal achado contraria os resultados do presente estudo, por outro lado ele parece suportar estudos recentes^{10,11} que denotam efeitos positivos da administração de iPDE-5 em adultos portadores de condições clínicas associadas com uma reduzida disponibilidade de O_2 aos músculos ativos. De modo conjunto, os estudos supracitados parecem sugerir que a inibição seletiva da PDE-5 tem um papel importante sobre

respostas cardiodinâmicas e/ou respiratórias somente em situações onde a distribuição e uso de O_2 foi reduzida por fatores do meio (hipóxia) ou por condições clínicas associadas com distúrbios cardiorrespiratórios centrais ou periféricos.

De modo similar as respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ pulmonar, as respostas da τ FC foram inalteradas pela administração oral de Tadalafila em ambos os grupos experimentais (Fig. 2). No presente estudo, as respostas da τ FC foram usadas como indicadores da velocidade de adaptação do débito cardíaco ao exercício físico, e presumivelmente disponibilidade de O_2 aos músculos ativos. Portanto, os achados de uma resposta de τ FC pouco afetada pela inibição da PDE-5 sugerem que no começo do exercício físico moderado, o débito cardíaco e distribuição central de fluxo sanguíneo e O_2 aos músculos ativos são inalterados pela maior disponibilidade e ação da via de sinalização NO/cGMP/PKGI em adultos jovens, ativos e inativos. Em outras palavras, um maior transporte de O_2 aos músculos através do aumentado fluxo sanguíneo central e hiperemia microvascular local causada pela inibição da IPDE-5 parece não ocorrer em adultos jovens, independentemente de sua habilidade individual em realizar exercício físico. Porém, torna-se relevante citar que o uso das respostas cinéticas da τ FC é limitado por provir uma estimativa indireta da adaptação do fluxo sanguíneo muscular²⁹; entretanto, τ FC é comumente usada como um indicador das respostas cinéticas do débito cardíaco, uma vez que o volume de ejeção parece ser pouco alterado na adaptação inicial do repouso para uma carga de exercício baixa (no caso do presente estudo, carga inicial de 20W), apresentando ainda uma resposta secundária aos aumentos no débito cardíaco durante transições de exercício físico para cargas de trabalho maiores²⁶. Logo, pode-se acreditar que as respostas dinâmicas de τ FC apresentam uma aproximação razoável das respostas cinéticas do débito cardíaco e fluxo sanguíneo muscular.

Embora as respostas dinâmicas do τ FC tenham sido similares entre os grupos experimentais, as respostas de $\tau \dot{V}O_{2p}$ foram mais velozes em jovens ativos em comparação aos seus pares inativos (Fig. 2). Além disso, o tempo (em seg.) das respostas dinâmicas τ FC e $\tau \dot{V}O_{2p}$ não diferiram entre si, independente do grupo experimental. Esses resultados demonstram que em adultos jovens, ativos ou inativos, a disponibilidade central de O_2 parece ser ajustada ao uso de O_2 pelo

músculo ativo, não limitando a sua atividade oxidativa. Esses achados sugerem ainda uma maior capacidade oxidativa intramuscular em jovens ativos em comparação aos seus pares inativos. Logicamente, tal característica intramuscular pode estar associada ao exercício físico crônico e suas modificações associadas^{22,26,30}, as quais podem incluir modificações nas características de fibras musculares, densidade mitocondrial, atividade enzimática oxidativa, densidade capilar, e perfusão muscular. Logo, sujeitos ativos tendem a demonstrar uma τ_p do componente rápido da cinética do $\dot{V}O_2$ mais veloz em comparação aos seus pares menos ativos, demonstrando o papel fundamental da prática regular de exercício físico na redução no déficit de O_2 e perturbações metabólicas intramusculares e aumentada capacidade de realizar exercício físico.

CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo sugerem que a administração do iPDE5 Tadalafila não influencia as respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ pulmonar durante exercício físico moderado realizado por homens jovens, ativos e inativos. Tais achados reforçam a idéia da inexistência de efeitos ergogênicos ou ergolíticos sobre respostas cardiopulmonares e/ou hemodinâmicas centrais e/ou periféricas após o uso agudo de iPDE5. De um ponto de vista prático, o uso de IPDE5 por jovens adultos não afeta qualquer parâmetro cardiorrespiratório relevante para avaliação e prescrição em um programa de exercício físico. Porém, ressalta-se que pouco ainda é conhecido se tais respostas permanecem inalteradas pela administração crônica da droga, diferentes doses capsulares em outras populações, ou diferentes intensidades de exercício físico que induzem a uma maior hipóxia tecidual.

REFERÊNCIAS

1. Poole DC, Barstow TJ, McDonough P, Jones AM. Control of oxygen uptake during exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2008; 40:62-474.
2. Poole DC, Jones AM. Towards an understanding of the mechanistic bases of VO_2 kinetics. In: Jones AM, Poole DC, editors. *Oxygen uptake kinetics in sport, exercise, and medicine*. London: Routledge, 2005.
3. Allen DG, Lamb GD, Westerblad H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiological Reviews*. 2008; 88:287-332.
4. Muller-Delp JM, Spier SA, Ramsey MW, Delp MD. Aging impairs endothelium-dependent vasodilation in rat skeletal muscle arterioles. *American Journal of Physiology*. 2002; 283:H1662-H1672.
5. Hirai DM, Copp SW, Ferguson SK, Holdsworth CT, Mccullough DJ, Behnke BJ, et al. Exercise training and muscle microvascular oxygenation: functional role of nitric oxide. *Journal of Applied Physiology*. 2012; 113:557-565.
6. Hirai DM, Copp SW, Holdsworth, CT, Ferguson SK, Mccullough DJ, Behnke BJ, et al. Skeletal muscle microvascular oxygenation dynamics in heart failure: exercise training and nitric oxide-mediated function. *American Journal of Physiology*. 2014; 306: H690-H698.
7. Taddei S, Galetta F, Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Franzoni F, et al. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation*. 2000; 101:2896-2901.
8. Wallis R, Corbin JD, Francis SH, Ellis P. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro. *American Journal of Cardiology*. 1999; 83: C3-C12.
9. Wright PJ. Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE) inhibitors. *International Journal of Clinical Practice*. 2006; 60:967-975.

10. Roseguini BT, Hirai DM, Alencar MC, Ramos RP, Silva BM, Wolosker N, et al. Sildenafil improves skeletal muscle oxygenation during exercise in men with intermittent claudication. *American Journal of Physiology*. 2014 [ahead of print]
11. Sperandio PA, Borghi-Silva A, Barroco A, Nery LE, Almeida DR, Neder JA. Sildenafil improves microvascular O₂ delivery-to-utilization matching and accelerates exercise O₂ uptake kinetics in chronic heart failure. *American Journal of Physiology*. 2014; 297:H1720-1728.
12. Hsu AR, Barnholt KE, Grundmann NK, Lin JH, Mccallum SW, Friedlander AL. Sildenafil improves cardiac output and exercise performance during acute hypoxia, but not normoxia. *Journal of Applied Physiology*. 2006; 100:2031-2040.
13. Gerbino A, Ward SA, Whipp BJ. Effects of prior exercise on pulmonary gas-exchange kinetics during high-intensity exercise in humans. *Journal of Applied Physiology*. 1996; 80:99-107.
14. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
15. Thomas JR, Nelson JK, Silverman SJ. Research methods in physical activity. Champaign: Human Kinetics; 2005.
16. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de Outubro de 1996. Brasília: Conselho Nacional de Saúde. 1996.
17. Murias JM, Kowalchuk JM, Paterson DH. Speeding of VO₂ kinetics with endurance training in old and young men is associated with improved matching of local O₂ delivery to muscle O₂ utilization. *Journal of Applied Physiology*. 2010; 108:913-922.
18. Vanhatalo A, Bailey SJ, Blackwell JR, Di Menna FJ, Pavey TG, Wilkerson DP, et al. Acute and chronic effects of dietary nitrate supplementation on blood pressure and the physiological responses to moderate-intensity and incremental exercise. *American Journal of Physiology*. 2010; 299: R1121-R1131.

19. Midgley AW, Mcnaughton LR, Polman R, Marchant D. Criteria for determination of maximal oxygen uptake: a brief critique and recommendations for future research. *Sports Medicine*. 2007; 37:1019-1028.
20. Fogue ST, Patterson BE, Bedding AW, Payne CD, Phillips DL. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2006; 61:280-288.
21. Di Luigi L, Sgró P, Baldari C, Gallotta MC, Emerenziani GP, Crescioli C, et al. The phosphodiesterases type 5-inhibitor Tadalafil reduces the activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in men during cycle ergometric exercise. *American Journal of Physiology*. 2012; 302:E972-E978.
22. Koppo K, Bouckaert J, Jones AM. Effects of training status and exercise intensity on phase II VO₂ kinetics. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2004; 36:225-232.
23. Lamarra N, Whipp BJ, Ward SA, Wasserman K. Effects of interbreath fluctuations on characterizing exercise gas exchange kinetics. *Journal of Applied Physiology*. 1987; 62:2003-2012.
24. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. On-line computer analysis and breath-by-breath display of exercise function tests. *Journal of Applied Physiology*. 1973; 34:128-132.
25. Barstow TJ, Lamarra N, Whipp BJ. Modulation of muscle and pulmonary O₂ uptakes by circulatory dynamics during exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1990; 68:979-989.
26. DeLorey DS, Kowalchuk JM, Paterson DH. Adaptation of pulmonary oxygen uptake kinetics and muscle deoxygenation at the onset of heavy-intensity exercise in young and older adults. *Journal of Applied Physiology*. 2005; 98:1697-1704.
27. Di Luigi L, Baldari C, Pigozzi F, Emerenziani GP, Gallotta MC, Iellamo F, et al. The long-acting phosphodiesterase inhibitor Tadalafil does not influence athletes' VO₂max, aerobic, and anaerobic thresholds in normoxia. *International Journal of Sports Medicine*. 2008; 40: 110-115.

28. Guidetti L, Emerenziani GP, Gallotta MC, Pigozzi F, Di Luigi L, Baldari C. Effect of Tadalafil on anaerobic performance indices in healthy athletes. *British Journal of Sports Medicine*. 2008; 42:130-133.
29. Yoshida T, Whipp BJ. Dynamic asymmetries of cardiac output transients in response to muscular exercise in man. *Journal of Physiology*. 1994; 480:355-359.
30. Carter H, Jones AM, Barstow TJ, Burnley M, Williams CA, Doust JH. Effect of endurance training on oxygen uptake kinetics during treadmill running. *Journal of Applied Physiology*. 2000; 89:1774-1752.

LISTA DE TABELAS / FIGURAS

TABELA 1. Características descritivas dos participantes do estudo ($n = 12$).

TABELA 2. Respostas fisiológicas durante exercício físico moderado ($n = 12$). *Nota.* $\dot{V}O_{2max}$, Consumo máximo de oxigênio.

TABELA 3. Respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ e da frequência cardíaca durante exercício físico moderado ($n = 12$).

FIGURA 1. Delineamento experimental do estudo.

FIGURA 2. Representação gráfica individual das respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ pulmonar (A) e da frequência cardíaca (B). Círculo vazio representa placebo; círculo preenchido representa Tadalafila.

FIGURA 3. Constantes de tempo $\tau \dot{V}O_2$ (A) e τFC (B) durante exercício físico moderado.

TABELAS & FIGURAS

TABELA 1. Características descritivas dos participantes do estudo ($n = 12$).

| | Jovens Inativos | | Jovens Ativos | |
|---|-----------------|-----|---------------|-----|
| | $(n = 6)$ | | $(n = 6)$ | |
| | M | DP | M | DP |
| Idade (anos) | 23.3 | 3.2 | 22.3 | 1.0 |
| Massa Corporal (kg) | 75.6 | 9.7 | 78.5 | 5.4 |
| Estatura (m) | 1.74 | 4.0 | 1.80 | 8.0 |
| Índice de Massa Corporal ((kg/m^2)) | 24.8 | 2.9 | 24.0 | 1.2 |
| $\dot{V}O_{2\text{max}}$ (mL/min) | 2996 | 239 | 3279 | 353 |

Nota. $\dot{V}O_{2\text{max}}$, Consumo máximo de oxigênio.

TABELA 2. Respostas fisiológicas durante repouso e exercício físico moderado.

| | Jovens Inativos | | | | Jovens Ativos | | | |
|------------------------|-----------------|------|------------|------|---------------|-------|------------|-------|
| | $(n = 6)$ | | | | $(n = 6)$ | | | |
| | Placebo | | Tadalafila | | Placebo | | Tadalafila | |
| | M | DP | M | DP | M | DP | M | DP |
| Repouso | | | | | | | | |
| \dot{V}_E (L/min) | 16.9 | 4.8 | 16.1 | 4.0 | 16.4 | 3.1 | 15.5 | 2.4 |
| $\dot{V}O_2$ (mL/min) | 386 | 72 | 357 | 71 | 421 | 58 | 422 | 106 |
| $\dot{V}CO_2$ (mL/min) | 314 | 57 | 291 | 77 | 348 | 43 | 365 | 121 |
| RTR | 0.81 | 0.07 | 0.80 | 0.06 | 0.82 | 0.03 | 0.83 | 0.07 |
| FC (batidas/min) | 83.1 | 5.1 | 89.1 | 13.8 | 84.6 | 11.6 | 83.6 | 8.9 |
| Exercício Físico | | | | | | | | |
| \dot{V}_E (L/min) | 26.3 | 8.2 | 25.2 | 6.5 | 24.2 | 2.5 | 25.7 | 4.0 |
| $\dot{V}O_2$ (mL/min) | 1513 | 268 | 1624 | 339 | 2102 | * 240 | 2113 | † 363 |
| $\dot{V}CO_2$ (mL/min) | 1385 | 279 | 1462 | 348 | 1953 | * 223 | 2047 | † 425 |
| RTR | 0.90 | 0.07 | 0.88 | 0.03 | 0.91 | 0.05 | 0.96 | 0.03 |
| FC (batidas/min) | 122 | 13 | 119 | 13 | 136 | * 10 | 138 | † 10 |

Nota. \dot{V}_E , Ventilação pulmonar; $\dot{V}O_2$, Consumo de oxigênio; $\dot{V}CO_2$, Produção de dióxido de carbono; RTR, Razão de troca respiratória; FC, frequência cardíaca. * Placebo: Jovens Inativos vs Jovens Ativos; † Tadalafila: Jovens Inativos vs Jovens Ativos.

TABELAS & FIGURAS

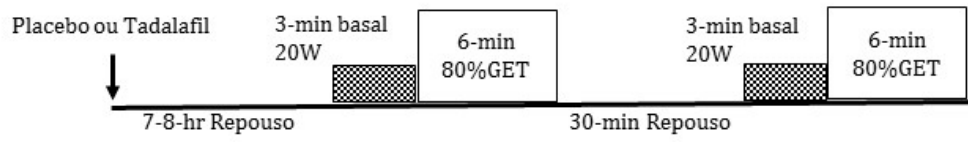
TABELA 3. Respostas dinâmicas do $\dot{V}O_2$ e da frequência cardíaca durante exercício físico moderado ($n = 12$).

| | Jovens Inativos ($n = 6$) | | | | Jovens Ativos ($n = 6$) | | | |
|--------------------------|--------------------------------|------|------------|------|------------------------------|------|------------|--------|
| | Placebo | | Tadalafila | | Placebo | | Tadalafila | |
| | M | DP | M | DP | M | DP | M | DP |
| TD_p (seg.) | 24.0 | 7.2 | 28.1 | 7.7 | 20.8 | 5.8 | 11.8 | † 5.3 |
| $\tau \dot{V}O_2$ (seg.) | 42.6 | 14.1 | 42.3 | 15.5 | 29.8 * | 5.0 | 29.1 | † 14.9 |
| MRT (seg.) | 66.6 | 9.4 | 70.4 | 17.0 | 52.6 * | 11.9 | 37.6 | † 15.2 |
| A_p (mL/min) | 1223 | 187 | 1285 | 230 | 1674 * | 232 | 1755 | † 305 |
| Ganho (mL/min/W) | 13.8 | 0.8 | 14.4 | 0.9 | 13.4 | 0.7 | 13.4 | 1.6 |
| τ FC (seg.) | 42.6 | 17.0 | 30.3 | 12.0 | 38.7 | 12.9 | 36.8 | 8.9 |

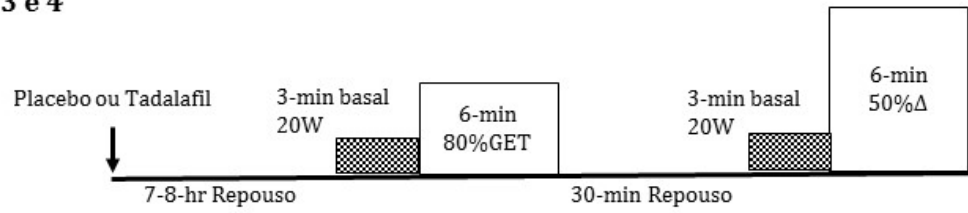
Nota TD_p , Tempo de *delay*; $\tau \dot{V}O_2$, Constante de tempo $\dot{V}O_2$; MRT, mean response time, A_p , Amplitude; τ FC, constante de tempo frequência cardíaca. * Placebo: Jovens Inativos vs Jovens Ativos; † Tadalafila: Jovens Inativos vs Jovens Ativos.

TABELAS & FIGURAS

Dias 1 e 2

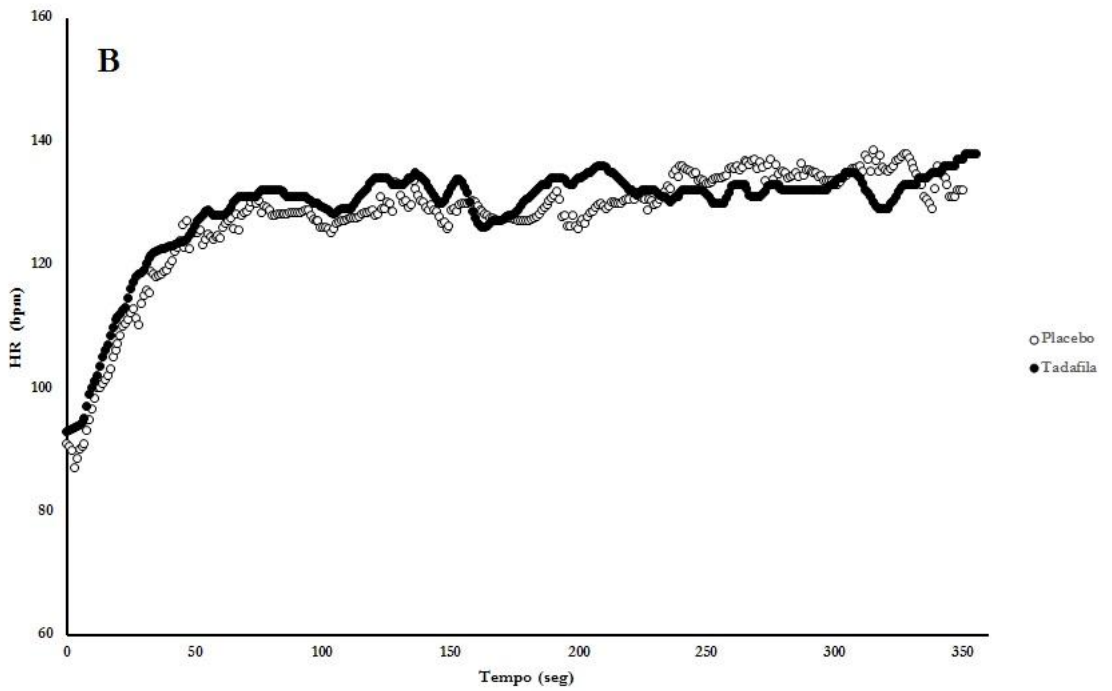
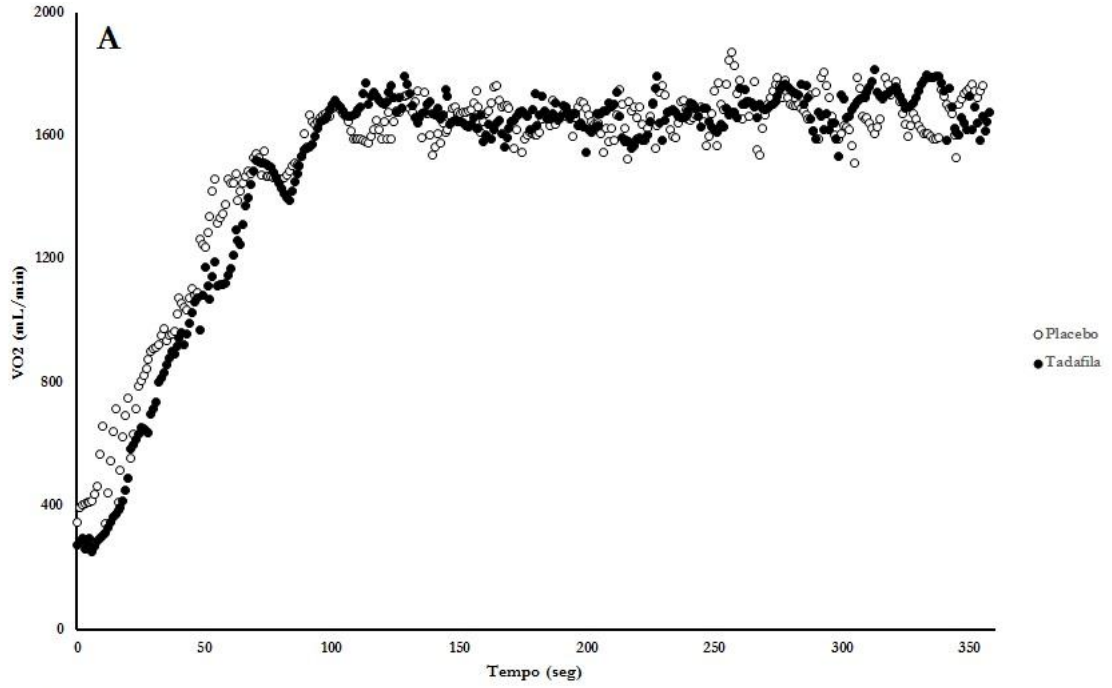


Dias 3 e 4

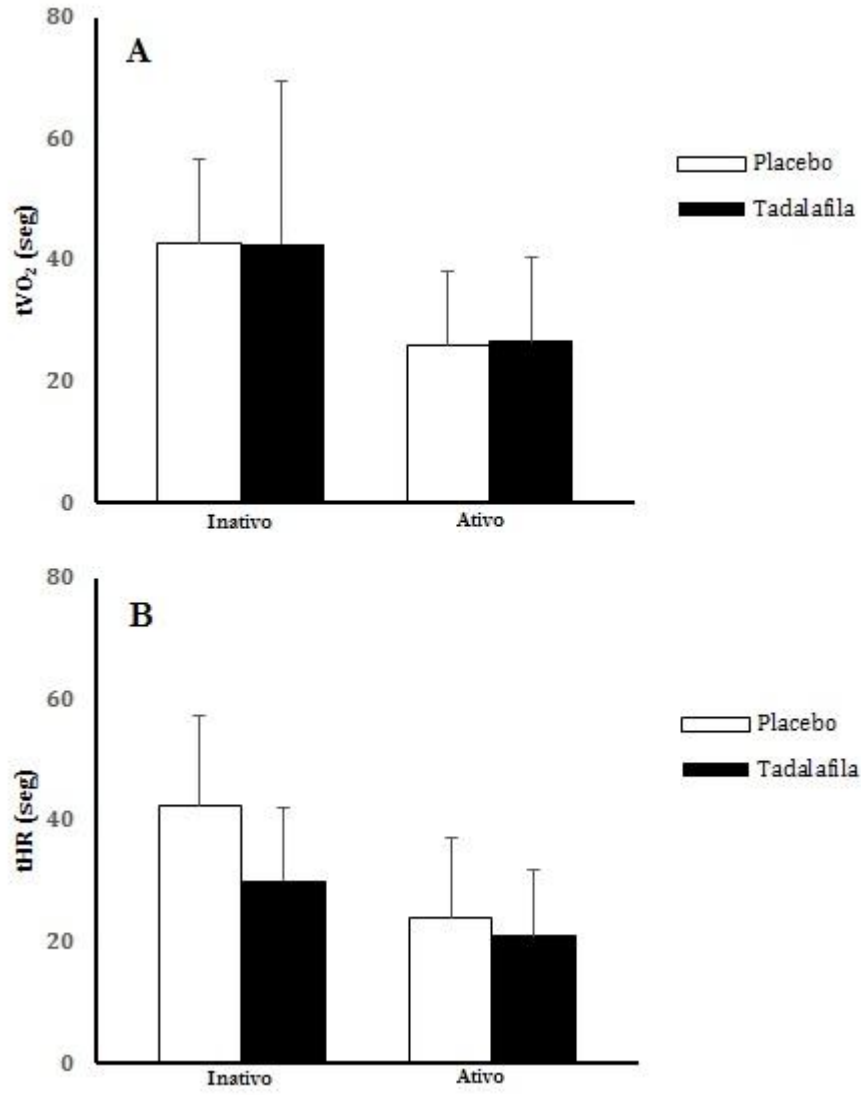


* GET: Limiar Ventilatório

TABELAS & FIGURAS



TABELAS & FIGURAS



7 CAPÍTULO II

GUIA PRÁTICO