

## Efeitos de uma Sessão de Exercício Resistido em Diferentes Volumes sobre Adaptações Endoteliais em Animais Saudáveis

*Effects of a Single Bout of Resistance Exercise in Different Volumes on Endothelium Adaptations in Healthy Animals*

Marcelo Mendonça Mota,<sup>1,2</sup> Tharciano Luiz Teixeira Braga da Silva,<sup>1,2</sup> Fabricio Nunes Macedo,<sup>1,2</sup> Thássio Ricardo Ribeiro Mesquita,<sup>1</sup> Lucindo José Quintans Júnior,<sup>1</sup> Valter Joviniano de Santana-Filho,<sup>1</sup> Sandra Lauton-Santos,<sup>1</sup> Márcio Roberto Viana Santos<sup>1</sup>

Universidade Federal de Sergipe;<sup>1</sup> Curso de Educação Física da Faculdade Estácio de Sergipe (Estácio/FASE),<sup>2</sup> Aracaju, SE – Brasil

### Resumo

**Fundamentos:** O exercício resistido (ER) tem sido recomendado para pacientes com doenças cardiovasculares. Recentemente, alguns estudos demonstraram que a intensidade de uma sessão de ER exerce um efeito sobre a disfunção endotelial. No entanto, não há dados sobre os efeitos de diferentes volumes de ER sobre a função endotelial.

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos de diferentes volumes de ER, realizados em uma única sessão, sobre a vasodilatação dependente do endotélio e síntese de óxido nítrico (NO) em artéria mesentérica de animais saudáveis.

**Métodos:** Ratos Wistar machos foram divididos em três grupos: Controle (Ct); baixo volume (BV, 5 séries x 10 repetições) e alto volume de ER (AV, 15 séries x 10 repetições). Foi estabelecida a intensidade de 70% do teste de repetição máxima. Após o protocolo de exercício, anéis de artéria mesentérica foram utilizados na avaliação da reatividade vascular, e outras artérias mesentéricas foram preparadas para a detecção da produção de NO por fluorescência com para do DAF-FM. A resposta à insulina pela síntese de NO foi avaliada estimulando-se os anéis vasculares com insulina (10nM).

**Resultados:** A resposta máxima do relaxamento induzido por insulina foi aumentada somente no grupo AV em comparação ao grupo Ct. Além disso, a inibição da síntese do NO (L-NAME), aboliu completamente o relaxamento vascular induzido por insulina em ratos exercitados. A produção de NO mostrou um aumento dependente do volume no endotélio e no músculo liso. No endotélio, apenas os grupos Ct e BV mostraram aumento significativo na síntese de NO quando comparado aos seus respectivos grupos sob condição basal. No entanto, no músculo liso, a fluorescência foi aumentada em todos os grupos quando comparados aos seus respectivos grupos sob a condição basal.

**Conclusões:** Nossos resultados sugerem que uma única sessão de ER foi capaz de promover adaptações no endotélio vascular. Além disso, nós observamos que este efeito é volume-dependente e o volume de 15 séries x10 repetições induziu o maior aumento na síntese de NO. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):436-442)

**Palavras-chave:** Exercício; Endotélio; Condicionamento Físico Animal; Músculo Liso Vascular; Óxido Nítrico; Vasodilatação; Ratos.

### Abstract

**Background:** Resistance exercise (RE) has been recommended for patients with cardiovascular diseases. Recently, a few studies have demonstrated that the intensity of a single bout of RE has an effect on endothelial adaptations to exercise. However, there is no data about the effects of different volumes of RE on endothelium function.

**Objective:** The aim of the study was to evaluate the effects of different volumes of RE in a single bout on endothelium-dependent vasodilatation and nitric oxide (NO) synthesis in the mesenteric artery of healthy animals.

**Methods:** Male Wistar rats were divided into three groups: Control (Ct); low-volume RE (LV, 5 sets x 10 repetitions) and high-volume RE (HV, 15 sets x 10 repetitions). The established intensity was 70% of the maximal repetition test. After the exercise protocol, rings of mesenteric artery were used for assessment of vascular reactivity, and other mesenteric arteries were prepared for detection of measure NO production by DAF-FM fluorescence. Insulin responsiveness on NO synthesis was evaluated by stimulating the vascular rings with insulin (10 nM).

**Results:** The maximal relaxation response to insulin increased in the HV group only as compared with the Ct group. Moreover, the inhibition of nitric oxide synthesis (L-NAME) completely abolished the insulin-induced vasorelaxation in exercised rats. NO production showed a volume-dependent increase in the endothelial and smooth muscle layer. In endothelial layer, only Ct and LV groups showed a significant increase in NO synthesis when compared to their respective group under basal condition. On the other hand, in smooth muscle layer, NO fluorescence increased in all groups when compared to their respective group under basal condition.

**Conclusions:** Our results suggest that a single bout of RE promotes vascular endothelium changes in a volume-dependent manner. The 15 sets x 10 repetitions exercise plan induced the greatest levels of NO synthesis. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):436-442)

**Keywords:** Exercise; Endothelium; Physical Conditioning, Animal; Muscle, Smooth, Vascular; Nitric Oxide; Vasodilatation; Rats.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Márcio Roberto Viana dos Santos PhD •

Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Sergipe. Av Marechal Rondon s/n, Roza Elze. CEP 49100-000, São Cristóvão, SE – Brasil

E-mail: marcio@infonet.com.br

Artigo recebido em 12/05/2016, revisado em 01/11/2016, aceito em 19/12/2016

DOI: 10.5935/abc.20170060

## Introdução

A atividade física induz, sistematicamente, as adaptações fisiológicas do endotélio, contribuindo para o controle local do tônus vascular.<sup>1</sup> Além disso, os efeitos benéficos do exercício físico regular sobre o tônus simpático e parassimpático,<sup>2</sup> coagulação sanguínea,<sup>3</sup> contratilidade do miocárdio<sup>4</sup> e liberação de fatores relaxantes derivados do endotélio<sup>5</sup> podem melhorar a saúde cardiovascular e reduzir o risco de doenças.

Atualmente, o exercício físico é uma das principais ferramentas não-farmacológicas na manutenção de uma vida saudável. Seus efeitos envolvem a exposição recorrente as mudanças na hemodinâmica cardiovascular promovidas pelas sessões de atividade física. Em resposta ao exercício agudo, várias vias intra- e extracelulares são ativadas para aumentar o fluxo sanguíneo nos músculos ativos.<sup>6,7</sup> No início do exercício, a ação mecânica do músculo esquelético cria uma “bomba” muscular, que provoca um aumento imediato no fluxo sanguíneo.<sup>7,8</sup> Essa mudança abrupta no fluxo sanguíneo em direção aos tecidos mobilizados no exercício promove uma redução no fluxo à região visceral, fenômeno conhecido como hiperemia induzida pelo exercício.<sup>7,8</sup>

Diversas evidências apontam que a distensão na parede vascular, juntamente com o fluxo pulsátil, hipóxia intermitente e liberação de catecolaminas são fatores essenciais para a produção de óxido nítrico (NO) durante uma sessão de exercício.<sup>9-11</sup> Recentemente, nosso grupo demonstrou que uma sessão de exercício resistido induz um efeito dependente da intensidade do exercício sobre a síntese de NO e o relaxamento vascular em artérias mesentéricas de ratos saudáveis.<sup>12,13</sup> A artéria mesentérica regula 20% do fluxo sanguíneo e participa ativamente na resistência periférica total e, portanto, está diretamente envolvida nas mudanças vasculares promovidas pelo exercício.<sup>9</sup>

Além disso, nosso grupo também demonstrou recentemente uma forte e positiva relação entre a magnitude das alterações vasculares induzidas pelo exercício e a intensidade do exercício.<sup>12</sup> No entanto, a prescrição de exercício depende de dois aspectos – intensidade e volume de exercício. O volume de exercício afeta diretamente a demanda de oxigênio e de outros nutrientes na tentativa de se recuperar do estresse promovido pelas consecutivas contrações musculares. Portanto, é de se esperar que mudanças no volume de treinamento promovam diferentes adaptações vasculares, i.e., quanto maior o volume de exercícios, maior a demanda metabólica.

Em adição, não existem estudos que investiguem as adaptações vasculares agudas de diferentes volumes do exercício resistido. Essa informação poderia orientar a prescrição do treinamento de longa duração nas doenças cardiovasculares. Assim, nosso estudo teve como objetivo avaliar a influência do volume do exercício resistido sobre a vasodilatação dependente do endotélio e, a síntese de NO na artéria mesentérica de animais saudáveis.

## Métodos

### Animais

Vinte e quatro ratos Wistar machos (250-350 g, 8-10 semanas) foram usados em todos os experimentos. Os ratos

foram divididos aleatoriamente em três grupos: controle (Ct, n = 8), baixo volume (BV, n = 8) e alto volume de exercício de resistência (AV, n = 8). Todos os procedimentos foram realizados de acordo com a Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório, e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais, Brasil (número de protocolo 80/2010).

### Protocolo de exercício resistido

Os animais foram submetidos à exercícios segundo modelo descrito por Tamaki et al.,<sup>14</sup> Estímulo elétrico (20 V, 0,3 segundo de duração com intervalos de 3 segundos) foi aplicado na cauda dos animais por meio de um eletrodo de superfície. Os animais foram submetidos à três dias de familiarização; primeiro, os ratos foram colocados sobre o aparelho e deixados na posição de exercício por 5 minutos para reduzir o estresse causado pelo equipamento e pela manipulação. Após o período de familiarização, os animais realizaram o teste de uma repetição máxima (1RM), que consistiu na determinação da máxima carga suspensa pelos animais em uma única repetição. Após 2 dias, os animais foram submetidos aos protocolos de exercícios de extensão de pernas – 5 (BV) ou 15 (AV) séries com 10 repetições e um período de descanso de 180 segundos entre cada série. Os animais se exercitaram em intensidade de 70% da 1RM. Os animais do grupo Ct foram mantidos nas mesmas condições que os animais dos grupos BV e AV, porém em posição de repouso.

### Reatividade vascular

Imediatamente após o exercício, a artéria mesentérica foi removida e limpa de tecido conectivo e adiposo, e então seccionada em anéis vasculares (1-2mm). Os anéis foram suspensos em banho de órgãos contendo 10 mL de solução de Tyrode através de ganchos finos de aço inoxidável ligados à um transdutor de força (Letica, Modelo TRI210; Barcelona, Espanha) com fios de algodão. A solução foi continuamente gaseificada com uma mistura de 95% O<sub>2</sub> e 5% CO<sub>2</sub>, e os anéis mantidos à 37°C sob uma tensão de 0,75 g por 60 min (período de estabilização). A funcionalidade do endotélio foi avaliada pela capacidade da acetilcolina (ACh, 1 μM; Sigma-Aldrich, USA) induzir mais de 75% de relaxamento dos anéis vasculares pré-contraídos com fenilefrina (Phe, 1 μM; Sigma-Aldrich, USA). Em seguida, mudanças na reatividade vascular foram avaliadas através de curvas de concentração-resposta para insulina (Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark) (10<sup>-13</sup>–10<sup>-6</sup> M). Posteriormente, os anéis foram lavados e um novo relaxamento induzido por insulina foi obtido após incubação com NG-Nitroarginina metil éster (L-NAME, 100 μMol/L; Sigma-Aldrich, USA), um inibidor não específico da enzima NO sintase, por 30 minutos. Essa técnica foi usada para se avaliar o papel do NO.

### Medida da produção de NO

A produção de NO no anel de artéria mesentérica foi determinada utilizando-se um marcador para NO permeável à célula, o DAF-FM (4,-amino-5 metilamino-2',7'-diacetato de diaminofluoresceína, Molecular Probes, EUA), conforme descrito anteriormente.<sup>15</sup> Para a detecção de NO, 10 μM do

marcador foi adicionado à artéria mesentérica recém isolada, e mantido por 40 minutos à 37°C. Vinte minutos após o início da marcação, alguns anéis foram estimulados com 10 nM de insulina regular humana por 20 minutos e em seguida lavados com solução de Tyrode por 40 minutos. Os segmentos mesentéricos foram congelados e seccionados à uma espessura de 20  $\mu\text{m}$ . As imagens foram registradas utilizando-se um microscópio de fluorescência (IX2-ICB, Olympus®, EUA) sob condições idênticas. A intensidade da fluorescência foi medida utilizando-se o programa ImageJ (NIH,EUA). Um mínimo de dez regiões foram aleatoriamente selecionadas no endotélio e no músculo liso de cada secção da artéria mesentérica. É importante ressaltar que o músculo liso exibe uma autofluorescência e, por isso, para se evitar medidas errôneas, as análises das imagens foram cuidadosamente realizadas em regiões de interesse determinadas entre as fibras de músculo liso.

### Análise estatística

Inicialmente, todos os dados foram submetidos ao teste de Kolmogorov-Smirnov para determinar se as distribuições de probabilidade eram paramétricas ou não paramétricas. Todos os dados tinham distribuição normal. Os dados foram expressos em média  $\pm$  erro padrão da média. Análise de variância (ANOVA) univariada, seguida do teste de Bonferroni, foi realizado pelo programa GraphPad Prism (San Diego, CA, EUA). Imagens de microscopia fluorescente do NO foram analisadas de acordo com a intensidade de fluorescência normalizada pela área, representada em unidade arbitrária (u.a.). Os valores foram considerados estatisticamente significativos para  $p < 0,05$ .

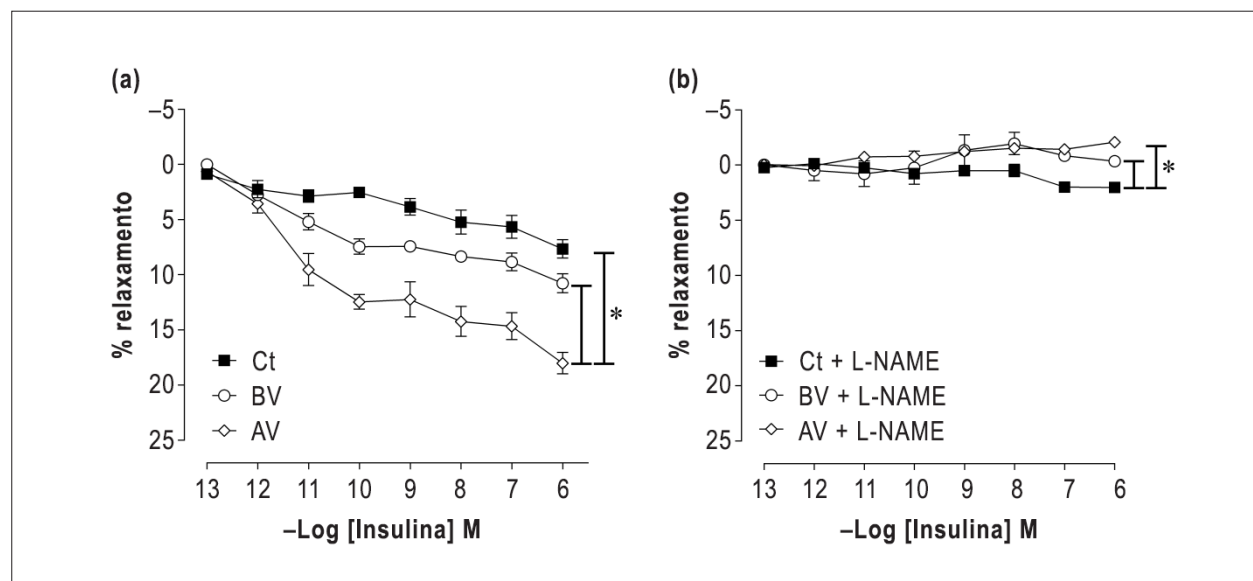
## Resultados

### Efeito agudo de diferentes volumes de exercício resistido sobre vasodilatação dependente do endotélio

Como mostrado na Figura 1a, em todos os grupos, a insulina causou uma vasodilatação dependente de concentração em artérias mesentéricas superiores. Apesar da tendência do aumento da vasodilatação induzida por insulina no grupo BV, não foi observada diferença significativa em comparação ao grupo Ct (Figura 1a). No entanto, o exercício resistido aumentou significativamente o relaxamento induzido por insulina no grupo AV em comparação aos grupos Ct e BV (Figura 1a). A participação do NO sobre o relaxamento vascular induzido por insulina foi avaliada na presença de L-NAME. Como mostrado na Tabela 1, a vasodilatação induzida por insulina foi reduzida significativamente no grupo Ct. No entanto, em ambos os grupos submetidos a exercício, a vasodilatação foi completamente abolida, mostrando uma reversão significativa da curva quando comparados ao grupo Ct. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos BV e AV (Figura 1b).

### Efeito agudo de diferentes volumes de exercício resistido sobre a síntese de NO endotelial

Um resultado interessante foi que, em condições basais, houve um aumento significativo, volume-dependente, na produção de NO na camada endotelial e de músculo liso (Figura 2a e 2b). Após estímulo com insulina, observamos uma produção endotelial de NO aumentada nos grupos Ct e BV,

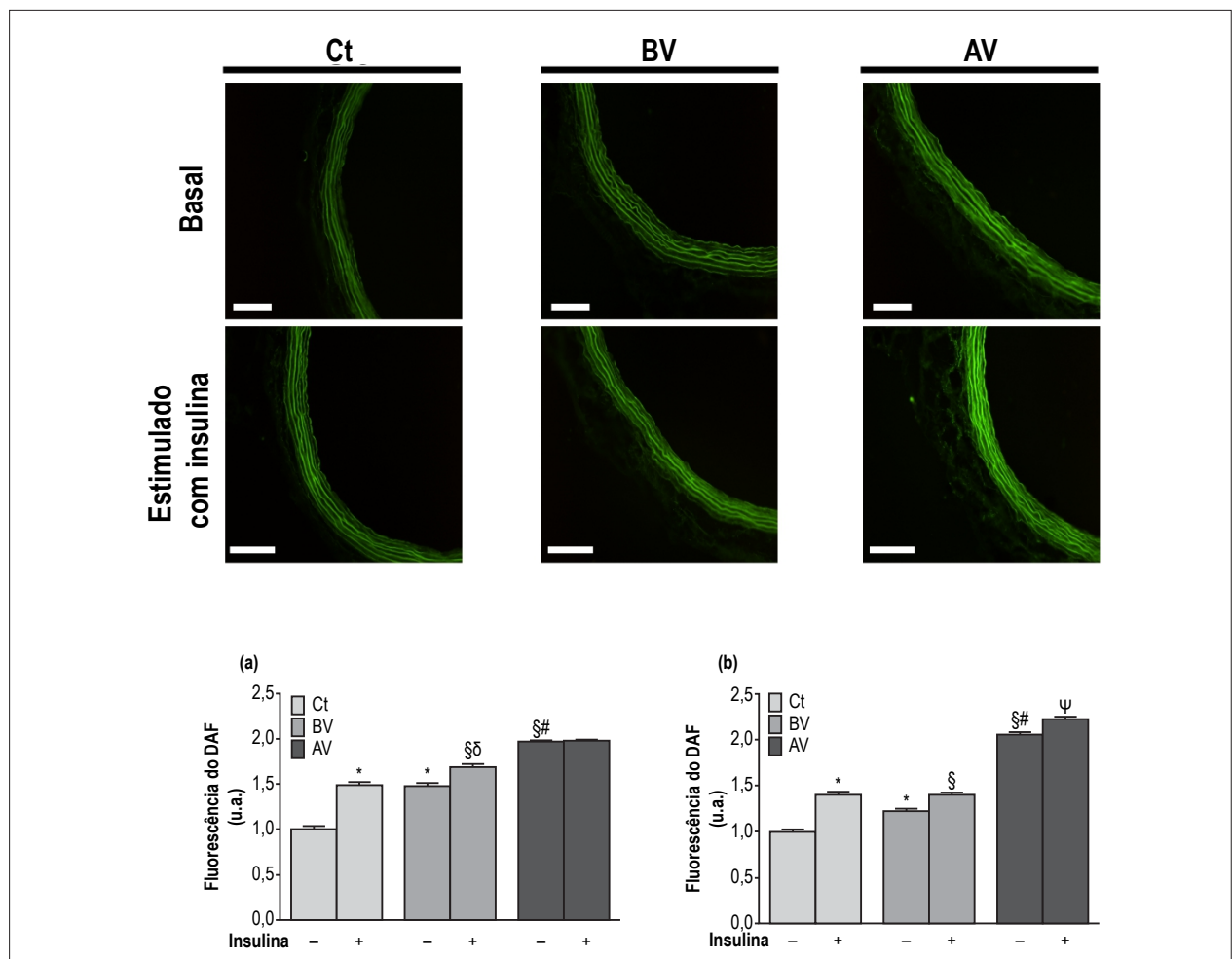


**Figura 1** – Efeitos de diferentes volumes de exercício resistido realizado em uma sessão sobre o relaxamento dependente do endotélio. (a) Curvas concentração-resposta à insulina (10-13 – 10-6M) em anéis isolados da artéria mesentérica superior com endotélio intacto e pré-contraídos com fenilefrina (Phe) (1  $\mu\text{M}$ ). (b) Curvas concentração-resposta à insulina em anéis pré-incubados com inibidor de óxido nítrico (L-NAME: 100  $\mu\text{M}$ ). Ct: controle, BV: baixo volume e AV: alto volume. Diferenças estatísticas foram determinadas por análise de variância (ANOVA) univariada seguida pelo teste de Bonferroni. Os resultados foram expressos em média  $\pm$  erro padrão da média. \* $p < 0,05$ .

**Tabela 1** – Valores de Rmax obtidos de curvas de concentração-resposta à insulina nas artérias mesentéricas antes e após incubação com L-NAME

Grupos	Insulina (%)	Insulina + L-NAME (%)
Controle	7,66 ± 0,83	2,01 ± 0,24 <sup>§</sup>
Baixo volume	10,77 ± 0,86	- 0,36 ± 0,36 <sup>§,†</sup>
Alto volume	18,01 ± 0,97 <sup>#</sup>	- 2,08 ± 0,19 <sup>§,†</sup>

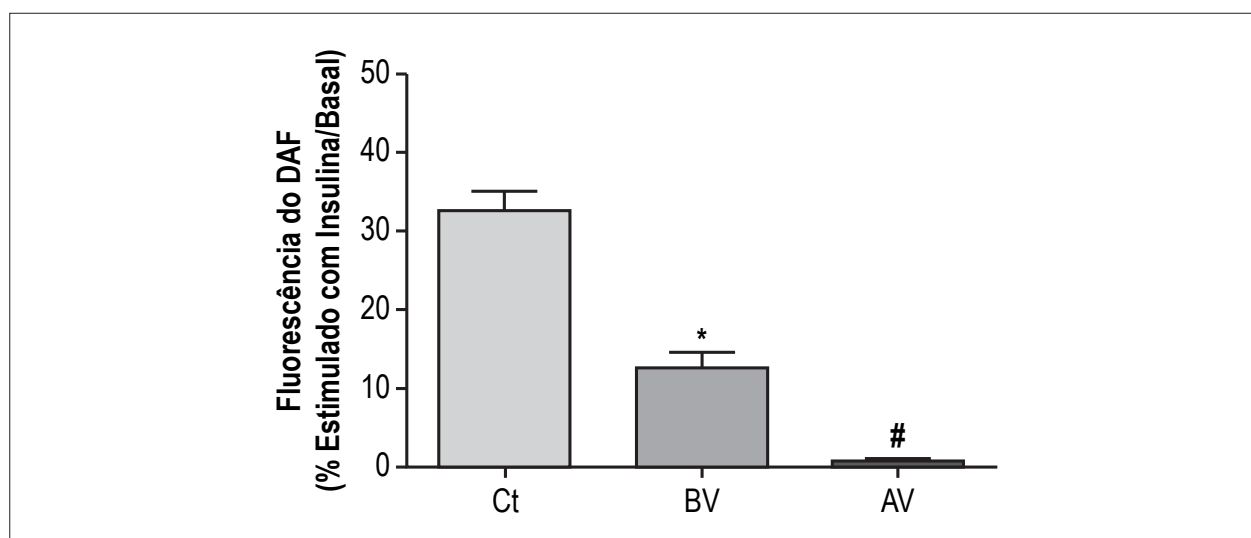
Os experimentos foram realizados na ausência de L-NAME (insulina) e na presença de 100 µM de L-NAME (L-NAME). As diferenças estatísticas foram determinadas pela análise de variância (ANOVA) univariada seguida pelo teste de Bonferroni's. Os resultados estão expressos em média ± erro padrão da média. \*p < 0,05 vs. controle, #p < 0,05 vs. baixo volume, § p < 0,05 vs. respectivo grupo sem L-NAME e †p < 0,05 vs. controle + L-NAME.



**Figura 2** – Efeitos de diferentes volumes de exercício resistido realizado em uma sessão sobre a produção de óxido nítrico derivado do endotélio. Detecção de óxido nítrico por fluorescência (DAF, diacetato de diaminofluoresceína) nas condições basais e após estímulo com insulina (10 nM). (a) Análises quantitativas da fluorescência no endotélio antes e após estímulo com insulina; (b), Análises quantitativas da fluorescência no músculo liso antes e após estímulo com insulina. Escala: 20µm. Ct: controle, BV: baixo volume e AV: alto volume. Diferenças estatísticas foram determinadas por análise de variância (ANOVA) univariada seguida pelo teste de Bonferroni. Os resultados foram expressos em média ± erro padrão da média.. \*p < 0,05 vs. Ct(-); <sup>§</sup>p < 0,05 vs. BV(-); <sup>#</sup>p < 0,05 vs. Ct (+); <sup>†</sup>p < 0,05 vs. BV(+); <sup>ψ</sup>p < 0,05 vs. AV(-).

mas não no grupo AV quando comparados aos seus respectivos grupos em condição basal (Figura 2a). Por outro lado, no músculo liso, a fluorescência do NO foi significativamente aumentada em todos os grupos quando comparados à condição basal (Figura 2b). No entanto, é importante ressaltar que o estímulo da insulina no grupo BV atingiu um nível de fluorescência do DAF similar ao grupo Ct (Figura 2b).

A fim de se avaliar o aumento na síntese global de NO, os dados de fluorescência no endotélio e no músculo liso foram agrupados e normalizados aos respectivos grupos sob condição basal. Os resultados foram expressos em porcentagem do aumento em comparação ao basal. Nesse experimento, houve uma redução na produção suplementar de NO de forma volume-dependente (Figura 3).



**Figura 3** – Efeitos de uma única sessão de exercício resistido realizado em diferentes volumes sobre a produção adicional de NO em artéria mesentérica estimulada com insulina (10 nmol/L). O gráfico mostra a razão entre a fluorescência do NO nos anéis estimulados por insulina e a fluorescência do NO em condições basais. Ct: controle, BV: baixo volume e AV: alto volume. As diferenças estatísticas foram determinadas pela análise de variância (ANOVA) univariada seguida pelo teste de Bonferroni's. Os resultados estão expressos em média  $\pm$  erro padrão da média. \* $p < 0,05$  vs. Ct e # $p < 0,05$  vs. BV.

## Discussão

No presente estudo, nós demonstramos que uma sessão de exercício resistido em diferentes volumes, mas mesma intensidade promove adaptações agudas no endotélio em animais saudáveis de maneira volume-dependente. Assim, o grupo submetido à 15 séries x 10 repetições (grupo AV) apresentou uma resposta vasodilatadora mais acentuada. Em resumo, nossos resultados indicam que um alto volume de exercício resistido promove uma melhora no relaxamento arterial induzido por insulina devido a uma produção aumentada de NO.

A insulina é conhecida por exercer um papel importante na manutenção da homeostase metabólica. No entanto, esse hormônio também exerce um papel chave no sistema cardiovascular. Em células endoteliais do leito vascular, a insulina provoca um rápido aumento dependente de concentração na produção de NO pela ativação de NO sintase.<sup>16,17</sup> Em nosso estudo, um baixo volume de exercício resistido não foi capaz de promover um aumento no relaxamento vascular. Por outro lado, um alto volume de exercício levou a um aumento na vasodilatação induzida por insulina na artéria mesentérica superior. De maneira semelhante, Mota et al.,<sup>13</sup> observaram que o exercício resistido de alta intensidade aumentou o relaxamento induzido por insulina em artéria mesentérica de animais saudáveis. Assim, nossa hipótese é de que, tanto um alto volume de exercício, como uma alta intensidade, estejam relacionados com melhora na função vascular.

Para entender a participação do NO sobre o relaxamento induzido pela insulina, nós construímos curvas de concentração-resposta para insulina em anéis vasculares pré-incubados com L-NAME. Nossos dados mostraram que o relaxamento induzido pela insulina foi completamente abolido pelo L-NAME em todos os grupos, o que reforça a grande contribuição do NO no relaxamento arterial promovido pela insulina.

Além disso, nosso grupo relatou previamente vasoconstrição induzida por insulina em animais submetidos à exercício via ativação da via MAPK/endotelina-1. Esse fato corrobora nosso resultado da presença de contração na inibição da NO sintase em animais submetidos à uma única sessão de exercício resistido. Portanto, como descrito por nosso grupo em outro estudo, a interação funcional entre vias de sinalização intracelular tem um papel essencial na regulação do tônus miogênico na vasculatura.<sup>12</sup>

Nossos resultados *in situ* da produção de NO em artéria mesentérica superior de animais submetidos à diferentes volumes de exercício demonstraram um aumento volume-dependente da produção de NO no endotélio e na musculatura lisa. Em anéis da artéria mesentérica estimulados com insulina, o aumento na síntese de NO foi menor nos animais que se exercitaram que no grupo Ct. Nossos resultados demonstram ainda que os grupos de animais submetidos à exercício já apresentavam níveis basais aumentados de NO. Assim, pode-se sugerir que o exercício resistido aumenta a atividade da NO sintase para níveis submáximos, prevenindo um aumento substancial da síntese de NO nos anéis da artéria mesentérica estimulados com insulina.

De fato, o NO derivado do endotélio necessita atingir as células do músculo liso subjacente.<sup>5</sup> Apesar de pouco se conhecer sobre a taxa de difusão tempo-dependente do NO através da membrana plasmática, novos agentes moleculares foram descritos por estarem envolvidos nos mecanismos de transporte do NO.<sup>18</sup> Estudos têm sugerido que o NO ativa e permeia hemicanais formados por conexinas (Cxs 37, 40 ou 43) envolvidos na transferência de NO das células endoteliais para as células do músculo liso. Portanto, apesar de que, diferentemente do grupo AV, em que foi observado um aumento significativo na vasodilatação, a existência de uma tendência positiva, mas não significativa no grupo BV pode ser explicada, ao menos em

parte, pelo alcance de valores relativamente baixos de NO nas células do músculo liso. Além disso, apesar deste mecanismo não ter sido investigado em nosso estudo, outros estudos são necessários para avaliar se o exercício resistido melhora o funcionamento de junções comunicantes e, conseqüentemente, promove vasodilatação.

Vários estudos utilizando uma sessão de exercício aeróbico<sup>19</sup> ou de resistido<sup>20,21</sup> observaram um aumento no relaxamento vascular, sugerindo uma maior biodisponibilidade de NO após uma sessão de exercício. Além disso, o papel do exercício resistido foi avaliado na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares.<sup>20,22</sup> Contudo, apesar de a maioria dos estudos focarem nos efeitos vasculares do exercício aeróbico, nossos dados são os primeiros a demonstrarem o efeito volume-dependente sobre alterações vasculares induzidas pelo exercício resistido. Finalmente, os achados deste estudo podem contribuir para o estabelecimento de limites seguros de exercício para pacientes com disfunção endotelial e resistência à insulina.

## Conclusão

Em resumo, nós demonstramos que uma única sessão de exercício resistido é capaz de melhorar a vasodilatação induzida por insulina e aumentar a produção de NO de maneira volume-dependente em animais saudáveis. Assim, nossos resultados sugerem que a resposta vascular ao exercício resistido está diretamente relacionada ao volume de exercício e, por isso, programas com alto volume de exercícios devem ser

investigados no tratamento de doenças cardiovasculares e/ou manutenção de um estilo de vida saudável.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mota MM, Silva TLTB, Santos MRV; Obtenção de dados: Mota MM, Silva TLTB, Mesquita TRR; Análise e interpretação dos dados: Mota MM, Silva TLTB, Macedo FN, Mesquita TRR; Análise estatística: Mesquita TRR; Obtenção de financiamento: Quintans Júnior LJ, Santana-Filho VJ, Lauton-Santos S, Santos MRV; Redação do manuscrito: Macedo FN, Mesquita TRR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mota MM, Silva TLTB, Macedo FN, Mesquita TRR, Quintans Júnior LJ, Santana-Filho VJ, Lauton-Santos S, Santos MRV.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPITEC/SE e parcialmente financiado pelo CNPq e CAPES.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Marcelo Mendonça Mota e Tharciano Luiz Teixeira Braga da Silva pela Universidade Federal de Sergipe.

## Referências

1. Newcomer SC, Thijsen DH, Green DJ. Effects of exercise on endothelium and endothelium/smooth muscle cross talk: role of exercise-induced hemodynamics. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(1):311-20.
2. Malfatto G, Facchini M, Sala L, Branzi G, Bragato R, Leonetti G. Effects of cardiac rehabilitation and beta-blocker therapy on heart rate variability after first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1998;81(7):834-40.
3. El-Sayed MS, Sale C, Jones PG, Chester M. Blood hemostasis in exercise and training. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(5):918-25.
4. Fernandes AA, Faria TO, Ribeiro Junior RF, Costa GP, Marchezini B, Silveira EA, et al. A single resistance exercise session improves myocardial contractility in spontaneously hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res*. 2015;48(9):813-21.
5. Ignarro LJ. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *FASEB J*. 1989;3(1):31-6.
6. Walløe L, Wesche J. Time course and magnitude of blood flow changes in the human quadriceps muscles during and following rhythmic exercise. *J Physiol*. 1988;405:257-73.
7. Joyner MJ, Casey DP. Regulation of increased blood flow (Hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs. *Physiol Rev*. 2015;95(2):549-601.
8. Laughlin MH. Skeletal muscle blood flow capacity: role of muscle pump in exercise hyperemia. *Am J Physiol*. 1987;253(5 Pt 2):H993-1004.
9. Blanco-Rivero J, Roque FR, Sastre E, Caracul L, Couto GK, Avendaño MS, et al. Aerobic exercise training increases neuronal nitric oxide release and bioavailability and decreases noradrenaline release in mesenteric artery from spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2013;31(5):916-26.
10. Balon TW, Nadler JL. Nitric oxide release is present from incubated skeletal muscle preparations. *J Appl Physiol* (1985). 1994;77(6):2519-21.
11. Roberts CK, Barnard RJ, Jasman A, Balon TW. Acute exercise increases nitric oxide synthase activity in skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1999;277(2 Pt 1):E390-4.
12. Fontes MT, Silva TL, Mota MM, Barreto AS, Rossoni LV, Santos MR. Resistance exercise acutely enhances mesenteric artery insulin-induced relaxation in healthy rats. *Life Sci*. 2014;94(1):24-9.
13. Mota MM, Mesquita TR, Silva TL, Fontes MT, Lauton-Santos S, Capettini LS, et al. Endothelium adjustments to acute resistance exercise are intensity-dependent in healthy animals. *Life Sci* 2015; 142:86-91.
14. Tamaki T, Uchiyama S, Nakano S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. *Med Sci Sports Exerc*. 1992;24(8):881-6.
15. Macedo FN, Mesquita TR, Melo VU, Mota MM, Silva TL, Santana MN, et al. Increased nitric oxide bioavailability and decreased sympathetic modulation are involved in vascular adjustments induced by low-intensity resistance training. *Front Physiol*. 2016;7:265.

16. Salt IP. Examining the role of insulin in the regulation of cardiovascular health. *Future Cardiol.* 2013;9(1):39-52.
17. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev.* 2007;28(5):463-91.
18. Figueroa XF, Lillo MA, Gaete PS, Riquelme MA, Sáez JC. Diffusion of nitric oxide across cell membranes of the vascular wall requires specific connexin-based channels. *Neuropharmacology.* 2013;75:471-8.
19. Sun MW, Zhong MF, Gu J, Qian FL, Gu JZ, Chen H. Effects of different levels of exercise volume on endothelium-dependent vasodilation: roles of nitric oxide synthase and heme oxygenase. *Hypertens Res.* 2008;31(4):805-16.
20. Silva TL, Mota MM, Fontes MT, Araújo JE, Oliveira Carvalho V, Bonjardim LR, et al. Effects of one resistance exercise session on vascular smooth muscle of hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(2):160-7.
21. Faria Tde O, Targueta GP, Angeli JK, Almeida EA, Stefanon I, Vassallo DV, et al. Acute resistance exercise reduces blood pressure and vascular reactivity, and increases endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Appl Physiol.* 2010;110(2):359-66.
22. Araújo AJ, Santos AC, Souza KS, Aires MB, Santana-Filho VJ, Fioretto ET, et al. Resistance Training controls arterial blood pressure from L-NAME induced hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4):339-46.