



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
MESTRADO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

**FABRICIO NUNES MACEDO**

**EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO DE BAIXA  
INTENSIDADE EM VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES E  
REATIVIDADE VASCULAR DE RATOS**

**SÃO CRISTÓVÃO  
2014**

**FABRICIO NUNES MACEDO**

**EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO DE BAIXA  
INTENSIDADE EM VARIÁVEIS  
CARDIOVASCULARES E REATIVIDADE VASCULAR  
DE RATOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

**Orientador:** Prof. Dr. Valter Joviniano de Santana Filho

**SÃO CRISTÓVÃO  
2014**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

M141e Macedo, Fabricio Nunes  
Efeitos do treinamento resistido de baixa intensidade em variáveis cardiovasculares e reatividade vascular de ratos / Fabricio Nunes Macedo ; orientador Valter Joviniano de Santana Filho – São Cristóvão, 2014.  
50 f. : Il.

Dissertação (mestrado em Ciências Fisiológicas) –  
Universidade Federal de Sergipe, 2014.

1. Ciências fisiológicas. 2. Treinamento resistido. 3. Controle autonômico cardiovascular. 4. Reatividade vascular.  
I. Santana Filho, Valter Joviniano, orient. II. Título.

CDU: 796.4

**FABRICIO NUNES MACEDO**

**EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO DE BAIXA  
INTENSIDADE EM VARIÁVEIS  
CARDIOVASCULARES E REATIVIDADE VASCULAR  
DE RATOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

**Orientador: Dr. Valter Joviniano de Santana-Filho**

**2º Examinador: Dra. Giulianna da Rocha Borges**

**3º Examinador: Dr. Vitor Oliveira Carvalho**

Aos meus pais, Fabiano e Anacy, pelo amor incondicional, carinho, crédito, incentivo e compreensão em todos os momentos de minha vida. Amo vocês!!

Ao meu filho, Matheus, pelo carinho, afeto, alegria e amor eterno. Você é quem me motiva todos os dias a buscar meus sonhos. Te amo hoje e sempre!

As minhas irmãs, Fabiana e Fernanda, e minha namorada, Eliza, pela compreensão e apoio nos momentos de dificuldade e cansaço. Vocês são parte fundamental nesta etapa. Amo todas vocês!!!

## **Agradecimentos**

“As pessoas estão sempre a culpar as circunstâncias por aquilo que se tornam. Não acredito em circunstâncias. As pessoas que estão mais adiantadas neste mundo são as pessoas que se levantam e procuram as circunstâncias que desejam, e se não as encontram, criam-nas.”

(George Bernard Shaw)

**A Deus, pai todo poderoso, fiel com seus filhos e sempre presente em minha vida;**

**Ao meu orientador, Prof. Dr. Valter Joviniano de Santana-Filho, pela disponibilidade em me orientar desde a iniciação científica, credibilidade, confiança, amizade e pelo exemplo de profissionalismo e serenidade;**

**A minha família, avós maravilhosos que não dispensaram esforços em me garantir oportunidades inigualáveis, tios e primos que sempre estiveram presentes em todos os momentos de minha vida;**

**Ao Prof. Dr. Marcio Roberto Viana dos Santos, pela amizade e por abrir as portas de seu laboratório (LAFAC) para realização de meus experimentos;**

**Ao Programa de Pós Graduação em Ciências Fisiológicas (PROCFIS), na pessoa do coordenador do programa Prof. Dr. Daniel Badauê Passos Júnior;**

**À secretaria do PROCFIS, Gilmara, Wanderson e principalmente meu amigo Renivan, pela competência e agilidade na realização de seus serviços. O bom trato e a simpatia em tentar ajudar os alunos irão sempre ser lembrados por mim;**

**Aos meus amigos do ensino fundamental e médio, que até hoje estão presentes em meu dia a dia e me mostram a cada dia o poder de uma amizade sincera e verdadeira;**

**As grandes amizades que fiz durante este caminho acadêmico, em especial Ítalo, Thássio, Michael, Vitor, João, Larissa, Robervan, Tharciano, Marcelo, Milene, Patrícia e André. Obrigado pelo apoio e discussões saudáveis e significativas, sempre em prol da melhoria de nossos trabalhos. Sei que posso contar com todos vocês!!**

**As entidades de fomento à pesquisa no Brasil: CAPES, CNPq e a Universidade Federal de Sergipe;**

**Aquelas pessoas que devido algum esquecimento não citei, mas sabem que estão no meu coração!**

**O meu muito OBRIGADO a todos vocês!!!**

## RESUMO

**Efeitos do treinamento resistido de baixa intensidade em variáveis cardiovasculares e reatividade vascular de ratos. Fabricio Nunes Macedo, São Cristóvão, 2014.**

Treinamento aeróbico de baixa intensidade aumenta modulação parassimpática e reduz atividade simpática. Estas adaptações são fatores para predição de saúde. O treinamento resistido (TR) é um importante componente de programas de condicionamento físico, porém seus efeitos na regulação autonômica não estão totalmente claros. Nossa hipótese é que o treinamento resistido de baixa intensidade promova, assim como o exercício aeróbico, adaptações benéficas na modulação autonômica cardíaca. Sendo assim, os objetivos deste estudo foram avaliar os efeitos do treinamento resistido de baixa intensidade na pressão arterial, no balanço autonômico cardiovascular e reatividade vascular. Um grupo de animais (n=8) foi submetido a treinamento resistido (GT), os animais controle (CO) foram treinados ficticiamente (sem exercício). Após 8 semanas de treinamento com 40% de 1RM (1 Repetição Máxima) ou período fictício de treinamento, a pressão arterial e o intervalo de pulso foram gravados e a artéria mesentérica foi removida e seccionada em anéis para análise da reatividade vascular. As drogas utilizadas foram: Acetilcolina (ACh):  $10^{-9}$  –  $10^{-4}$  M; hidrocloreto de N<sup>o</sup>-nitro-L-arginina metil ester (L-NAME): 100µM. A sensibilidade espontânea do barorreflexo (SBR) e variabilidade do intervalo de pulso e da pressão arterial foram analisadas. Os animais que foram submetidos ao período de treinamento em baixa intensidade apresentaram redução significativa da pressão arterial média (CO  $117,04 \pm 2,68$  vs GT  $105,5 \pm 4,28$ ,  $p=0,045$ ), pressão arterial diastólica (CO  $107,71 \pm 2,95$  vs GT  $97 \pm 3,42$ ,  $p=0,001$ ) e frequência cardíaca (CO  $395 \pm 7,1$  vs GT  $344 \pm 13,25$ ,  $p=0,007$ ) quando comparados ao CO. Em adição, foi observado no GT um aumento da modulação vagal cardíaca (LF/HF: CO  $0,35 \pm 0,08$  vs GT  $0,14 \pm 0,03$ ,  $p=0,034$ ), SBR (CO  $0,77 \pm 0,01$  vs GT  $1,05 \pm 0,1$ ,  $p=0,019$ ) e percentual de relaxamento induzido pela ACh nos anéis de artéria mesentérica ( $pD_2$ : CO  $6,2 \pm 0,1$  vs GT  $7,1 \pm 0,1$ ,  $p<0,001$ ) quando comparados ao CO. Além disso, adição de L-NAME reduziu o relaxamento induzido pela ACh (CO  $52 \pm 3,2\%$  vs GT  $35,8 \pm 3,7\%$ ,  $p<0,01$ ). Em conclusão, foi observado que o TR em baixa intensidade aparentemente tem um grande potencial em promover adaptações cardiovasculares benéficas mediadas por ajustes neuro-humorais, podendo assim ser uma possível ferramenta na manutenção e tratamento para uma vida saudável.

**Palavras-chave:** Treinamento resistido, Controle autonômico cardiovascular, Reatividade vascular.



## ABSTRACT

**Effects of low intensity resistance training on cardiovascular variables and vascular reactivity of rats. Fabricio Nunes Macedo, São Cristóvão, 2014.**

Low intensity aerobic training increases cardiac vagal modulation and reduces sympathetic activity. These adaptations are factors to prediction of healthy. Resistance training (TR) is an usual component of fitness programs, however the effects on autonomic regulation are not totally clear. Our hypothesis is low intensity resistance training promotes beneficial adaptations in cardiac autonomic modulation, as aerobic exercise. Therefore, the aim was to evaluate the effects of low intensity TR on blood pressure, cardiovascular autonomic balance and vascular reactivity. One group of animals were submitted to TR, trained group (GT). Control animals (CO) were fictitious trained (no exercise). After 8 weeks of TR with 40% of 1RM (1 Maximal Repetition) or fictitious exercise, blood pressure and pulse interval were recorded and mesenteric artery was removed and sliced in rings for vascular reactivity analysis. The utilized drugs were: Acetylcholine (ACh):  $10^{-9} - 10^{-4}$  M; N<sup>o</sup>-nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride (L-NAME): 100 $\mu$ M. The variabilities of pulse interval, blood pressure and spontaneous baroreflex sensitivity (BRS) were also analyzed. TR animals showed an significantly reduction in mean arterial pressure (CO  $117.04 \pm 2.68$  vs GT  $105.5 \pm 4.28$ ,  $p=0.045$ ), diastolic arterial pressure (CO  $107.71 \pm 2.95$  vs GT  $97 \pm 3.42$ ,  $p=0.001$ ) and heart rate (CO  $395 \pm 7.1$  vs GT  $344 \pm 13.25$ ,  $p=0.007$ ) when compared to CO animals. In addition, it was seen in trained animals an increase in cardiac vagal modulation (LF/HF: CO  $0.35 \pm 0.08$  vs GT  $0.14 \pm 0.03$ ,  $p=0.034$ ), BRS (CO  $0.77 \pm 0.01$  vs GT  $1.05 \pm 0.1$ ,  $p=0.019$ ) and percentage of ACh-induced relaxation of mesenteric arterial rings ( $pD_2$ : CO  $6.2 \pm 0.1$  vs GT  $7.1 \pm 0.1$ ,  $p<0.001$ ) when compared to the CO animals. Furthermore, the addition of L-NAME reduced the ACh-induced relaxation (CO  $52 \pm 3.2\%$  vs GT  $35.8 \pm 3.7\%$ ,  $p<0.01$ ). In conclusion, we observed that low intensity TR apparently was able to promote beneficial cardiovascular adaptations mediated by neurohumoral adjustments, being able to be a possible instrument on maintenance and treatment for a healthy life.

**Key Words:** Resistance training, Autonomic cardiovascular control, Vascular reactivity.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Massa corporal, 1RM absoluto e razão RM/Massa.....27

**Tabela 2.** Variáveis hemodinâmicas e razão LF/HF.....27

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Esquema do aparelho de agachamento.....	23
<b>Figura 2.</b> Médias do LF, HF, LFsys e SBR após 8 semanas de treinamento .....	28
<b>Figura 3.</b> Curvas concentração-resposta a acetilcolina após o protocolo de treinamento.....	29

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>IRM</b>	Uma repetição máxima
<b>ACh</b>	Acetilcolina
<b>CO</b>	Grupo controle
<b>CVLM</b>	Núcleo caudalventrolateral do bulbo
<b>DMV</b>	Núcleo motor dorsal do vago
<b>eNOS</b>	Enzima óxido nítrico sintase
<b>EPM</b>	Erro padrão da média
<b>FC</b>	Frequência cardíaca
<b>FFT</b>	Transforma rápida de Fourier
<b>GT</b>	Grupo Treinado
<b>HF</b>	Componente de alta frequência do intervalo de pulso
<b>iNOS</b>	Óxido nítrico sintase induzida (citocinas)
<b>IP</b>	Intervalo de pulso
<b>LF</b>	Componente de baixa frequência do intervalo de pulso
<b>LFsys</b>	Componente de baixa frequência da pressão arterial sistólica
<b>L-NAME</b>	N <sup>o</sup> -nitro-L-arginine metil ester
<b>MC</b>	Massa corporal
<b>NA</b>	Núcleo ambíguo
<b>nNOS</b>	Óxido nítrico sintase neural
<b>NO</b>	Óxido nítrico
<b>NOS</b>	Óxido nítrico sintase
<b>NTS</b>	Núcleo do trato solitário
<b>PA</b>	Pressão arterial
<b>PAD</b>	Pressão arterial diastólica
<b>PAM</b>	Pressão arterial média
<b>PAS</b>	Pressão arterial sistólica
<b>Phe</b>	Fenilefrina
<b>PVN</b>	Núcleo paraventricular do hipotálamo
<b>Rmáx</b>	Resposta máxima
<b>GT</b>	Grupo Treinado
<b>RVLM</b>	Núcleo rostralventrolateral do bulbo

<b>SBR</b>	Sensibilidade do barorreflexo
<b>SNA</b>	Sistema nervoso autônomo
<b>TR</b>	Treinamento resistido
<b>VFC</b>	Variabilidade da frequência cardíaca
<b>VLF</b>	Componente de muito baixa frequência do intervalo de pulso
<b>VPA</b>	Variabilidade da pressão arterial

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DE LITERATURA .....	3
2.1	Exercício Físico e Sistema Cardiovascular .....	3
2.2	Função Vasomotora Arterial .....	4
2.3	Regulação Central do Sistema Cardiovascular.....	7
2.3.1	Sensibilidade Espontânea do Barorreflexo .....	7
2.3.2	Variabilidade da Frequência Cardíaca e Pressão Arterial .....	9
3	OBJETIVOS.....	11
3.1	Objetivo Geral .....	11
3.2	Objetivos Específicos .....	11
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	12
4.1	Amostra .....	12
4.2	Protocolo de Treinamento Resistido.....	12
4.3	Funções Hemodinâmicas .....	13
4.4	Avaliação da Modulação Autonômica .....	14
4.5	Drogas.....	15
4.6	Estudos <i>In Vitro</i> ou Curvas Concentração-Resposta.....	15
4.7	Análise Estatística .....	15
5	RESULTADOS .....	17
6	DISCUSSÃO.....	20
7	CONCLUSÃO.....	23
8	REFERÊNCIAS .....	24

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares causam aproximadamente 597 mil óbitos anualmente nos EUA, sendo uma das principais causas de morte neste país (HOYERT e XU, 2012). No Brasil, estas patologias ocasionam 31,3% do total de mortes por doenças crônicas não transmissíveis (ANDRADE et al., 2013). Diversos são os fatores de risco destas doenças, como: *diabete mellitus*, hiperlipidemia e obesidade (MACKAY e MENSAH, 2004).

O controle dos fatores de risco cardíaco costumam ser feitos através de medicamentos e mudanças de estilo de vida. Entende-se por mudanças, alterações no padrão alimentar e prática regular de exercícios físicos, que desempenha um papel fundamental neste contexto (ACSM, 2010).

Um programa de treinamento físico, que consiste na associação entre treinamentos aeróbicos e resistidos, sabidamente promove importantes adaptações metabólicas, neuroendócrinas e cardiovasculares que contribuem para prevenção e redução de alterações metabólicas na população melhorando, assim, a qualidade de vida da população (WARBURTON, NICOL e BREDIN, 2006).

Estas alterações persistentes na estrutura ou na função do organismo são particularmente ocasionadas em resposta ao estímulo gerado pelo exercício físico repetido sistematicamente (DORN et al, 2001; ADA, 2004).

Além do controle dos fatores de risco cardiovascular, sabe-se que a prática regular de exercícios aeróbicos previne várias doenças cardiovasculares (THOMPSON et al., 2003; SHIROMA e LEE, 2010; LI e SGRIEST, 2012) através de diminuição da atividade simpática e aumento do componente vagal em repouso, além de alterações na sensibilidade de reflexos autonômicos cardiovasculares, como o barorreflexo. Estas modificações desencadeiam aumento da condutância vascular periférica e redução da frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA) (O'SULLIVAN et al, 2000, CARTER et al., 2003 e IWASAKI et al., 2003).

O treinamento resistido (TR) vem emergindo como uma forma de reabilitação para pacientes com doenças cardiovasculares (AHA, 2007; ADA, 2004). Entretanto, estudos têm demonstrado que o TR em moderada e alta intensidade podem gerar riscos ao sistema cardiovascular através de diminuição na complacência arterial e pelos altos picos pressóricos observados durante a execução dos movimentos (SALE et al., 1994; MIYACHI et al., 2004).

Por outro lado, durante a execução, o treinamento resistido em baixa intensidade gera menor sobrecarga cardiovascular, podendo ser um tipo de TR mais seguro para ser prescrito

para idosos e pacientes acometidos por doenças cardiovasculares (POLLOCK et al., 1994), porém a repercussão deste na modulação autonômica e na função vascular permanece controversa.

Desta forma, a hipótese é que, assim como o exercício aeróbico, a prática regular do TR em baixa intensidade também propicie um aumento da resposta vagal no balanço autonômico associado a uma melhora na modulação dos barorreceptores, além de melhor reatividade vascular periférica, ocasionando reduções na PA e na FC.



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Exercício Físico e Sistema Cardiovascular

O exercício resistido consiste na utilização de cargas que auxiliam na evolução da força muscular (CONLEY e ROZENEK, 2001). Além disso, ele é relacionado a um aumento da densidade óssea e ao controle da massa corporal (KRAEMER et al., 2002). Diversos estudos observaram que esta modalidade é capaz de proporcionar adaptações hormonais, neurológicas, morfológicas e musculares (FRY, 2004; KRAEMER e RATAMESS, 2005; GABRIEL et al., 2006; FOLLAND e WILLIAMS, 2007; UMPIERRE e STEIN, 2007). Estes benefícios estão associados inversamente à morbidade e mortalidade (FITZGERALD et al., 2004).

Em relação ao sistema cardiovascular, estudos pioneiros na década de 80, observaram que indivíduos realizando o exercício leg-press até a exaustão em intensidades entre 80% a 100% de 1RM (Uma Repetição Máxima) obtinham valores exorbitantes de PA após o exercício, atingindo 480/350 mmHg (MACDOUGALL et al., 1985). Este aumento de pressão ocorre devido à necessidade de manutenção da demanda de fluxo sanguíneo ao leito muscular para o fornecimento de nutrientes e remoção de resíduos. Para a manutenção da perfusão sanguínea é necessário que a PA média consiga vencer a resistência do sistema vascular, desta forma ocorre um grande aumento do débito cardíaco durante o exercício (GRAVES e FRANKLIN, 2006). Outros estudos demonstram que esta resposta exacerbada observada de forma aguda é diretamente relacionada ao número de repetições e a carga levantada no exercício realizado (MITCHELL e WILDENTHAL, 1974; WIECEK, MCCARTNEY e MCKELVIE, 1990, MACDOUGALL, et al., 1992; MCCARTNEY, et al., 1993; SALE, et al., 1993).

Apesar da alta magnitude que alcançam os valores de PA durante o exercício físico resistido realizado em alta intensidade, o TR por um longo período não a mantém elevada (PEARSON et al., 1986; HAGERMAN Et al., 2000). Fisiculturistas treinados obtiveram menores aumentos nas pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) com o exercício resistido quando comparados a fisiculturista iniciantes e indivíduos destreinados (SALE et al., 1994). Já estudos de Pollock (1994), ADA (2004) e Brandão et al., (2010) demonstraram que o TR em baixa intensidade apresenta uma menor sobrecarga ao coração, podendo ser prescrito de forma mais segura para idosos ou pacientes acometidos por doenças cardiovasculares.

Para o *American College of Sports Medicine* (ACSM) (2009), o TR é um importante componente de um programa de condicionamento completo. Isso é particularmente importante para os idosos onde a perda de massa muscular é bem evidenciada. Segundo o ACSM, (2010) a realização do TR com cargas entre 20% e 48% de 1RM, intensidade que caracteriza o TR como de baixa intensidade, promove satisfatório aumento de força muscular em idosos, porém, poucos são os estudos com o intuito de mostrar a influência desse tipo de sobrecarga sobre o controle autonômico e reflexos cardíacos.

Alguns trabalhos têm mostrado a presença de uma redução da PA, alguns mostram redução da PAS e PAD, enquanto outros apresentam diferença em apenas uma das pressões. (BROWN et al., 1994; ROLTSCH et al., 2001; MACDONALD, 2002; BERMUDES et al., 2004).

Outros estudos demonstram que um período de treinamento aeróbico reduz a atividade simpática nos vasos e coração e aumenta atividade vagal através de alterações em reflexos autonômicos, como o baroreflexo, reduzindo a PA (sistólica e diastólica) e FC (BRUM et al., 2000; THOMPSON et al., 2003; SHIROMA e LEE, 2010; LI e SIEGRIST, 2012; O'SULLIVAN e BELL, 2000; CARTER et al., 2003; IWASAKI et al., 2003). Porém, não se sabe ao certo como o TR realizado em baixa intensidade repercute na modulação autonômica e função vascular.

## **2.2 Função Vasomotora Arterial**

O endotélio vascular é constituído por uma monocamada de células endoteliais achatadas que cobre a luz de todos os vasos sanguíneos do nosso corpo, além disso, este tecido está localizado em uma posição estratégica, situado entre o sangue circulante nos vasos e a camada média de músculo liso (GALLEY e WEBSTER, 2004). Sabe-se que nesta região há a presença de receptores, moléculas efetoras e sinalizadoras, além de várias substâncias que estimulam a célula endotelial a produzir e liberar substâncias vasoativas (NASCIMENTO, PATRIARCA e HEIMANN, 2003).

Furchgott e Zawadisk (1980), em estudo pioneiro, mostraram que o endotélio vascular, muito além de uma simples barreira anatômica entre o sangue e o sistema, assume papel de grande importância no controle do tônus vascular. A partir deste estudo, o endotélio passou a ser considerado um fundamental elemento envolvido tanto na manutenção da homeostase da parede vascular como do controle da circulação sanguínea (LAUGHLIN, 2004).

Essas funções endoteliais ocorrem devido a sua capacidade em sintetizar e liberar substâncias vasoativas (NASEEM, 2005), uma vez que esta monocamada forma uma rede de transmissão de informações capaz de detectar mínimas alterações na pressão arterial, fluxo sanguíneo e balanço oxidativo, podendo responder a estes estímulos de forma adequada, com a participação de todas as células, local ou sistemicamente (NASCIMENTO et al., 2003). Além disso, por estar em íntimo contato com o sangue circulante, o endotélio vascular também está submetido de maneira constante ao estresse de cisalhamento, que age estimulando a produção de óxido nítrico (NO) (BOO e JO, 2003).

A partir de diversos estímulos, o endotélio vascular pode sintetizar tanto substâncias vasoativas relaxantes como constritoras (TRIGGLE et al., 2003). Dentre as substâncias relaxantes, o NO é considerado o mais importante e mais estudado nos últimos anos, assumindo papel de destaque na manutenção da homeostase vascular (DUSSE, VIEIRA e CARVALHO, 2003; NASEEM, 2005). O NO é um radical livre gasoso que ao ser produzido nas células endoteliais tem como função proteger os vasos sanguíneos e os órgãos através de seu efeito vasodilatador (TRIGGLE et al., 2003).

Vários tipos de células em nosso corpo são capazes de produzir NO através de enzimas específicas, as óxido nítrico sintases (NOS). Conhecem-se três isoformas destas enzimas: a isoforma I produzida pelos neurônios (nNOS), isoforma II induzida por citocinas (iNOS) e a isoforma III produzida no endotélio (eNOS) (FORSTERMANN et al., 1994). Após a produção de NO pela eNOS, esta substância difunde-se para as células do músculo liso, produzindo resposta relaxante no músculo liso (DUSSE, VIEIRA e CARVALHO, 2003). Em estudos experimentais que objetivam avaliar a participação do óxido nítrico no relaxamento vascular, é comum a utilização de N<sup>o</sup>-nitro-L-arginina metil ester (L-NAME), uma substância que tem como função bloquear a síntese de óxido nítrico.

Diversos fatores podem modular a produção de óxido nítrico, um deles é o exercício físico (JUNIOR et al., 2012). Em geral, isto ocorre pois durante o exercício há um grande aumento da demanda metabólica, e conseqüente, aumento de FC e PA, gerando, assim, um aumento no estresse de cisalhamento dos vasos (DELP e LAUGHLIN, 1998). Alguns estudos mostram um aumento da produção de NO imediatamente após uma sessão de exercício aeróbico (CHENG, HERFKENS e TAYLOR, 2003; HARRISON et al., 2006; DUERRSCHIMDT et al., 2006). Em relação ao exercício resistido, Faria et al., (2010) observaram em ratos hipertensos um quadro de hipotensão pós exercício associada com vasodilatação endotélio dependente mediado pelo NO.

Sabe-se que a realização sistemática de exercício, ou seja, um período de treinamento físico é capaz de modificar a estrutura e função das células e do sistema em que esta célula está inserida, demonstrando assim uma relação muito forte entre a prática frequente de exercícios e o aprimoramento do funcionamento adequado de nosso corpo, principalmente do sistema cardiovascular (WHYTE e LAUGHLIN, 2010).

Em modelo de treinamento aeróbico de natação com animais com NOS inibida, observou-se um quadro hipertensivo nos animais não treinados, porém, os animais que passaram pelo período de treinamento tiveram uma maior capacidade vasodilatadora do endotélio, demonstrando assim uma adaptação vascular mediada pela realização de exercício físico (SOUZA et al. 2007). Corroborando com este estudo, Rossi et al. (2009) avaliaram o efeito da utilização de L-NAME sobre o controle autonômico cardiovascular em ratos submetidos ao treinamento aeróbico durante dez semanas. Foi observado que nos animais treinados e tratados com L-NAME na última semana de treinamento houve uma prevenção no déficit do controle autonômico cardíaco, sugerindo então uma resposta preventiva do exercício a possíveis eventos adversos no sistema cardiovascular.

Além disso, outros estudos que utilizaram um protocolo de treinamento aeróbico de natação observaram que animais treinados possuíam melhores ajustes autonômicos cardiovasculares e que esta resposta está diretamente associada a atividade da NOS e NO (SOUZA et al. 2009, MASTELARI et al. 2011). Seguindo a mesma linha, outro estudo avaliou os efeitos do exercício na capacidade vasomotora. O estudo utilizou ratos com cirurgia de oclusão da artéria femoral, que realizaram três meses de exercício em esteira. Os autores observaram que os animais treinados aumentaram a capacidade de vasodilatação do endotélio, provavelmente devido a um aumento da produção de fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio (COLLERAN et al. 2010).

Na musculatura lisa arterial, Moraes-Teixeira et al. (2010) avaliaram os efeitos do treinamento aeróbico de baixa intensidade na remodelagem da aorta de ratos hipertensos. Foi observado que os animais que treinaram por uma hora, cinco dias por semana durante 20 semanas possuíam aumento na quantidade de elastina, fibrilina e produtos da eNOS na parede da aorta. Em outro trabalho que avaliou a função vascular após um período de treinamento, observou um aumento da concentração de nitrito no plasma sanguíneo, aumentando a produção de NO e melhorando a função vascular. Os voluntários participantes possuíam doença arterial periférica e foram submetidos a três meses de treinamento que consistia em exercícios realizados dentro de casa. Após o período de treinamento, foi observado, além do

aumento do nitrito plasmático, vasodilatação fluxo-mediada braquial e melhor desempenho em testes de esforço, sugerindo desta forma que aumentos da concentração plasmática de nitrito estão associados a uma melhor função endotelial e pode ser um bom preditor de desempenho físico nesta população específica.

Após um período de TR, Araújo et al. (2013) observaram que animais induzidos a hipertensão através da utilização de L-NAME foram capazes de prevenir aumentos da pressão arterial através de uma reversão parcial na síntese de NO e menor sensibilidade dos receptores adrenérgicos.

Observa-se na literatura uma gama de trabalhos que objetivaram avaliar os efeitos de um período de treinamento nas funções vasculares e suas implicações na saúde. Porém estes trabalhos utilizam modelos de treinamento aeróbico em seus experimentos, deixando uma lacuna na literatura sobre qual impacto de um período de TR na função vascular.

## **2.3 Regulação Central do Sistema Cardiovascular**

### **2.3.1 Sensibilidade Espontânea do Barorreflexo**

Willus e Dry (1948), citam em sua obra Rufus de Efesus (98-177 d.C.) como o descobridor dos barorreceptores e o primeiro a descrever uma resposta reflexa proveniente destes receptores. Segundo os autores, ele observou que quando o pescoço de animais era pressionado, estes apresentavam sonolência. Rufus sugeriu uma hipótese de que isto ocorria devido a compressão em nervos situados nesta região (HAIBARA e SANTOS, 2000).

Apenas em 1927, Heinrich Ewald Hering conseguiu desenvolver estudos que constatarem que a resposta sonolenta observada após a compressão na região do pescoço dos animais ocorria devido à manipulação mecânica no seio carotídeo e não no nervo vago como havia hipotetizado Ruffus (HAIBARA e SANTOS, 2000).

Atualmente, o funcionamento do controle reflexo dos barorreceptores é estudado extensamente e sabe-se que sua ação é fundamental para a regulação da PA a cada batimento do coração (KRIEGER, 1964; CHAPPLEAU et al., 1995; CHAPPLEAU et al., 2001; IRIGOYEN et al., 2003).

Estes receptores situam-se no arco aórtico e seio carotídeo e funcionalmente tem a ação de detectar alterações estruturais das artérias que estão situados. Sendo assim, quando ocorre elevação da PA, há uma ampliação na circunferência arterial, o que gera um

estiramento destes receptores, que despolarizam e geram diversos potenciais de ação (CHAPPEAU, 1995). Contrariamente, quando há redução de PA, a circunferência arterial é reduzida e são gerados menos potenciais de ação. É importante salientar que só há geração de potenciais de ação quando há uma deformação arterial mínima, sendo assim, quando o fluxo sanguíneo que passa pelas artérias carótida e aorta não é capaz de gerar deformações nestes vasos, não há geração de potencial de ação (ABBOUD e THAMES, 1983).

As informações provenientes dos potenciais de ação são conduzidas até o núcleo do trato solitário (NTS), localizado na região dorsal do bulbo, através dos nervos depressor aórtico e sinusal, que se unem respectivamente ao nervo vago e glossofaríngeo (IRIGOYEN et al., 2005). No NTS, ocorre a integração destas informações e a geração de uma resposta regulatória batimento a batimento dos níveis pressóricos e de FC.

Esta resposta regulatória ocorre de duas formas opostas, quando há elevação da PA, as aferências periféricas projetam-se para o NTS, que por sua vez faz sinapses glutamatérgicas excitatórias para o núcleo ambíguo (NA) e motor dorsal do vago (DMV). Estes núcleos possuem corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso parassimpático que inervam o coração e agem nos neurônios pós-ganglionares que estão no tecido cardíaco, aumentando o tônus vagal no coração. Além disso, o NTS, nesta situação excitatória, envia informações ao núcleo ventrolateral caudal do bulbo (CVLM) que através de sinapse GABAérgica inibirá a ação do núcleo ventrolateral rostral do bulbo (RVLM), região esta que possui neurônios aferentes que se projetam para a coluna intermédio lateral da medula espinhal, onde estão localizados os neurônios pré-ganglionares simpáticos, causando redução do tônus simpático para coração e vasos. Desta forma, esta ação conjunta do NTS causa redução da FC, do retorno venoso, do volume sistólico e resistência vascular periférica, que associadas causam reduções da PA (CHAPPEAU, 1995; MICHELLINI, 2007a).

Já na situação contrária, ou seja, de redução da PA, as aferências periféricas serão pouco ou nada estimuladas, o que reduzirá ou suprimirá a ação dos nervos depressor aórtico e sinusal no NTS. Desta forma, não haverá excitação neste núcleo que deixará de excitar o DMV e NA e o CVLM, causando, então, uma retirada vagal com concomitante aumento do tônus simpático, ocasionando em aumento da FC, volume sistólico, resistência vascular periférica, retorno venoso e conseqüentemente da PA.

A sensibilidade espontânea do barorreflexo (SBR) é um método extensamente utilizado para analisar alterações que ocorrem espontaneamente na PA e FC. Encontra-se na literatura uma gama de trabalhos que obtiveram êxito com a utilização deste método

(OOSTING et al., 1997; STAUSS et al., 1997; STAUSS et al., 2005; WAKI et al., 2006). Apresentado por Di Rienzo et al. (1985), este método utiliza sequências de três ou mais batimentos, em que a PAS e o intervalo de pulso (IP) apresentam respostas semelhantes de aumento ou redução. Em seguida, é calculado o índice de SBR, que é determinado pela média do coeficiente angular calculado pela regressão linear de cada sequência identificada (PAS versus IP).

Utilizando este método, Cook e Carter (2005) e Heffernan et al., (2007) observaram que jovens que passaram por um período de TR com intensidade entre 75 e 80% de 1RM não tiveram alterações na SBR. Já Collier et al., (2009) constataram que jovens submetidos a um período de TR em alta intensidade (~90% 1RM) tiveram reduções na SBR.

A SBR é uma importante estimativa na avaliação da regulação central da PA e FC. Sabe-se a importância deste índice na regulação adequada dos níveis pressóricos e consequente manutenção de uma vida saudável. É cénso comum que diversos estímulos podem alterar a SBR, dentre eles o exercício físico (BRISTOW et al. 1971; POTTS et al. 1993; FISHER et al. 2012). Existem poucos estudos avaliando a SBR após um período de treinamento de força, a maioria dos estudos que objetivaram isto, realizaram o treinamento em cargas elevadas. Desta forma, não se sabe a influência de um treinamento em baixa intensidade sobre esta variável.

### **2.3.2 Variabilidade da Frequência Cardíaca e Pressão Arterial**

O coração humano saudável varia sua frequência batimento a batimento (BUCHMAN et al., 2002). A resposta eferente do sistema nervoso autônomo (SNA) é realizada através dos ramos simpático e parassimpático e atua realizando rápidos ajustes no sistema cardiovascular tanto em repouso como em situações do dia a dia (exercício, estresse, mudanças posturais, comer, etc).

A regulação parassimpática ocorre através da inervação colinérgica do nervo vago no nodo sinoatrial, átrio ventricular e miocárdio atrial, gerando reduções de FC. Já a regulação simpática, ocorre através de inervações adrenérgicas em todo o coração e vasos (resposta rápida) e rins (resposta de médio prazo), e tem como função aumentar a FC e vasoconstrição (HARTIKAINEN et al., 1997).

Uma das ferramentas capazes de avaliar a modulação dos dois componentes do SNA é

a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da PA (VPA). Este método não invasivo é realizado através de métodos estatísticos (TASK FORCE, 1996; DIAS DA SILVA et al. 2006) e analisa o espectro da variabilidade da PA e FC pelo domínio da frequência, e revela componentes oscilatórios que são observados tanto em humanos como em animais (AKSELROD et al. 1981; CERUTTI et al. 1994; TASK FORCE, 1996). Sendo assim, esta análise espectral é capaz de identificar e quantificar oscilações rítmicas em diversas frequências dentro de uma sequência de intervalos de pulso sucessivos ou níveis de pressão sistólica que estejam refletindo a modulação autonômica no sistema cardiovascular (AKSELROD et al., 1981; PAGANI et al., 1986).

Malliani et al. (1991) demonstraram que a modulação autonômica simpática e parassimpática no sistema cardiovascular promovem ritmos de variação em baixa (LF) e alta frequência (HF). Através da técnica de VFC e VPA pelo domínio da frequência, são obtidos três ritmos oscilatórios, o de muito baixa frequência (VLF) que para ambos está relacionado com fatores humorais, como o peptídeo natriurético atrial, NO, sistema renina-angiotensina-aldosterona, entre outros. O de HF da FC, que se relaciona com a modulação vagal para o coração (AKSELROD et al. 1981; JAPUNDZIC et al. 1990; JULIEN E ZHANG, 1995). O de HF da PA que está relacionado com padrão de oscilação respiratória e por fim o LF de ambos que nos permite verificar a modulação simpática para o coração (VFC) e vasos (VPA) (AKSELROD et al. 1981; CERUTTI et al. 1994).

Utilizando este método, Melo et al. (2008) observaram que um período de 12 semanas de TR com intensidade entre 75-80% de 1RM não foi capaz de alterar o balanço simpatovagal, avaliado pelo índice LF/HF, de idosos. Em outro estudo, Cooke e Carter (2005) observaram que nesta mesma intensidade de TR, porém em um período de 8 semanas, jovens saudáveis também não obtiveram alterações nos índices LF e HF da VFC. Já, Taylor et al. (2003) demonstraram uma tendência de redução da razão LF/HF após treinamento de força em idosos hipertensos.

A análise da variabilidade da FC e PA é uma técnica de extrema importância em estudos que visam compreender a modulação autonômica no sistema cardiovascular, uma vez que não é invasiva e pode ser realizada tanto em animais como em humanos. Os estudos que a utilizaram após um período de TR sempre utilizaram altas intensidades nos exercícios, demonstrando a necessidade de estudos que avaliem os efeitos do treinamento em baixa intensidade, uma vez que este acarreta em menor sobrecarga ao organismo.



### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do treinamento resistido em baixa intensidade no controle autonômico cardíaco, variáveis hemodinâmicas e na reatividade vascular em ratos saudáveis.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Aferir o comportamento da pressão arterial e da frequência cardíaca
- Mensurar a modulação autonômica cardiovascular;
- Observar o comportamento da sensibilidade espontânea do barorreflexo;
- Avaliar a reatividade vascular.

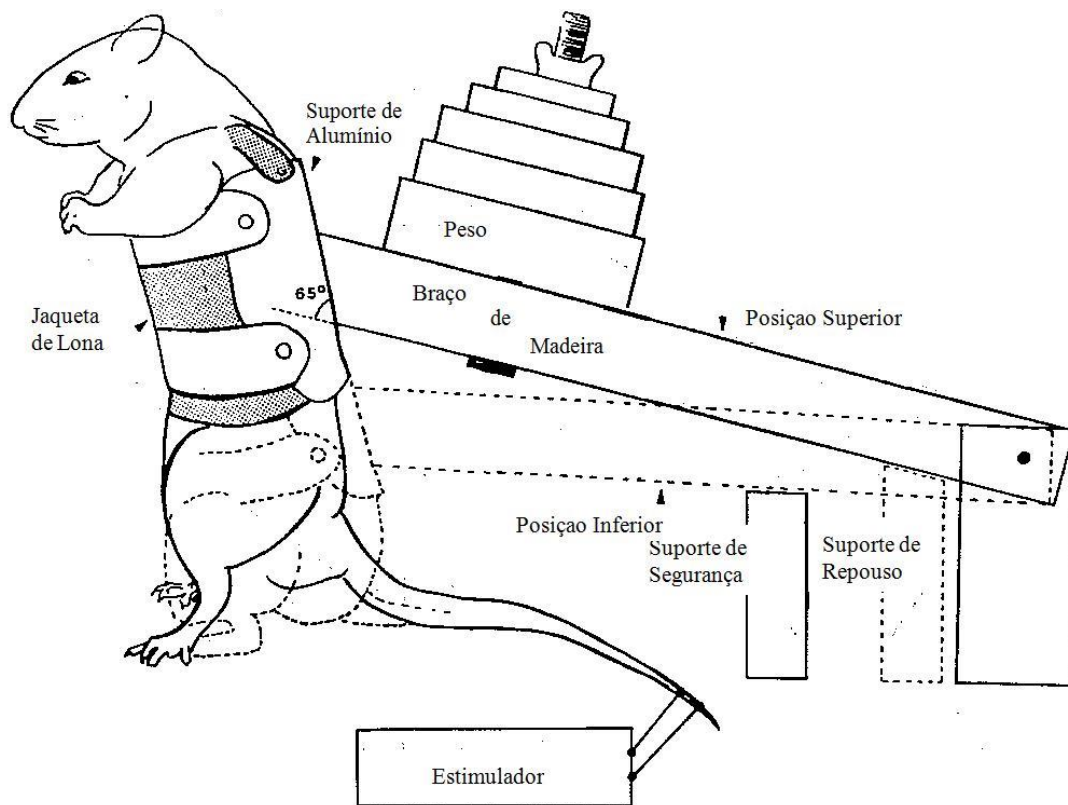
## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Amostra

Os protocolos experimentais foram realizados de acordo com o *Guideline for Ethical Care of Experimental Animals* e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Animais da Universidade Federal de Sergipe (Aracaju, SE, Brasil #07/2011). Foram utilizados 16 ratos Wistar, pesando entre 250-300g obtidos no Biotério Central da Universidade Federal de Sergipe, mantidos em caixa de propileno com temperatura ambiente controlada em  $22\pm 1^{\circ}\text{C}$ , ciclo claro/escuro 12h, com livre acesso a água e ração específica para roedores. Foram utilizados 16 animais, alocados em 2 grupos: Controle (CO) para testes *in vivo* ( $n=6$ ) e *in vitro* ( $n=8$ ) e Treinado (GT) para testes *in vivo* ( $n=6$ ) e *in vitro* ( $n=8$ ).

### 4.2 Protocolo de Treinamento Resistido

Para o TR, foi utilizado o aparelho de agachamento desenvolvido por Tamaki et al., (1992). Os animais foram aclimatados uma semana antes do período de treinamento, sendo manipulados e colocados no aparelho de agachamento na posição inicial do exercício, sem adição de carga extra, porém sendo estimulados através de um eletroestimulador (LEGERLOTZ et al., 2006). Após o período de aclimação, os animais de ambos os grupos foram submetidos a um teste para a determinação das cargas de trabalho muscular através do teste de 1RM, que consiste em incremento de carga ao equipamento, em que 1RM foi definido como o valor obtido quando houver a maior quantidade de peso que permita ao animal realizar o movimento de extensão do joelho por completo. 48 horas após o teste, foi iniciado o protocolo de TR que consistiu em três séries de dez repetições com intensidade de 40% de 1RM, sendo respeitado um intervalo de um minuto entre as séries para recuperação. O treinamento foi realizado três vezes por semana, respeitando um intervalo de 1 dia entre os treinamentos, por um período de oito semanas. Durante o tempo total de treinamento, os animais de ambos os grupos foram submetidos a um novo teste de 1RM para reajuste de carga a cada 15 dias.



**Figura 1.** Esquema do aparelho de agachamento (adaptado de TAMAKI *et al*, 1992).

Os animais alocados no grupo CO foram submetidos ao treinamento fictício sendo colocados no aparelho de agachamento e estimulados eletricamente na cauda com intensidade e intervalo similares ao grupo GT, no entanto, o equipamento esteve mantido na posição de repouso onde o animal não toca no chão e não é afetado por nenhuma resistência extra.

Os animais de ambos os grupos foram estimulados a executar as séries através de um eletrodo colocado na cauda e conectado a um eletroestimulador (BIOSET, Physiotonus four, Modelo 3050, Rio Claro, São Paulo). Os parâmetros utilizados foram: frequência de 1 Hz, largura de pulso de 1ms, tempo on de 1 a 3 segundos, tempo off de 2 segundos e intensidade suficiente para que os animais executem os exercícios físicos, variando de 4 a 15 mA.

### 4.3 Funções Hemodinâmicas

Ao término do período de 8 semanas de treinamento, os animais foram anestesiados com tiopental sódico (Cristália Laboratório, Brasil) e foi implantado cateter de polietileno (PE-10/PE-50, Intramedic, Becton Dickinson and Company, Sparks, MD, EUA) na artéria

femoral esquerda. O cateter foi exteriorizado por via subcutânea na região cervical posterior. O local da incisão foi suturado.

Vinte e quatro horas após o procedimento e livre dos efeitos do anestésico, o cateter arterial foi conectado ao transdutor de pressão (Edwards Lifescience, Irvine, CA, EUA) e acoplado a um pré-amplificador (BioData, Model BD-01, PB, Brasil). A PA pulsátil foi registrada por 30 minutos em um microcomputador com interface analógico-digital (2 kHz; BioData, BD, Brasil). O sinal de PA foi registrado e processado por software computacional (Advanced Codas/Windaq, Dataq Instruments Inc, Akron, OH, EUA), pontos de inflexão foram identificados e gerado sereis temporais batimento a batimento. Valores de PA média (PAM), PAS, PAD, IP e FC foram obtidos e mensurados.

#### **4.4 Avaliação da Modulação Autonômica**

A análise da variabilidade do IP e da PAS foi realizada utilizando o software computacional (v2.4 CardioSeries - <http://sites.google.com/site/cardioseries>). Séries batimento a batimento foram obtidos a partir da pressão arterial pulsátil e convertidos em pontos com 100ms por interpolação spline cúbica (10 Hz). Os dados foram divididos em sequências e em períodos de 512 pontos (51,2s) e semi sobrepostas. Para o cálculo da potência espectral, os dados foram visualmente inspecionados e os segmentos não estacionários foram desconsiderados. O espectro foi calculado diretamente pelo algoritmo transformada rápida de Fourier (FFT) e a janela de Hanning foi utilizada para atenuar distorções. O espectro é composto por bandas de baixa frequência (LF; 0,2-0,75 Hz) e alta frequência (HF; 0,75-3 Hz). Esses resultados foram expressos em unidades absolutas e normalizadas por divisão das potências LF e HF pela potência total menos a potência de muito baixa frequência (VLF; <0,2 Hz). A razão LF/HF representa o balanço autonômico cardíaco e LFsys a modulação simpática vascular. A SBR foi mensurada no domínio do tempo pelo método de sequência (DI RIENZO et al., 1985). Séries batimento a batimento foram analisadas pelo mesmo software, sequências escaneadas de, no mínimo, 4 batimentos com aumento de PAS seguido por aumento do IP ou subsequente diminuição da PAS com encurtamento do IP com correlação maior que 0,85 foram usadas. O slope da regressão linear entre PAS e IP foi considerado a medida de SBR.

#### 4.5 Drogas

Cloreto de acetilcolina (ACh), L-fenilefrina (Phe) e hidrocloreto de N<sup>0</sup>-nitro-L-arginina metil ester (L-NAME) foram utilizados neste estudo. Todas as substâncias foram adquiridas na SIGMA-Aldrich (St Louis, Missouri, USA). Todas as drogas foram dissolvidas em salina (0,9% NaCl em água destilada).

#### 4.6 Estudos *In Vitro* ou Curvas Concentração-Resposta

Os animais foram mortos por dessangramento sob anestesia prévia com tiopental sódico e através de uma incisão no abdome do animal, foi retirada a artéria mesentérica superior. De cada artéria retirada, foram obtidos até 4 anéis (1 - 2 mm), os quais foram dissecados de tecido conjuntivo e adiposo e mantidos em cubas contendo 10 mL de solução nutritiva de Tyrode (concentração em mM: NaCl, 158,3; KCl, 4,0; CaCl<sub>2</sub>, 2,0; MgCl<sub>2</sub>, 1,05; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0,42; NaHCO<sub>3</sub>, 10,0 e glicose, 5,6), a 37°C e gaseificada com uma mistura carbogênica (95% de O<sub>2</sub> e 5% de CO<sub>2</sub>). Os anéis foram suspensos por linhas de algodão fixadas a um transdutor de força (Letica, TRI 210, Barcelona, Espanha) acoplado a um sistema de aquisição (AVS, São Paulo, Brasil) para o registro das contrações isométricas. Cada anel foi submetido a uma tensão constante de 0,75 g por um período de, no mínimo, 60 min. Durante este tempo, a solução nutritiva foi trocada a cada 15 min. para prevenir a interferência de metabólitos.

A presença ou ausência do endotélio funcional foi verificada pela habilidade, medida em percentagem (%), da ACh (10 µM) em relaxar os anéis pré-contraídos com 10 µM de Phe. Foram considerados com endotélio funcional, os anéis que apresentaram relaxamentos superiores a 75% sobre a pré-contracção com Phe. Já os anéis com relaxamentos inferiores a 10%, foram considerados sem endotélio funcional (FURCHGOTT e ZAWADZKI, 1980). Anéis com relaxamentos entre 10% e 75% foram descartados.

#### 4.7 Análise Estatística

Os valores foram expressos em média ± erro padrão da média (EPM). Os resultados de avaliação hemodinâmica e modulação autonômica foram analisados por teste T não pareado. A potência dos experimentos *in vitro* foram expressas em valores pD<sub>2</sub> e foram calculadas pelo logaritmo negativo de EC<sub>50</sub> (concentração efetiva capaz de induzir 50% da resposta máxima). Quando necessário teste T não pareado e Análise da Variação de duas vias (ANOVA) seguida

por pós-teste de Bonferroni, foram realizadas para avaliar as diferenças significativas entre as médias. Os valores foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ . Para todos estes procedimentos, foi utilizado o software estatístico GraphPad Prism™ 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

## 5 RESULTADOS

O treinamento resistido em baixa intensidade foi capaz de controlar o ganho de peso corporal após o período de 8 semanas de treinamento. Na avaliação da carga suportada pelos animais, na análise absoluta não foi evidenciada diferença entre os grupos entretanto quando avaliada a carga normalizada pelo peso do animal foi observado que os animais do grupo GT suportaram um peso maior em comparação ao grupo CO ao final do período de treinamento (Tabela 1).

**Tabela 1.** Massa corporal, 1RM absoluto e razão 1RM/massa.

Variável	Período	CO (n = 6)	GT (n = 6)
Massa (g)	Inicial	251 ± 5,8	253 ± 4,26
	Final	302 ± 10,4	274 ± 5,63*
1RM (g)	Inicial	1442 ± 80	1650 ± 98
	Final	2200 ± 106	2328 ± 86
1RM/Massa	Inicial	5,76 ± 0,29	6,51 ± 0,36
	Final	7,29 ± 0,29	8,542 ± 0,45*

CO, grupo controle; GT, grupo treinado; 1RM, repetição máxima, 1RM/Massa, repetição máxima dividido pela massa corporal. Dados apresentados em média ± EPM para grupos experimentais de 6 animais. Análise estatística das diferenças foi determinada pelo teste Anova de duas vias para medidas repetidas seguido do pós-teste de Bonferroni. \*p<0,05.

### *In vivo*

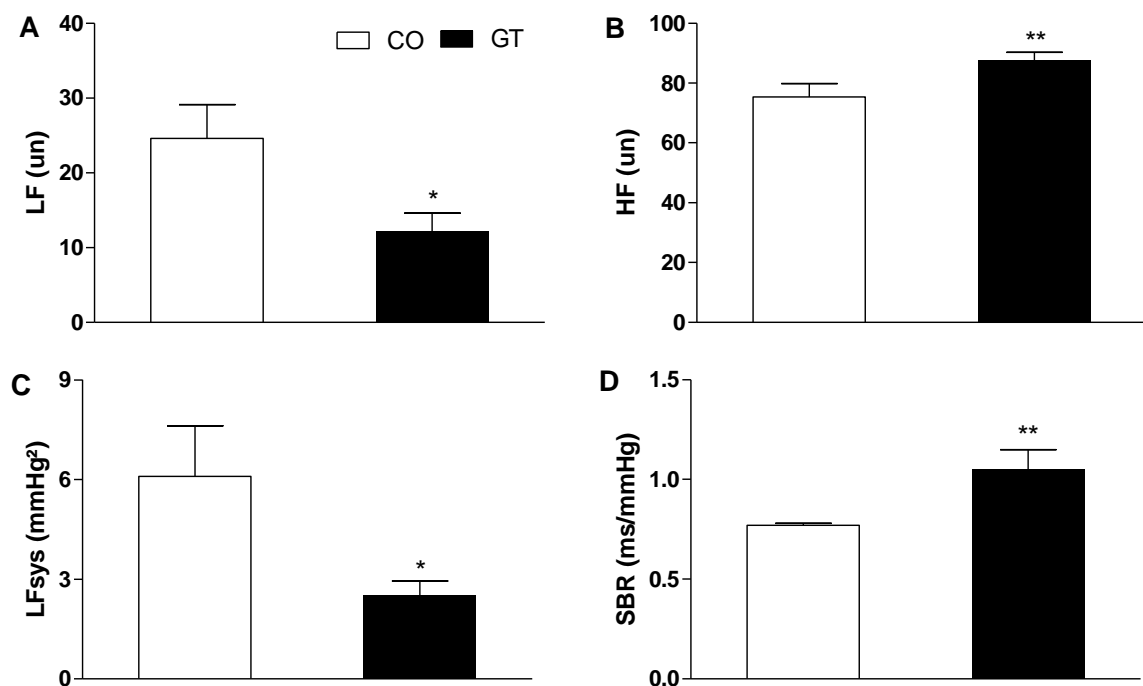
Os parâmetros hemodinâmicos e razão LF/HF, parâmetro para avaliação indireta da modulação autonômica cardíaca, foram expressos na tabela 2. Foi observado uma redução significativa na PAM, PAD, FC e razão LF/HF nos animais do grupo GT quando comparados aos do grupo CO.

**Tabela 2.** Variáveis Hemodinâmicas e Razão LF/HF.

Variável	CO (n = 6)	GT (n = 6)	p
PAM (mmHg)	117,04 ± 2,68	105,5 ± 4,28*	0,045
PAS (mmHg)	136,71 ± 4,92	122,5 ± 4,24	0,053
PAD (mmHg)	107,71 ± 2,95	97 ± 3,42**	0,001
FC (bpm)	395 ± 7,10	344 ± 13,25**	0,007
LF/HF	0,35 ± 0,08	0,14 ± 0,03*	0,034

CO, grupo controle; GT, grupo treinado; PAM, pressão arterial média; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; FC, frequência cardíaca; LF/HF, razão da modulação simpática pela modulação parassimpática; bpm, batimentos por minuto. Dados apresentados em média ± EPM para grupos experimentais de 6 animais. Análise estatística das diferenças foi determinada pelo teste t não pareado. \*p<0,05, \*\*p<0,01.

As bandas da análise da potência espectral do IP, LF e HF correspondem a modulação simpática e parassimpática, respectivamente, e estão representadas nas figuras 2A e 2B. Foi observado na comparação entre os grupos que a modulação simpática foi significativamente menor com concomitante aumento significativo da modulação parassimpática para o coração. Além disso, observou-se uma redução significativa da LFsys (figura 2C) nos animais do grupo GT quando comparados ao CO. A SBR foi significativamente maior nos animais submetidos ao TR em baixa intensidade quando comparado ao grupo CO (figura 2D).



**Figura 2.** Valores de LF, HF, LFsys e SBR após 8 semanas de protocolo. CO, Grupo Controle; GT, Grupo Treinado. 1A. valor de LF, modulação simpática. 1B. valor de HF, modulação parassimpática. 1C. valor de LFsys, modulação simpática nos vasos. 1D. valor da SBR, sensibilidade espontânea do barorreflexo. Valores expressos em média  $\pm$  EPM para grupos experimentais de 6 animais. Análise estatística das diferenças foi determinada pelo teste t não pareado. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0,01$ .

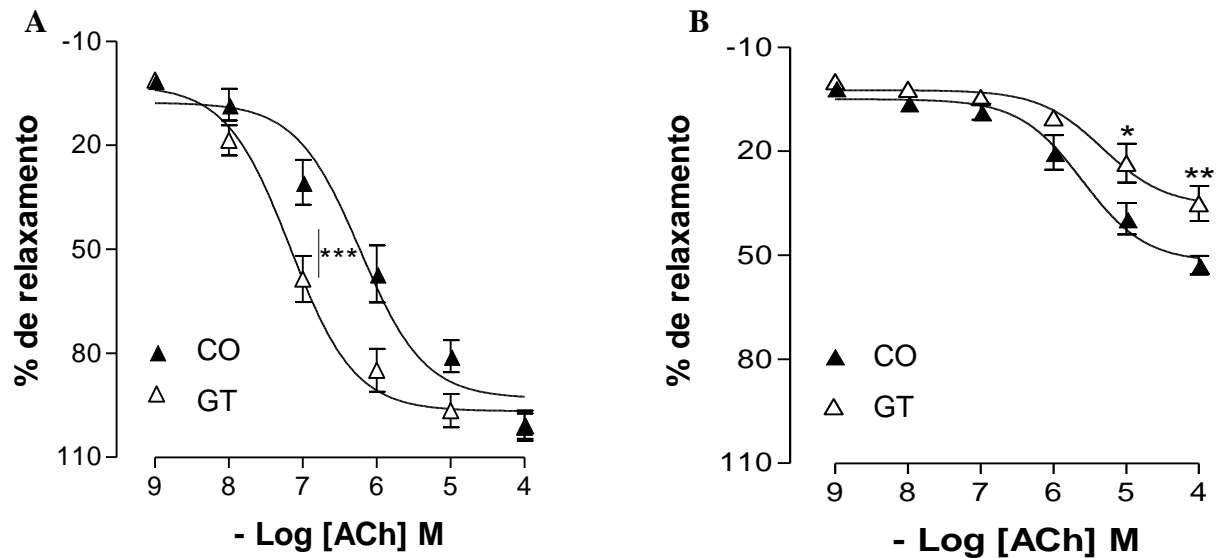
### *In vitro*

Foram observados os efeitos do TR em baixa intensidade na resposta a ACh. Foi observado um relaxamento concentração-dependente mais evidente nos animais do grupo GT ( $pD_2$  GT:  $7.1 \pm 0.1$  vs. CO:  $6.2 \pm 0.1$ ;  $p < 0.001$ ) (Figura 3A). Todavia, a resposta máxima ( $R_{máx}$ ) a ACh não foi alterada (GT:  $93.0 \pm 4.6\%$  vs. CO:  $96.7 \pm 3.0\%$ ).

Em seguida, foram observados os efeitos do treinamento na resposta a ACh em anéis de artéria mesentérica pré tratada com L-NAME. Foi observado que a adição desta substância



ao tecido reduziu significativamente (de  $52.0 \pm 3.2\%$  para  $35.8 \pm 3.7\%$ ;  $p < 0.01$ ) a  $R_{\text{máx}}$  da resposta de relaxamento induzida por ACh no grupo GT quando comparado ao CO (Figura 3B).



**Figura 3.** A. Curva concentração-resposta para ACh ( $10^{-9}$  –  $10^{-4}$  M) em anéis isolados de artéria mesentérica superior com endotélio intacto e pré contraída com Phe ( $1\mu\text{M}$ ). B. Curva concentração-resposta para ACh ( $10^{-9}$  –  $10^{-4}$  M) em anéis isolados de artéria mesentérica superior com endotélio intacto e pré incubado com L-NAME ( $100\mu\text{M}$ ). Anéis obtidos dos animais do grupo CO, grupo controle; grupo GT, grupo treinado. Valores expressos em média  $\pm$  EPM para grupos experimentais de 8 animais. Análise estatística das diferenças foi determinada pelo teste Anova de duas vias para medidas repetidas seguido do pós-teste de Bonferroni. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$  e \*\*\* $p < 0.001$ .

## 6 DISCUSSÃO

Em suma, nossos resultados demonstram que o TR em baixa intensidade reduziram a pressão arterial e frequência cardíaca em nível basal. Esta melhora deve estar associada a redução da modulação simpática e aumento da parassimpática além de um aumento na sensibilidade espontânea do barorreflexo, demonstrando um controle reflexo mais preciso. Os resultados também sugerem um efeito periférico, observado pela redução da modulação simpática para os vasos e maior sensibilidade a Ach. Este é o primeiro estudo a demonstrar que o TR em baixa intensidade é capaz de gerar adaptações benéficas nas variáveis cardiovasculares através de alterações na modulação autonômica e na reatividade vascular.

Após o protocolo de treinamento, observou-se um menor ganho de peso no grupo GT quando comparado ao CO, porém, os valores de 1RM mantiveram-se semelhantes no final do período experimental. Sendo assim, foi utilizada a relação 1RM/MC para expressar a eficiência do treinamento. Observou-se que os animais do grupo GT apresentaram um maior valor na relação 1RM/MC, sugerindo desta forma que o período de TR em baixa intensidade foi capaz de gerar um significativo ganho de força quando comparado ao CO.

Baraúna et al., (2005) obtiveram resultados similares utilizando 75% de 1RM no mesmo modelo de exercício. Desta forma, fica evidente que o TR no aparato de agachamento é capaz de promover um aumento de força muscular e controle da massa corporal, mesmo aplicado em diferentes intensidades. Porém, o TR realizado em baixa intensidade promove menor sobrecarga durante sua execução e é capaz de gerar efeitos semelhantes no controle da massa corporal.

Para confirmar a hipótese de que o TR em baixa intensidade é mais seguro para o sistema cardiovascular, foi avaliado o controle central da PA e FC. Observou-se nos resultados que o TR em baixa intensidade foi capaz de melhorar a SBR, reduzir LF e a FC, além de aumentar HF nos animais treinados. É bem caracterizado que a realização sistemática de treinamento físico gera adaptações morfofuncionais (FLECK, 1988; COIMBRA, 2008; AMARAL e MICHELINI, 2011; ROSSONI et al., 2011). Ao final de um período de treinamento aeróbico em baixa intensidade, ocorre um aumento na expressão de RNAm do receptor de ocitocina, além de maior imunoreatividade deste neurotransmissor no núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) (MARTINS et al., 2005; JACKSON et al., 2005; HIGA-TANIGUHI, et al., 2007; CAVALLERI et al., 2011). Isto está associado com um maior controle ocitocinérgico no NTS e no complexo vagal (DMV e NA), capaz de melhorar

o controle barorreflexo da FC após um período de treinamento (HIGA-TANAGUCHI et al., 2009; MICHELINI e STERN, 2009), reduzindo assim, a FC de repouso (JACKSON et al., 2005; MICHELINI, 2007b).

Esta melhora no reflexo barorreceptor ocorre, pois a plasticidade neural provocada na via PVN-NTS ocitocinérgica, mediada pelo treinamento físico, aumenta o tônus vagal, através de maior liberação de acetilcolina pelo nervo vago e pela maior quantidade de receptores (MICHELINI, 2007b; HIGA-TANAGUCHI et al., 2002; BUCHHEIT et al., 2007). Sendo assim, nossa hipótese é que o TR em baixa intensidade promova adaptações neuronais similares as observada no treinamento aeróbico (JACKSON et al., 2005; MICHELINI e STERN, 2009; CRUZ et al., 2012) sugerindo assim, que além de mais seguro (POLLOCK et al., 1994), o TR em baixa intensidade, promove adaptações benéficas no controle autonômico, podendo ser utilizado em programas de treinamento para reabilitação de patologias cardiovasculares.

A modulação autonômica simpática além de inervar o coração, inerva os vasos sanguíneos (COIMBRA et al., 2008). Sendo assim, nosso experimento realizado para avaliar a modulação simpática nos vasos (LFsys) demonstrou que após as 8 semanas de protocolo experimental, os animais do grupo GT obtiveram menores valores de LFsys, o que indica uma menor ação simpática sobre a musculatura lisa nos vasos (PARATI e BILO, 2011).

Em adição, nossos experimentos *in vitro* demonstram uma melhor função vascular nos animais treinados, como pode ser observado na figura 2A. Quando utilizamos o L-NAME, um inibidor das NOS, pré-incubado nos anéis de mesentérica, foi verificado uma redução do vasorelaxamento induzido pela ACh previamente observado, sugerindo que o NO liberado pelo endotélio tem uma importante participação na melhoria da função vascular observada neste estudo. Estes resultados, apesar de serem observados após um período de treinamento resistido, são consistentes com diversos estudos que demonstram que a prática de exercício aeróbico de forma aguda e sua realização sistemática melhoram a vasodilatação dependente de NO (CHEN e CHIANG, 1996; MAIORANA, O'DRISCOLL, DEMBO, 2000; JEN, CHAN e CHEN, 2002; CHEN et al., 2009; PIAULOUX et al., 2009; THIJSSEN et al., 2009).

Estes resultados nos sugerem os possíveis mecanismos para redução da PA observada neste estudo. Parati e Bilo (2011) afirmaram que reduções na LFsys estão diretamente associadas com reduções da PA, principalmente a PAD, sendo neste estudo a PAD capaz de reduzir a PAM. Além disso, Sessa et al. (1994) observaram, após um período de treinamento

aeróbico, ocorre aumento da quantidade de eNOS com concomitante aumento na produção de NO.

Em modelo de exercício igual ao utilizado neste estudo, Faria et al., (2010) demonstraram que, em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) que realizavam uma série de exercício agudo, ocorre resposta hipotensora pós-exercício, além disso, foi observado que esta resposta estava diretamente associada a síntese de NO, uma vez que o bloqueio da NOS inibia a resposta de queda pressórica. Corroborando estes achados, Araújo et al. (2013) demonstraram que após um período de TR, os animais induzidos a hipertensão com a utilização de L-NAME foram capazes de prevenir aumentos de PA através da reversão parcial na síntese de NO com concomitante redução da sensibilidade dos receptores adrenérgicos.

Estes resultados demonstram que a prática regular de exercícios resistidos é benéfica em nossa saúde. Sabe-se da crescente utilização deste tipo de exercício pela população em geral (MALTA et al. 2009), porém, poucos estudos dão ênfase a relação riscos/benefícios que este tipo de treinamento pode trazer. Este estudo demonstrou que o TR realizado em baixa intensidade, aparentemente, não gera sobrecarga ao sistema cardiovascular e é capaz de promover ajustes centrais e periféricos que são fundamentais na manutenção de uma vida saudável ou no tratamento de patologias cardiovasculares. Desta forma, nossos resultados sugerem que este tipo de treinamento pode ser realizado de forma segura pela população e pode ser incluído em programas de reabilitação cardiovascular, desde que sempre acompanhado de profissionais.

## 7 CONCLUSÃO

O TR em baixa intensidade foi capaz de promover aumento da força muscular, além de reduzir a PAM, PAD e FC através de melhorias na modulação autonômica e na reatividade vascular. Assim como o treinamento aeróbico em baixa intensidade, a redução da FC deve estar relacionada ao aumento da SBR, causando aumento da modulação vagal e redução da modulação simpática. Além disso, as alterações da modulação autonômica, reduziram a LFsyst, que associada com o maior sensibilidade a ACh, observada neste estudo, propiciaram reduções da PAD e da PAM, sugerindo assim que, aparentemente, o TR em baixa intensidade é uma ferramenta eficaz na manutenção de uma vida saudável e deva ser investigado em protocolo com seres humanos para uma possível utilização em programas de reabilitação cardiovascular.

## 8 REFERÊNCIAS

Abboud FM, Thames MD (1983) Interaction of cardiovascular reflexes in circulatory control. Handbook of Physiology: peripheral circulation and organ blood flow, ed. Shepherd JT, Abboud FM 2: 675-754.

Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ (1981) Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science 213: 220-222.

Allen JD, Stabler T, Kenjale A, Ham KL, Robbins JL, Duscha BD, Dobrosielski DA, Annex BH (2010) Plasma nitrite flux predicts exercise performance in peripheral arterial disease after 3 months of exercise training. Free Radic Biol Med 49(6): 1138-1140.

Amaral SL, Michelini LC (2011). Effect of gender on training-induced vascular remodeling in SHR. Braz J Med Biol Res 44: 814–826.

American College of Sports Medicine (ACSM) (2010) ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 8th ed.

American College of Sports Medicine Position Stand (ACSM) (2009) Progression models in resistance training for healthy adults. Med Sci Sports Exerc 41(3): 687-708.

American Diabetes Association (ADA) (2004). Physical activity/Exercise and Diabetes. Diabetes Care 27: S58-S62.

American Heart Association (AHA) Scientific Statement (2007) Resistance Exercise in Individuals With and Without Cardiovascular Disease: 2007 Update. 116: 572-584.

Andrade PJ, Arnett DK, Pinto F, Piñeiro D, Smith Jr. SC, Mattos LAP, Machado CA, Oliveira GMM, Dohmann HF, Gielen S (2013) Sociedade Brasileira de Cardiologia – Carta do Rio de Janeiro – III Brasil Prevent / I América Latina Prevent. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 100(1): 3-5.

Araujo AJS, Santos ACV, Souza KS, Aires MB, Santana-Filho VJ, Ficoretto ET, Mota MM, Santos MRV (2013) Arquivos Brasileiros de Cardiologia 100(4) 339-346.

Barauna VG, Batista ML, Costa Rosa LF, Casarini DE, Krieger JE, et al. (2005) Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 32: 249-254.

Bermudes AM, Vassalo DV, Vasquez EC, Lima EG (2004) Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive individuals undergoing two single exercise sessions: resistive exercise training and aerobic exercise training. *Arq Bras Cardiol* 82(1): 57–64.

Boo YC, Jo H (2003) Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: role of protein kinases. *American Journal of Physiology. Cell Physiology* 285: C499-508.

Brandão AA. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão (2010) *Rev Bras Hipertens* 17(1): 7-10.

Bristow JD, Brown EB, Cunningham JC, Howson MG, Strange-Petersen E, Pickering TG, Sleight P (1971) Effects of bicycling on the baroreflex regulation of pulse interval. *Circ Res* 38: 582-593.

Brown SP, Clemons JM, He Q, Liu S (1994) Effects of resistance exercise and cycling on recovery blood pressure. *J Sports Sci* 12: 463–468.

Brum PC, Silva GJ, Moreira ED, Ida F, Negrão CE, Krieger EM (2000) Exercise training increases baroreceptor gain-sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension* 36: 1018-1022.

Buchheit M, Papelier Y, Laursen PB, Ahmaidi S (2007) Noninvasive assessment of cardiac parasympathetic function: post-exercise heart rate recovery or heart rate variability? *Am j Physiol Heart Circ Physiol* 293: H8–H10.

Buchman TG, Stein PK, Goldstein B (2002) Heart rate variability in critical illness and critical care. *Curr Opin Crit Care* 8(4): 311-315.

Carter JB, Bannister EW, Blaber AP (2003) Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *Sports Med* 33: 33–46.

Cavalleri MT, Burgi K, Cruz JC, Jordão MT, Ceroni A, Michelini LC (2011). Afferent signaling drives oxytocinergic preautonomic neurons and mediates training-induced plasticity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 301: R958–R966.

Cerutti C, Barres C, Paultre C (1994) Baroreflex modulation of blood pressure and heart rate variabilities in rats: assessment by spectral analysis. *Am J physiol* 266: H1993-H2000.

Chapleau MW, Cunningham JT, Sullivan MJ, Wachtel RE, Abboud FM (1995) Structural versus functional modulation the arterial baroreflex. *Hypertension* 26: 341-347.

Chapleau MW, Li Z, Meyrelles SS, Ma X, Abboud FA (2006) Mechanisms determining sensitivity of baroreceptor afferents in health and disease. *Ann NY Acad Sci* 940: 1-19.

Chapleau MW, Li Z, Meyrelles SS, Ma X, Abboud FM (2001) Mechanisms determining sensitivity of baroreceptor afferents in health and disease. *Ann NY Acad Sci.* 940: 1-19.

Chen HI, Chiang IP (1996) Chronic exercise decreases adrenergic agonist-induced vasoconstriction in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 271: H977–H983.

Chen HI, Kao SL, Tsai MH, Shiao MS, Jen CJ (2009) Exercise training modulates the effects of lipoproteins on acetylcholine-induced endothelial calcium signaling in rat aortas. *Exp Biol Med* 234: 323–331.

Cheng CP, Herfkens RJ, Taylor CA (2003) Abdominal aortic hemodynamic conditions in healthy subjects aged 50-70 at rest and during lower limb exercise: in vivo quantification using MRI. *Atherosclerosis* 168: 323-331.

Coimbra R, Sanchez LS, Potenza JM, Rossoni LV, Amaral SL et al (2008). Is gender crucial for cardiovascular adjustments induced by exercise training in female spontaneously hypertensive rats? *Hypertension* 52: 514–521.

Colleran PN, Li Z, Yang HT, Laughlin MH, Terjung RL (2010) Vasoresponsiveness of collateral vessels in the rat hindlimb: influence of training. *J Physiol* 588: 1293-1307.

Collier SR, Kanaley JA, Carhart RJR, Frechette V, Tobin MM, Hall AK, Luckenbaugh AN, Fernhall B (2009) Effect of 4 weeks of aerobic or resistance exercise training on arterial stiffness, blood flow and blood pressure in pre- and stage-1 hypertensives. *Journal of Human Hypertension* 22 (10): 678-86.

Conley MS, Rozenek R (2001) National Strength and Conditioning Association Position Statement: Health aspects of resistance exercise and training. *Strength Cond J* 23: 9-23.



Cooke WH, Carter JR (2005) Strength training does not affect vagal–cardiac control or cardiovagal baroreflex sensitivity in young healthy subjects. *Eur J Appl Physiol* 93(5-6): 719-25.

Cruz JC, Cavalleri MT, Ceroni, Michelini LC (2012) Peripheral chemoreceptors mediate training-induced plasticity in paraventricular nucleus pre-autonomic oxytocinergic neurons. *Exp Physiol* 98: 386-396.

Dampney RAL (1994) Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol Rev* 74: 323-364.

Delp MD, Laughlin MH (1998) Regulation of skeletal muscle perfusion during exercise. *Acta Physiologica Scandinavica* 162: 411-19.

Di Rienzo M, Bertinieri G, Mancia G, Pedotti A (1985) A new method for evaluating the baroreflex role by a joint pattern. Analysis of pulse interval and systolic blood pressure series. *Med Biol Eng Comput* 23: 313–314.

Dias da Silva VJ, Salgado HC, Fazan RJR (2006) Variabilidade da pressão arterial: mecanismos e aplicações clínicas. Em: *MRPA: Monitorização Residual da Pressão Arterial*, ed. Mion DJr, Nobre F, Gomes MAM 2: 11-27.

Dorn J, Naughton J, Imamura D, Trevisan, M (2001) Correlates of compliance in a randomized exercise trial in myocardial infarction patients. *Med Sci Sports Exerc* 33: 1081-1089.

Duerschmidt N, Stielow C, Muller G, Pagano PJ, Morawietz H (2006) NO-mediated regulation of NAD(P)H oxidase by laminar shear stress in human endothelial cells. *The Journal of Physiology* 576: 557-567.

Dusse LM, Vieira LM, Carvalho MG (2003) Revisão sobre óxido nítrico. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 39(4): 343-350.

Faria TO, Targueta GP, Angeli JK, Almeida EA, Stefanon I, Vassalo DV, Lizardo, JH (2010) Acute resistance exercise reduces blood pressure and vascular reactivity, and increases endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. *European journal applied physiology* 110: 359-366.

Fisher JP, Kim A, Hartwich D, Fadel PJ (2012) New insights into the effects of age and sex on arterial baroreflex function at rest and during dynamic exercise in humans 172(1-2): 13-22.

FitzGerald JS, Barlow CE, Kampert JB, Morrow Jr. JR, Jackson AW, Blair SN (2004) Muscular fitness and all-cause mortality: prospective observations. *J Phys Activ Health*. 1: 7-18.

Fleck SJ (1988) Cardiovascular adaptations to resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 20: S146-S151.

Folland JP, Williams AG. The adaptations to strength exercise training (2007) *Sports Med*. 37(2): 145-168.

Forstermann U, Closs EI, Pollock JS, Nakane M, Schwarz P, Gath I, Kleinert H (1994) Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension* 23(6): 1121-1131.

Fry AC (2004) The role of resistance exercise intensity on muscle fibre adaptations. *Sports Med*. 34(10): 663-679.

Furchgott RF, Zawadzki IJV (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288: 373-376.

Gabriel DA, Kamen G, Frost G (2006) Neural adaptations to resistive exercise. *Sports Med*. 36(2): 133-149.

Galley HF, Webster NR (2004) Physiology of the endothelium. *British journal of anaesthesia* 93: 105-113.

Goodwin GM, McCloskey DI, Mitchell JH (1972) Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J Physiol* 226: 173-90.

Graves JE, Franklin BA (2006) *Treinamento resistido na saúde e reabilitação*. Rio de Janeiro : Revinter, 2006.

Hagerman FC, Walsh SJ, Staron RS, Hikida RS, Gilders RM, Murray TF, Toma K, Ragg KE (2000) Effects of high-intensity resistance training on untrained older men. I. Strength, cardiovascular, and metabolic responses. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 55(7): B336-46.

Haibara AS, Santos RAS (2000) Descobrimiento e importância dos barorreceptores. *Rev Bras Hipertens* 7: 113-115.

Harrison DG, Widder J, Grumbach I, Chen W, Weber M, Searles C (2006) Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation. *Journal of Internal Medicine* 259(4): 351-363.

Hartikainen J, Moustonen J, Kuikka J, Vanninen E, Kettunen R (1997) Cardiac sympathetic denervation in patients with coronary artery disease without previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 80(3): 273-277.

Heffernan KS, Fahs CA, Shinsako KK, Jae SY, Fernhall B (2007) Heart rate recovery and heart rate complexity following resistance exercise training and detraining in young men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293(5): H3180-3186.

Higa-Taniguchi KT, Felix JVC, Michelini LC (2009). Brainstem oxytocinergic modulation of heart rate control: effects of hypertension and exercise training. *Exp Physiol* 94: 1103–1113.

Higa-Taniguchi KT, Mori E, Viana FF, Morris M, Michelini LC (2002). Baroreflex control of heart rate by oxytocin in the solitarii vagal complex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282: R537–R545.

Higa-Taniguchi KT, Silva FCP, Silva HMV, Michelini LC, Stern JE (2007). Exercise training-induced remodeling of paraventricular nucleus (nor)adrenergic innervation in normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: R1717–R1727.

Hoyert LD, Xu J (2012) Deaths: Preliminary data for 2011. *National vital statistics reports* 61: 1-52.

Irigoyen MC, Krieger EM, Consolim-Colombo FM (2005) Controle fisiológico da pressão arterial pelo sistema nervoso. *Rev Bras Hipertens* 8: 6-10.

Irigoyen MC, Lacchini S, De Angelis K, Michelini LC (2003) Fisiopatologia da hipertensão: O que avançamos?. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1: 20-45.

Iwasaki K, Zhang R, Zuckerman JH, Levine BD (2003) Dose–response relationship of the cardiovascular adaptation to endurance training in healthy adults: how much training for what benefit? *J Appl Physiol* 95: 1575–1583.

Jackson K, Silva HV, Wenfeng Z, Michelini LC & Stern JE (2005). Exercise training differentially affects intrinsic excitability of autonomic and neuroendocrine neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neurophysiol* 94: 3211–3220.

Japundzic N (1990) Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: Effects of autonomic blockers. *J Autonom Nerv Syst* 30: 91-100.

Jen CJ, Chan HP, Chen HI (2002) Acute exercise enhances vasorelaxation by modulating endothelial calcium signaling in rat aortas. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: 977–982.

Julien C, Zhang ZQ (1995) Hemodynamic analysis of arterial pressure oscillations in conscious rats. *J Autonomic Nerv System* 50: 238-252.

Júnior TPS, Asando RY, Prestes J, Sales MPM, Coelho JMO, Simões HG (2012) Óxido Nítrico e Exercício: Uma Revisão. *Rev. Educ. Fis/UEM* 23(3): 469-481.

Kirchheim HR (1976) Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiol Re.* 56: 100–176.

Kraemer WJ, Koziris LP, Ratamess LA, Hakkinen K, Tripplet-McBride NT, Fry AC, Gordon SE, Volek JS, French DN, Rubin MR, Gomez AL, Sharman MJ, Michael Lynch J, Izquierdo M, Newton RU, Fleck SJ (2002) Detraining produces minimal changes in physical performance and hormonal variables in recreationally strength-trained men. *J Strength Cond Res* 16: 373-382.

Kraemer WJ, Ratamess NA (2005) Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med.* 35(4): 339-361.

Krieger EM (1964) Neurogenic hypertension in the rat. *Circ Res* 15: 511-521. LaMonte MJ, Blair NS, Church TS (2005) Physical activity and diabetes prevention. *J Appl Physiol* 99: 1205-1213.

Laughlin MH, Joseph B (2004) Wolfe memorial lecture. Physical activity in prevention and treatment of coronary disease: the battle line is in exercise vascular cell biology. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 36: 352-362.

Legerlotz K, Schjerling P, Langberg H, Brüggemann GP, Niehoff A (2006). Adaptation of mechanical, morphological and biochemical properties of the rat achilles tendon to running, strength and vibration strength training. *Journal of Biomechanics* 39: S58.

Li J, Siegrist J (2012) Physical activity and risk of cardiovascular disease – A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Environ Res Public Health* 9: 391-407.

MacDonald JR, Rosenfeld JM, Tarnopolsky MA, Hogben CD, Ballantyne CS, MacDougall JD (2002) Post exercise hypotension is not mediated by the serotonergic system in borderline hypertensive individuals. *J Hum Hypertens* 16: 33-39.

MacDougall JD, McKelvie RS, Moroz DE, Sale DG, McCartney N, Buick F (1992) Factors affecting blood pressure during heavy weight lifting and static contractions. *Journal of Applied Physiology* 73(4): 1590-1597.

MacDougall JD, Tuxen D, Sale DG, Moroz JR, Sutton JR (1985) Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *Journal of Applied Physiology* 58(3): 785-90.

Mackay J, Mensah GA (2004) *The atlas of heart disease and stroke*. Geneva: World Health Organization 112p.

Maiorana A, O'Driscoll G, Dembo L (2000) Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279: H1999–H2005.

Maliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S (1991) Cardiovascular neural regulation explored in the frequency in the domain. *Circulation* 84: 482-492.

Malta DC, Moura EC, Castro AM, Cruz DKA, Neto OLM, Monteiro CA (2009) Physical activities pattern among brazilian adults: Results of phone survey, 2006. *Epidemiol. Serv. Saúde* 18(1): 7-16.

Martins AS, Crescenzi A, Stern JE, Bordin S & Michelini LC (2005). Hypertension and exercise training differentially affect oxytocin and oxytocin receptor expression in the brain. *Hypertension* 46: 1004–1009.

Mastelari RB, de Souza HC, Lenhard A, de Aguiar Corrêa FM, Martins-Pinge MC (2011) Nitric oxide inhibition in paraventricular nucleus on cardiovascular and autonomic modulation after exercise training in unanesthetized rats. *Brain Res* 1375: 68-76.

McCartney N, McKelvie RS, Martin J, Sale DG, MacDougall JD (1993) Weight-training-induced attenuation of the circulatory response of older males to weight lifting. *Journal of Applied Physiology* 74(3): 1056-1560.

Melo RC, Quiterio RJ, Takahashi AC, Silva E, Martins LE, Catai AM (2008) High eccentric strength training reduces heart rate variability in healthy older men. *British Journal of Sports Medicine* 42(1): 59-63.

Michelini LC (2007a) The NTS and integration of cardiovascular control during exercise in normotensive and hypertensive individuals. *Curr Hypertens Rep* 9: 214-221.

Michelini LC (2007b). Differential effects of vasopressinergic and oxytocinergic preautonomic neurons on circulatory control: reflex mechanisms and changes during exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 34: 369–376.

Michelini LC, Stern JE (2009). Exercise-induced neuronal plasticity in central autonomic networks: role in cardiovascular control. *Exp Physiol* 94: 947–960.

Mitchell JH, Wildenthal K (1974) Static (isometric) exercise and the heart: physiological and clinical considerations. *Annual Review Medicine, Palo Alto* 25: 369-381.

Miura M, Reis DJ (1969) Termination and secondary projections of carotid nerve in the cat brain stem. *Am J Physiol.* 217: 142-153.

Moraes-Teixeira J de A, Félix A, Fernandes-Santos C, Moura AS, Mandarim-de-Lacerda CA, de Carvalho JJ (2010) Exercise training enhances elastin, fibrillin and nitric oxide in the aorta wall of spontaneously hypertensive rats. *Experimental and molecular pathology.* 89(3): 351-357.

Myachi M, Kawano H, Sugawara J, Takahashi K, Hayashi K, Yamazaki K, Tabata I, Tanaka H (2004) Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance. *110*: 2858-2863.

Nascimento CA, Patriarca G, Heimann JC (2003) Estrutura orgânica do endotélio vascular. In: Endotélio e doenças cardiovasculares. Da Luz, PL; Laurindo, FRM, Chagas, ACP São Paulo: Atheneu.

Naseem KM (2005) The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Molecular Aspects of Medicine* 26(1-2): 33-65.

O'Sullivan SE, Bell, C (2000) The effects of exercise and training on human cardiovascular reflex control. *J Auton Nerv Syst* 81: 16-24.

Oosting J, Struijker-Boudier HA, Janssen BJ (1997) Validation of a continuous baroreceptor reflex sensitivity index calculated from spontaneous fluctuations of blood pressure and pulse interval in rats. *J Hypertens* 15: 391-399.

Pagani M, Lombardi F, Guzzeti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S, Malliani A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dogs (1986) *Cir Res* 59: 178-193.

Parati G, Bilo G (2011) Arterial baroreflex modulation of sympathetic activity and arterial wall properties: New evidence. *Hypertension* 59: 5-7.

Pearson AC, Schiff M, Mrosek D, Labovits AJ, Williams GA (1986) Left ventricular diastolic function in weightlifters. *Am J Cardiol* 58: 1254-1259.

Pialoux V, Brown AD, Leigh R, Friedenreich CM, Poulin MJ (2009) Effect of cardiorespiratory fitness on vascular regulation and oxidative stress in postmenopausal women. *Hypertension* 54: 1014–1020.

Poirier P, Tremblay A, Broderick T, Catellier C, Tancredi G, et al. (2002) Impact of moderate aerobic exercise training on insulin sensitivity in type 2 diabetic men treated with oral hypoglycemic agents: is insulin sensitivity enhanced only in nonobese subjects? *Med Sci Monit* 8: CR59-65.

Pollock M, Graves J, Swart D, Lowenthal D (1994) Exercise training and prescription for the elderly. *South Med J*, 87: S88-95.

Potts JT, Shi XR, Raven PB (1993) Carotid baroreflex responsiveness during dynamic exercise in humans. *Am J Physiol* 265(34): H1928-H1938.

Roltsch MH, Mendez T, Wilund KR, Hagberg JM (2001) Acute resistive exercise does not affect ambulatory blood pressure in young men and women. *Med Sci Sports Exerc* 33: 881–886.

Rossi, BRO, Mazer D, Silveira LCR, Jacinto CP, Di Sacco THR, Blanco JHD, Cesarino EJ, Souza HCD (2009) O Exercício físico atenua o déficit autonômico cardíaco induzido pelo bloqueio da síntese do óxido nítrico. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 92(1): 31-38.

Rossoni LV, Oliveira RAF, Caffaro RR, Miana M, Sanz-Rosa D, Koike MK, Do Amaral SL, Michelini LC, Lahera V, Cachofeiro V (2011). Cardiac benefits of exercise training in aging spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 29: 2349–2358.

Sale DG, Moroz DE, McKelvie RS, MacDougall JD, McCartney N (1994) Effect of training on the blood pressure response to weight lifting. *Can J Appl Physiol* 19(1): 60-74.

Sale DG, Moroz DE, McKelvie RS, MacDougall JD, McCartney N (1993) Comparison of blood pressure response to isokinetic and weightlifting exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 67(2): 115-20.

Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH (1994) Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 74: 349-353.

Shiroma EJ, Lee IM (2010) Physical activity and cardiovascular health: Lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation* 122: 743-752.

Souza HCD, De Araújo JE, Martins-Pinge MC, Cozza IC, Martins-Dias DP (2009) Nitric oxide synthesis blockade reduced the baroreflex sensitivity in trained rats. *Autonomic Neuroscience* 150(1-2): 38-44.

Souza, HCD, Martins-Dias DP, Martin-Pingi MC, Barbosa-Neto O, Teixeira VPA, Blanco JHD, Silva VJD (2007) O Bloqueio da síntese do óxido nítrico promove aumento da hipertrofia e da fibrose cardíaca em ratos submetidos a treinamento aeróbio. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 89(2): 99-104.



Stauss HM, Morgan DA, Anderson KE, Massett MP, Kregel KC (1997) Modulation of baroreflex sensitivity and spectral power of blood pressure by heat stress and aging. *Am J Physiol* 272: H776-H784.

Stauss HM, Lazartigues E, Habib A, Whiteis CA, Davisson RL, Abboud FM, Chapleau MW (2005) Abnormalities in baroreflex and feed-forward control of heart rate in conscious hypertensive and hypercholesterolemic mice (Abstract). *Hypertension* 46: 816.

Tamaki T, Uchiyama S, Nakano S (1992) A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. *Med Sci Sports Exerc* 24: 881-6.

Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use (1996) *Circulation* 93: 1043-1065.

Taylor AC, McCartney N, Kamath MV, Wiley RL (2003) Isometric training lowers resting blood pressure and modulates autonomic control. *Med. Sci. Sports Exerc* 35(2): 251-256.

Thijssen DH, Maiorana AJ, O'Driscoll G, Cable NT, Hopman MT, Green DJ (2009) Impact of inactivity and exercise on the vasculature in humans. *Eur J Appl Physiol* (in press).

Thompson PD, Buchner D, Piña IL, Balady GJ, Williams MA, et al. (2003) Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 42-49.

Triggle CR, Hollenberg M, Anderson TJ, Ding H, Jiang Y, Ceroni L, Wiehler, WB, Ng ES, Ellis A, Andrews K, McGuire JJ, Pannirselvam M (2003) The endothelium in health and disease: a target for therapeutic intervention. *Journal of Smooth Muscle Research* 39: 249-267.

Umpierre D, Stein, R (2007) Efeitos hemodinâmicos e vasculares do treinamento resistido: implicações na doença cardiovascular. *Arq. Bras. Cardiol.* 89(4): 256-262.

Waki H, Katahira K, Polson JW, Kasparov S, Murphy D, Paton JF (2006) Automation of analysis of cardiovascular autonomic function from chronic measurement of arterial pressure in conscious rats. *Exp Physiol* 91: 201-213.

Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD (2006) Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 174: 801-809.

Whyte JJ, Laughlin, MH (2010) The effects of acute and chronic exercise on the vasculature. *Acta Physiologica* 199(4): 441-450.

Wiecek EM, McCartney N, McKelvie RS (1990) Comparison of direct and indirect measures of systemic arterial pressure during weightlifting in coronary artery disease. *American Journal Cardiology* 66(15):1065-1069.

Willus FF, Dry TJ (1948) *A history of the heart and the circulatory*. Hardcover, 1ª Edição.