

Efeito do Treinamento Físico Resistido na Sensibilidade Barorreflexa de Ratos Hipertensos

The Effect of Physical Resistance Training on Baroreflex Sensitivity of Hypertensive Rats

Moisés Felipe Pereira Gomes,* Mariana Eiras Borges,* Vitor de Almeida Rossi, Elizabeth de Orleans C. de Moura, Alessandra Medeiros

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

*Os autores contribuíram igualmente para o artigo

Resumo

Fundamento: Os barorreceptores atuam como reguladores da pressão arterial (PA); no entanto, sua sensibilidade encontra-se prejudicada em pacientes hipertensos. Dentre as recomendações para a redução da PA, o treinamento físico tem se tornado um importante adjunto na terapia dessa população. Porém, ainda há diversos questionamentos sobre os efeitos de treinamento físico resistido nessa população.

Objetivo: Avaliar o efeito do treinamento físico resistido na PA e na sensibilidade de barorreceptores em ratos espontaneamente hipertensos (SHR).

Método: Ratos SHR (n = 16) e Wistar (n = 16) com 08 semanas de idade foram aleatoriamente divididos em 4 grupos: controle sedentário (CS, n = 8); controle treinado (CT, n = 8); SHR sedentário (HS, n = 8) e SHR treinado (HT, n = 8). O treinamento físico foi realizado em aparato com degraus (1,1 × 0,18 m, 2 cm entre os degraus, 80° inclinação) com peso fixado na cauda, (5 vezes por semana durante 8 semanas). O controle barorreflexo da frequência cardíaca (FC) foi testado com estímulos de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.

Resultados: O treinamento resistido foi capaz de aumentar a massa muscular do sóleo em ratos SHR (HS 0,027 ± 0,002 g/mm e HT 0,056 ± 0,003 g/mm). Não houve alteração da PA com o treinamento. Por outro lado, houve melhora na resposta bradicárdica da sensibilidade barorreflexa no grupo HT (HS -1,3 ± 0,1 bpm/mmHg e HT -2,6 ± 0,2 bpm/mmHg), no entanto, a resposta taquicárdica não foi alterada pelo exercício resistido (CS -3,3 ± 0,2 bpm/mmHg, CT -3,3 ± 0,1 bpm/mmHg, HS -1,47 ± 0,06 e HT -1,6 ± 0,1).

Conclusão: O exercício físico resistido foi capaz de otimizar a sensibilidade barorreflexa dos ratos SHR por meio da melhora à resposta bradicárdica, apesar de não alterar a PA. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):539-545)

Palavras-chave: Hipertensão; Exercício; Frequência Cardíaca; Barorreflexo; Treino Hipertrofia Muscular.

Abstract

Background: Baroreceptors act as regulators of blood pressure (BP); however, its sensitivity is impaired in hypertensive patients. Among the recommendations for BP reduction, exercise training has become an important adjuvant therapy in this population. However, there are many doubts about the effects of resistance exercise training in this population.

Objective: To evaluate the effect of resistance exercise training on BP and baroreceptor sensitivity in spontaneously hypertensive rats (SHR).

Method: Rats SHR (n = 16) and Wistar (n = 16) at 8 weeks of age, at the beginning of the experiment, were randomly divided into 4 groups: sedentary control (CS, n = 8); trained control (CT, n = 8); sedentary SHR (HS, n = 8) and trained SHR (HT, n = 8). Resistance exercise training was performed in a stamaster-type equipment (1.1 × 0.18 m, 2 cm between the steps, 80° incline) with weights attached to their tails, (5 days/week, 8 weeks). Baroreceptor reflex control of heart rate (HR) was tested by loading/unloading of baroreceptors with phenylephrine and sodium nitroprusside.

Results: Resistance exercise training increased the soleus muscle mass in SHR when compared to HS (HS 0.027 ± 0.002 g/mm and HT 0.056 ± 0.003 g/mm). Resistance exercise training did not alter BP. On the other hand, in relation to baroreflex sensitivity, bradycardic response was improved in the TH group when compared to HS (HS -1.3 ± 0.1 bpm/mmHg and HT -2.6 ± 0.2 bpm/mmHg) although tachycardia response was not altered by resistance exercise (CS -3.3 ± 0.2 bpm/mmHg, CT -3.3 ± 0.1 bpm/mmHg, HS -1.47 ± 0.06 bpm/mmHg and HT -1.6 ± 0.1 bpm/mmHg).

Conclusion: Resistance exercise training was able to promote improvements on baroreflex sensitivity of SHR rats, through the improvement of bradycardic response, despite not having reduced BP. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):539-545)

Keywords: Hypertension; Exercise; Heart Rate; Baroreflex; Muscle Hypertrophy.

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

Correspondência: Moisés Felipe Pereira Gomes •

Av. Ana Costa, 95. CEP 11060-001, Vl. Mathias, Santos, SP – Brasil

Email: moisesunifesp@gmail.com, moisesippg@hotmail.com

Artigo recebido em 15/06/2016, revisado em 16/01/2017, aceito em 24/01/2017

DOI: 10.5935/abc.20170065

Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a hipertensão é o maior fator de risco relacionado a mortes e invalidez no mundo todo, acometendo bilhões de pessoas e matando aproximadamente 9,4 milhões de indivíduos todos os anos.¹ No Brasil, aproximadamente 31 milhões de pessoas sofrem de hipertensão, doença responsável por 1.683 mortes intra-hospitalares.²

A hipertensão ocorre quando o corpo perde sua habilidade de manter a homeostase da pressão arterial (PA). O corpo humano tem diversos mecanismos para o controle da PA, entre eles: a resposta isquêmica do sistema nervoso central, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema barorreflexo.^{3,4} O sistema barorreflexo consiste em receptores localizados nas artérias carótidas e na aorta, sensíveis a mudanças na PA.⁵ Quando há elevação na PA, o barorreceptor envia um sinal para o núcleo do trato solitário que, por sua vez, aciona o bulbo caudal ventrolateral inibindo os neurônios pré-motores do bulbo rostral ventrolateral diminuindo, assim, a contratilidade cardíaca e, conseqüentemente, a PA. Contudo, quando há diminuição da PA, os barorreceptores aumentam a atividade simpática diminuindo a transmissão de sinais inibidores ao centro regulador de pressão. Porém, quando a PA é mantida alta, ocorre uma resposta adaptativa desses receptores, o que eleva o limiar normal da PA, tornando esse sistema regulatório ineficaz para lidar com pressões anormais.^{6,7}

Para reduzir os níveis de PA e problemas de saúde, as principais diretrizes sugerem mudanças de estilo de vida, por meio de educação nutricional e atividade física como recomendações para todos, enquanto terapias medicamentosas devem ser usadas apenas por pacientes já diagnosticados com hipertensão ou aqueles considerados borderline com alto risco cardiovascular global.⁸

Diversos estudos já mostraram que exercícios aeróbicos leves e moderados são efetivos na redução da PA, pois melhoram significativamente o controle barorreflexo da FC de ratos hipertensos, além de controlarem fatores de risco associados à hipertensão.⁹⁻¹¹ Apesar de não haver consenso na literatura sobre os efeitos de treinamento físico resistido na PA,¹²⁻¹⁴ a prática desse tipo de treinamento pode ser benéfico para pacientes hipertensos, especialmente os mais idosos, já que a força muscular diminui com a idade, piorando assim a qualidade de vida.¹⁵ Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar o efeito de treinamento físico resistido na PA e na sensibilidade de barorreceptores em ratos espontaneamente hipertensos (SHR).

Métodos

Reagentes

Epinefrina (Sigma-Aldrich Co., EUA), nitroprussiato de sódio (Sigma-Aldrich Co., EUA) e cloreto de potássio (Synth).

Animais

Ratos SHR (n = 16) e Wistar (n = 16) foram obtidos no Centro de Desenvolvimento de Modelos Experimentais para

Biologia e Medicina da Unifesp. Todos os ratos eram macho e tinham 8 semanas de idade no início do experimento. Os animais foram mantidos em gaiolas; quatro animais em cada uma, e os animais eram alimentados com uma dieta padrão para ratos de laboratório (Nuvilab) e água *ad libitum*. A temperatura ambiente foi mantida entre 22-23°C e adotou-se um ciclo luz/escurecimento de 12:12 horas, com o ciclo de luz iniciando às 8 h. Todos os experimentos foram realizados de acordo com o Guia Brasileiro de Criação e Utilização de Animais para Atividades de Ensino e Pesquisa e conduzidos, após aprovação, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP (CEP #0233/12). Os animais foram randomicamente divididos em quatro grupos: controle sedentário (CS, n = 8), controle treinado (CT, n = 8), SHR sedentário (HS, n = 8) e SHR treinado (HT, n = 8).

Medidas murinas e sinais vitais avaliados

A massa corporal em todos os grupos foi avaliada em balança semi-analítica (Gehaka), no último dia do protocolo experimental, antes de os animais serem anestesiados para eutanásia. A PA foi avaliada por pletismografia de cauda (1 dia/semana, durante 8 semanas) com um sistema específico para ratos (Visitech Systems: BP-2000 – Series II – *Blood Pressure Analysis System*) em dias em que os ratos não eram submetidos a sessões de treinamento.

Protocolo de treinamento

Após adaptação, todos os animais foram habituados ao ato de subir degraus por cinco dias consecutivos antes do teste de carga máxima. O teste consistia em uma carga inicial de 75% da massa corporal, acoplado à base da cauda. A carga foi aumentada progressivamente em incrementos de 50 g em escaladas subsequentes.¹⁶ O treinamento de exercício resistido foi realizado usando-se o valor normalizado da carga máxima individual (carga da última escalada completa/peso corporal) para cada rato, e o exercício foi ajustado na quarta semana de acordo com a nova carga máxima de teste. O exercício resistido foi feito 5 dias/semana, durante 8 semanas em intensidade moderada (40-60% da carga máxima). Os ratos realizaram 15 escaladas por sessão com intervalo de 1 minuto entre escaladas.¹⁶

Sensibilidade barorreflexa

48 horas após a última sessão de exercícios, os animais foram anestesiados com xilazina (20 mg/kg, ip) e cetamina (40 mg/kg, ip) e cateteres feitos de tubos de polietileno PE-10 e PE-50 (Clay Adams, Parsipanny, NJ, EUA) foram introduzidos na artéria e veia carótida. A pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) foram registradas online, 48 horas depois da última sessão de treinamento, por meio da placa análoga-digital PowerLab (ADInstruments, Austrália). O controle barorreflexo da FC foi avaliado por respostas bradicárdicas (componente vagal) comparadas ao estímulo pressórico e taquicárdico (componente simpático) após um estímulo depressivo. Para tal, foi feita a administração de doses bolus de epinefrina (3, 5 e 10 µg – ev) e dose depressora de nitroprussiato de sódio (5, 15 e 20 µg – ev), respectivamente, com 10 minutos de intervalo entre as doses.

O ganho no barorreflexo cardíaco foi determinado pela razão $\Delta FC/\Delta PAM$ induzida por drogas vasoativas, e assim expressas em batidas por milímetro de mercúrio (bpm/mmHg).

Eutanásia

Os animais foram anestesiados profundamente com uretano (1,7 g/kg – ev) seguido de administração de 5% KCl (ev.). O sóleo e o extensor digitório longo (EDL) foram removidos para pesagem das massas e tiveram seus valores corrigidos por comprimento tibial.

Análise estatística

A análise estatística foi feita no GraphPad Prism 5.0. A distribuição dos dados obtidos neste estudo foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados apresentaram distribuição gaussiana e foram apresentados como média \pm erro padrão da média e comparados pela análise de variância. PAM, massa corporal, massa muscular e FC foram analisadas pela análise de variância (ANOVA), seguida do teste post-hoc de Tukey. A pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e testes de carga máxima foram analisados por ANOVA de duas vias, seguida dos testes post-hoc de Bonferroni. Em todas as análises, significância estatística foi considerada quando $p < 0,05$.

Resultados

Medidas murinas e sinais vitais avaliados

Ao final do protocolo experimental, os animais hipertensos (HS e HT) mostraram uma diminuição do peso corporal em comparação aos grupos controles (CS e CT). Porém, não houve mudança significativa entre HS e HT (Figura 1).

Ao final de oito semanas do protocolo de exercícios, foi possível observar um aumento significativo na força máxima em todos os grupos. Além disso, vimos que a tolerância ao peso, ao final do protocolo experimental, mostrava-se mais baixa no grupo HS em comparação aos outros grupos (Figura 2).

A massa do músculo sóleo no grupo HS ($0,027 \pm 0,002$ g/mm) mostrava-se mais baixa em comparação ao grupo CS ($0,046 \pm 0,005$ g/mm), Figura 3A). Embora o exercício tenha promovido aumento de massa muscular nos grupos treinados, apenas o grupo HT mostrou aumento significativo em relação a seu grupo controle ($0,056 \pm 0,003$ g/mm HT). Com relação ao músculo EDL, não houve diferenças significativas entre os grupos (Figura 3B).

A Figura 4 mostra as medições indiretas da PAS e PAD ao longo de oito semanas de protocolo experimental, e demonstra a PAM e FC dos animais diretamente no final no protocolo. A figura 4A demonstra que os grupos hipertensivos (HS e HT) mostraram aumento significativo na PAS a partir da quarta semana em comparação ao grupo CS. Embora a pressão arterial do grupo CT estivesse mais alto do que a do grupo CS na terceira e quarta semana, níveis pressóricos não mostraram diferenças significativas a partir da quinta semana. Observou-se que o grupo HT mostrou reduções significativas na PAS por duas semanas (5^o e 6^o semana), mas a diminuição na PAS não foi sustentada.

Não houve diferenças significativas na PAD (Figura 4B). A Figura 5A mostra que a PAM do grupo HS (188 ± 14 mmHg) e do grupo HT (174 ± 29 mmHg) apresentou valores significativamente mais altos em comparação ao grupo CS (106 ± 3 mmHg). O treinamento de exercício resistido não teve efeito sobre a PAM nos grupos CT e HT. Não foram encontradas diferenças significativas na FC avaliada diretamente nos animais (CT= 336 ± 20 bpm, HS = 362 ± 17 bpm, CT = 328 ± 60 bpm and HT= 342 ± 27 bpm), (Figura 5B).

Sensibilidade barorreflexa

Foi visto que os exercícios não foram eficazes em promover melhorias na sensibilidade taucárdica nos grupos hipertensos (CS $-3,3 \pm 0,2$ bpm/mmHg, CT $-3,3 \pm 0,1$ bpm/mmHg, HS $-1,47 \pm 0,06$ bpm/mmHg, HT $-1,6 \pm 0,1$ bpm/mmHg) (Figura 6A). Com relação à resposta bradicárdica, foi observada uma diminuição do grupo HS ($-1,3 \pm 0,1$ bpm/mmHg) em comparação ao grupo CS ($-2,67 \pm 0,06$ bpm/mmHg).

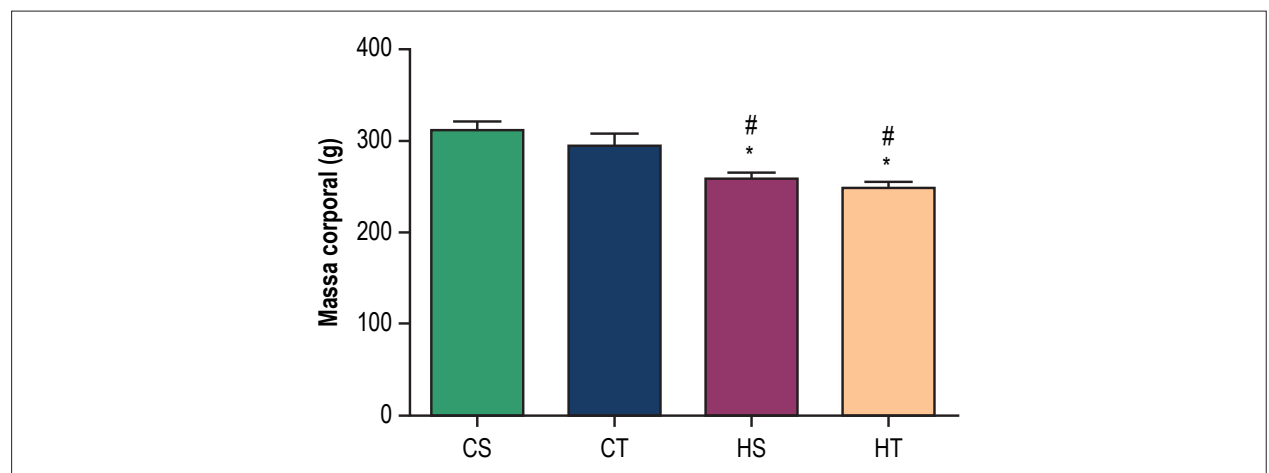


Figura 1 – Massa corporal em gramas (g) no controle sedentário (CS), controle treinado (CT), SHR sedentário (HS) e SHR treinado (HT) após 8 semanas de protocolo sedentário ou de exercício físico resistido. * $p < 0,05$ vs. CS; # $p < 0,05$ vs. CT.

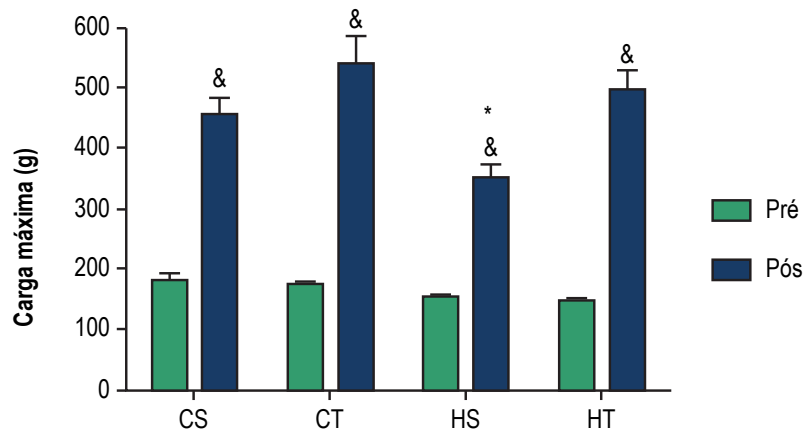


Figura 2 – Teste de carga máxima em gramas (g) no controle sedentário (CS), controle treinado (CT), SHR sedentário (HS) e SHR treinado (HT) pré e pós 8 semanas de protocolo sedentário ou de exercício físico resistido. & $p < 0,05$ vs. mesmo grupo pré momento; * $p < 0,05$ vs. todos os grupos pós momento.

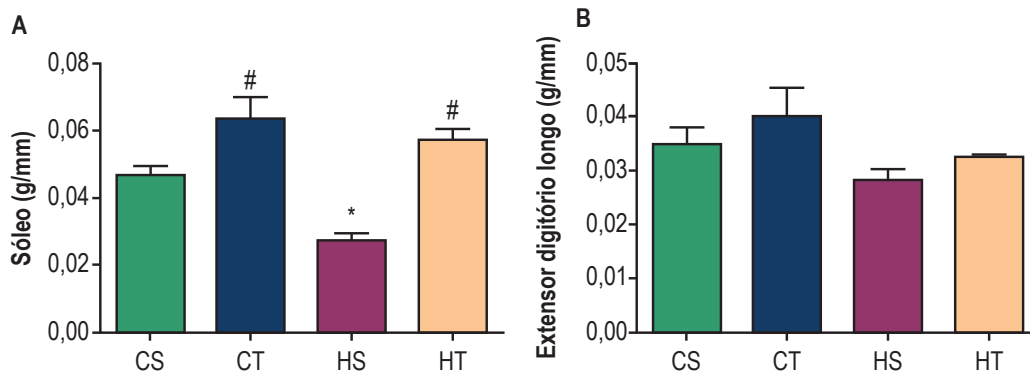


Figura 3 – Massa muscular em gramas corrigida por comprimento tibial (g/mm) no controle sedentário (CS), controle treinado (CT), SHR sedentário (HS) e SHR treinado (HT) após 8 semanas de protocolo sedentário ou de exercício físico resistido. A) Massa do sóleo; B) Massa do Extensor digitório longo. * $p < 0,05$ vs. CS; # $p < 0,05$ vs. HS.

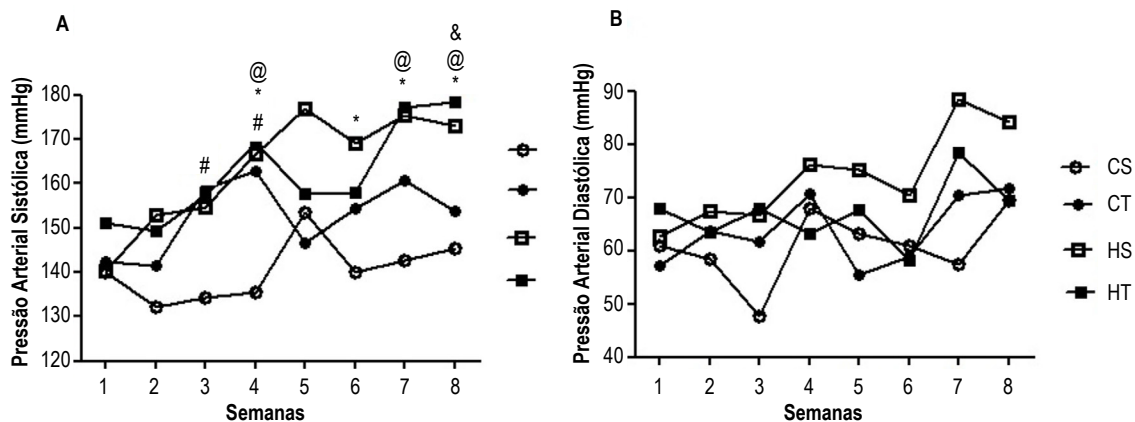


Figura 4 – Medições das pressões arteriais no controle sedentário (CS), controle treinado (CT), SHR sedentário (HS) e SHR treinado (HT) durante ou após 8 semanas de protocolo sedentário ou de exercício físico resistido. A) Pressão arterial sistólica em mmHg avaliada por pletismografia de cauda; B) Pressão arterial diastólica em mmHg avaliada por pletismografia de cauda. (*) Houve diferença significativa entre os grupos HS vs. CS ($p < 0,05$); (#) Houve diferença significativa entre os grupos CT vs. CS ($p < 0,05$); (@) Houve diferença significativa entre os grupos HT vs. CS ($p < 0,05$); (&) Houve diferença significativa entre os grupos CT vs. HT ($p < 0,05$). Significância baseada em ANOVA de duas vias com teste post-hoc de Bonferroni.

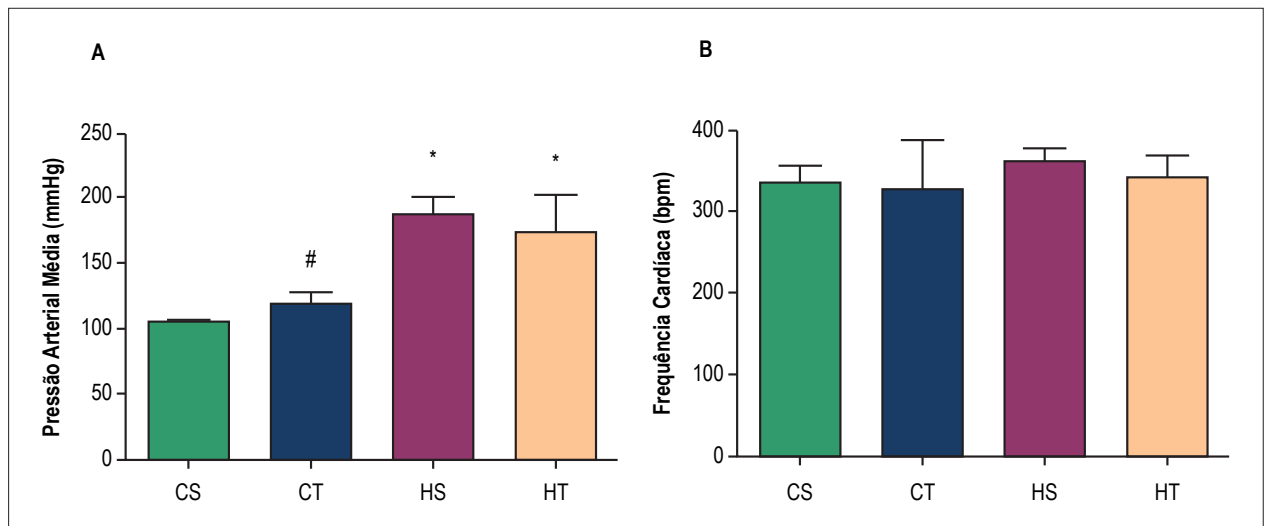


Figura 5 – Pressão arterial média e frequência cardíaca avaliadas diretamente após o protocolo experimental. A) Pressão arterial média (* $p < 0,05$ vs. CS. (#) $p < 0,05$ vs. CT. B) Frequência cardíaca. Significância baseada em ANOVA de duas vias com teste post-hoc de Tukey. Não houve diferença significativa.

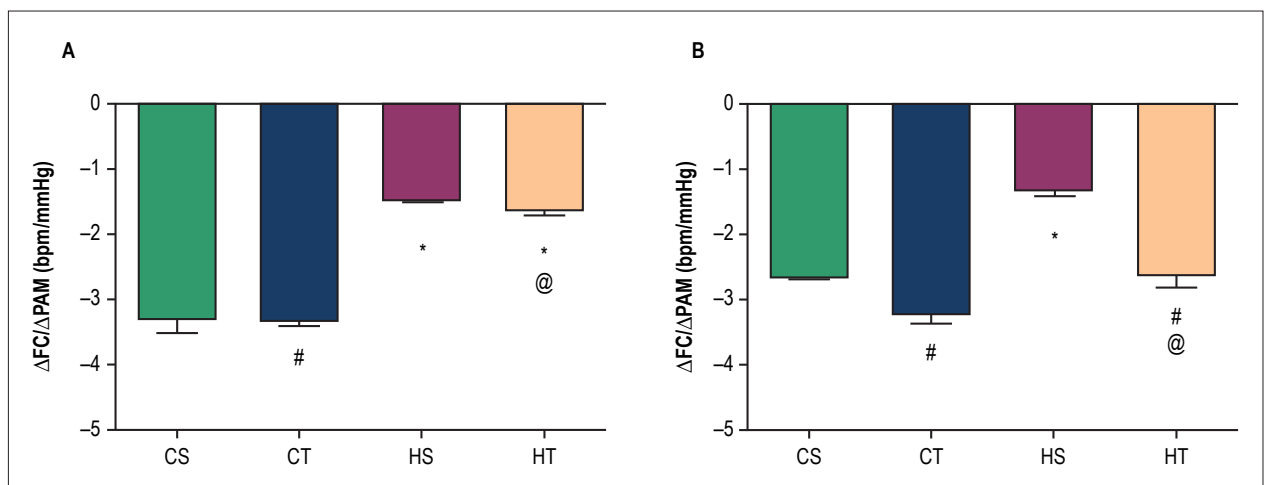


Figura 6 – Sensibilidade barorreflexa (diferença entre ΔFC e ΔPAM) no controle sedentário (CS), controle treinado (CT), SHR sedentário (HS) e SHR treinado (HT) após 8 semanas de protocolo sedentário ou de exercício físico resistido. A) sensibilidade taquicárdica; B) sensibilidade bradicárdica. * $p < 0,05$ vs. CS; # $p < 0,05$ vs. grupo controle respectivo; @ $p < 0,05$ vs. CT. FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média.

Além disso, os valores médios de $\Delta FC/\Delta PAM$ e sensibilidade bradicárdica também se mostraram mais altos no grupo HT ($-2,6 \pm 0,2$ bpm/mmHg) em relação ao grupo HS (Figura 6B).

Discussão

Foi visto que animais hipertensos apresentaram uma redução na massa corporal em comparação aos grupos controle, e que exercícios resistidos não promoveram mudanças. O grupo HS também apresentou a massa do músculo sóleo reduzida em comparação ao grupo CS. Apesar de não ter tido efeito na massa corporal, o treinamento de exercício resistido promoveu um aumento na massa do músculo sóleo no grupo HT em comparação ao grupo HS. Portanto, podemos presumir que a

massa corporal mais baixa observada nos ratos do grupo HT foi devida à provável redução de tecido adiposo, já que o exercício resistido promove maior expressão de genes relacionados ao catabolismo lipídico.^{17,18}

O grupo HS mostrou menor força em comparação aos outros grupos no teste de carga máxima; porém, o treinamento de exercício resistido promoveu um aumento de força muscular após o período de treinamento físico em ambos os grupos. Estudos recentes em humanos mostraram que há uma forte correlação entre força de preensão manual reduzida e hipertensão.¹⁹⁻²¹ Estudos prévios relacionaram a alteração funcional do músculo esquelético com a redução da biodisponibilidade do óxido nítrico causada por um aumento de espécies reativas de oxigênio (ERO), receptor de endotelina

tipo A e aumento na ativação do catabolismo proteico devido a um aumento de angiotensina II (ANG II).²²⁻²⁵ Tais mudanças podem explicar a diminuição de força observada no grupo HS. Com relação ao aumento de força observado em todos os grupos, quando comparados os dados pós e pré-experimentais, o crescimento dos animais pode ser citado como fator responsável por tal aumento, assim como a adaptação dos animais ao teste.

De fato, o exercício físico resistido consegue promover um aumento da massa muscular, especialmente no sóleo.²⁶ Contudo, não houve mudanças significativas no EDL, conforme observado em outros estudos.^{27,28} De acordo com Neves et al.,²⁸ o tipo de treinamento pode justificar esses resultados, já que os exercícios de escalada com degraus promovem pouca ação no músculo EDL, e maior ação no sóleo devido a maior necessidade de força empregada pelo rato para realizar a flexão plantar enquanto sobre os degraus. Um fato que contribui para essa hipótese é que o treinamento com estimulação elétrica para contração muscular promove aumento significativo na massa do EDL, enquanto o sóleo apresenta atrofia com esse tipo de estímulo.²⁹

Com relação aos parâmetros hemodinâmicos, viu-se que os animais do grupo SHR desenvolveram hipertensão espontânea, com aumento significativo da PAS, a partir da quarta semana do protocolo experimental e décima-semana de vida, o que era esperado para o modelo, conforme relatado por outros autores.³⁰⁻³² A elevação da PAS observada no grupo CT na 3^o e 4^o semana de treinamento está possivelmente relacionada ao estresse da carga que foi aumentada na metade do protocolo de treinamento e, também, devido ao início da fase reprodutiva dos animais, entre a 10^o e 12^o semana de vida, já que a testosterona aumenta a sensibilidade à ANG II.^{33,34}

Ao final do protocolo experimental, o exercício físico resistido não promoveu alterações na PAM medida diretamente. Estudos prévios também não encontraram efeitos significativos de exercício resistido na PA.³⁵⁻³⁷

Com relação à sensibilidade barorreflexa, foi visto que o grupo HS apresentou redução nas respostas bradicárdica e taquicárdica, o que era esperado, conforme notado anteriormente em modelos experimentais^{38,39} e em humanos.⁴⁰ O treinamento de exercício resistido conseguiu promover melhora significativa na resposta bradicárdica.

Ao analisar o efeito de treinamento físico em ratos com síndrome metabólica induzida por dieta hipercalórica, Valenti et al.⁴¹ obtiveram resultados similares aos nossos, demonstrando que esse tipo de exercício não é efetivo na melhoria da resposta taquicárdica, independentemente do modelo experimental. Portanto, o treinamento de exercício resistido parece funcionar basicamente com a melhora da sensibilidade de barorreceptores cardíacos, já que a resposta bradicárdica demonstra forte correlação com a integridade do seio carotídeo.³⁸⁻⁴⁰ Além disso, o aumento da resposta bradicárdica colabora com a diminuição da atividade simpática, levando à redução da FC em repouso, diminuindo o débito cardíaco e a PA.⁴²

Conclusão

Com os dados obtidos neste estudo, podemos concluir que o exercício físico resistido, embora não promova diminuição significativa na PA em SHR, melhora a resposta bradicárdica. Porém, são necessários mais estudos para entendermos os mecanismos que levam a essa melhora.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Borges ME, Medeiros A; Obtenção de dados: Borges ME, Rossi VA, Moura EOC; Análise e interpretação dos dados: Gomes MFP; Análise estatística e Redação do manuscrito: Gomes MFP; Obtenção de financiamento: Medeiros A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gomes MFP, Medeiros A.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. World Health Organization. (WHO). International Society of Hypertension. A global brief on hypertension. Geneva; 2013.
2. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília; 2016.
3. Miyakawa, K. Mechanisms of blood pressure oscillation caused by central nervous system ischemic response. *Jpn J Physiol.* 1988;38(4):399-425.
4. Irigoyen MC, Consolim-Colombo FM, Krieger EM. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. *Rev Bras Hipertens.* 2001;8(1):55-62.
5. Pramme L, Schächinger H, Frings C. Baroreceptor activity impacts upon controlled but not automatic distractor processing. *Biol Psychol.* 2015;110:75-84.
6. Laterza MC, Amaro G, Negrão CE, Rondon MU. Regular physical exercise and autonomic control in hypertension. *Rev SOCERJ.* 2008;21(5):320-8.
7. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension.* 2007;49(6):1298-306.

8. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 Suppl):1-51. Erratum in: *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(4):553.
9. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, Ketchum K, Aiken LB, Samsa GP, et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE--a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2004;164(1):31-9.
10. Sato K, Iemitsu M, Aizawa K, Mesaki N, Ajisaka R, Fujita S. DHEA administration and exercise training improves insulin resistance in obese rats. *Nutr Metab (Lond).* 2012;9:47.
11. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;136(7):493-503.
12. Cardoso GA, Silva AS, de Souza AA, Dos Santos MA, da Silva RS, de Lacerda LM, et al. Influence of resistance training on blood pressure in patients with metabolic syndrome and menopause. *J Hum Kinet.* 2014;43:87-95.
13. Araujo AJ, Santos AC, Souza Kdos S, Aires MB, Santana-Filho VJ, Fioretto ET, et al. Resistance training controls arterial blood pressure in rats with L-NAME-induced hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4):339-46.
14. Krieger EM, Da Silva GJ, Negrão CE. Effects of exercise training on baroreflex control of the cardiovascular system. *Ann NY Acad Sci.* 2001;940:338-47.
15. Acree LS, Longfors J, Fjeldstad AS, Fjeldstad C, Schank B, Nickel KJ, et al. Physical activity is related to quality of life in older adults. *Health Qual Life Outcomes.* 2006;4:37.
16. Sanches IC, Conti FF, Sartori M, Irigoyen MC, De Angelis K. Standardization of resistance exercise training: effects in diabetic ovariectomized rats. *Int J Sports Med.* 2014;35(4):323-9.
17. Souza MV, Leite RD, Souza Lino AD, Marqueti Rde C, Bernardes CF, Araújo HS, et al. Resistance training improves body composition and increases matrix metalloproteinase 2 activity in biceps and gastrocnemius muscles of diet-induced obese rats. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69(4):265-70.
18. Tunstall RJ, Mehan KA, Wadley GD, Collier GR, Bonen A, Hargreaves M, et al. Exercise training increases lipid metabolism gene expression in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283(1):E66-72.
19. Amaral CD, Portela MC, Muniz PT, Farias Edos S, Araújo TS, Souza OF. Association of handgrip strength with self-reported diseases in adults in Rio Branco, Acre State, Brazil: a population-based study. *Cad Saude Publica.* 2015;31(6):1313-25.
20. Millar PJ, Levy AS, McGowan CL, McCartney N, MacDonald MJ. Isometric handgrip training lowers blood pressure and increases heart rate complexity in medicated hypertensive patients. *Scand J Med Sci Sports.* 2013;23(5):620-6.
21. Kawamoto R, Ninomiya D, Kasai Y, Kusunoki T, Ohtsuka N, Kumagi T, et al. Handgrip strength is associated with metabolic syndrome among middle-aged and elderly community-dwelling persons. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(2):245-51.
22. Viridis A, Bacca A, Colucci R, Duranti E, Fornai M, Materazzi G, et al. Endothelial dysfunction in small arteries of essential hypertensive patients: role of cyclooxygenase-2 in oxidative stress generation. *Hypertension.* 2013;62(2):337-44.
23. McEniery CM, Wilkinson IB, Jenkins DG, Webb DJ. Endogenous endothelin-1 limits exercise-induced vasodilation in hypertensive humans. *Hypertension.* 2002;40(2):202-6.
24. Sanders P, Russell S, Tisdale M. Angiotensin II directly induces muscle protein catabolism through the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway and may play a role in cancer cachexia. *Brit J Cancer.* 2005;93(4):425-34.
25. Rezk BM, Yoshida T, Semprun-Prieto L, Higashi Y, Sukhanov S, Delafontaine P. Angiotensin II infusion induces marked diaphragmatic skeletal muscle atrophy. *PLoS One.* 2012;7(1):e30276.
26. Lee S, Farrar RP. Resistance training induces muscle-specific changes in muscle mass and function in rat. *J Exercise Physiol Online.* 2003;6(2):80-7.
27. Duncan ND, Williams DA, Lynch GS. Adaptations in rat skeletal muscle following long-term resistance exercise training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1998;77(4):372-8.
28. Neves RV, Souza MK, Passos CS, Bacurau RF, Simoes HG, Prestes J, et al. Resistance training in spontaneously hypertensive rats with severe hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(3):201-9.
29. Baar K, Esser K. Phosphorylation of p70(S6k) correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. *Am J Physiol.* 1999;276(1 Pt 1):C120-7.
30. Yamori Y. Development of the Spontaneously Rat (SHR) and of various spontaneous rat models, their implications. In: De Jong (editor). *Experimental and genetic models of hypertension.* Amsterdam: Elsevier; 1984. p. 224-39.
31. Jia H, Liu JW, Ufur H, He GS, Liqian H, Chen P. The antihypertensive effect of ethyl acetate extract from red raspberry fruit in hypertensive rats. *Pharmacogn Mag.* 2011;7(25):19-24.
32. Park S, Shin J, Hong Y, Kim S, Lee S, Park K, et al. Forced exercise enhances functional recovery after focal cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Brain Sci.* 2012;2(4):483-503.
33. Davis DD, Ruiz AL, Yanes LL, Iliescu R, Yuan K, Moulana M, et al. Testosterone supplementation in male obese Zucker rats reduces body weight and improves insulin sensitivity but increases blood pressure. *Hypertension.* 2012;59(3):726-31.
34. Ojeda NB, Royals TP, Black JT, Dasinger JH, Johnson JM, Alexander BT. Enhanced sensitivity to acute angiotensin II is testosterone dependent in adult male growth-restricted offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;298(5):R1421-7.
35. Roltsch MH, Mendez T, Wilund KR, Hagberg JM. Acute resistive exercise does not affect ambulatory blood pressure in young men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6):881-6.
36. Van Hoof R, Macor F, Lijnen P, Staessen J, Thijs L, Vanhees L, et al. Effect of strength training on blood pressure measured in various conditions in sedentary men. *Int J Sports Med.* 1996;17(6):415-22.
37. Cardoso CG Jr, Gomides RS, Queiroz AC, Pinto LG, da Silveira Lobo F, Tinucci T, et al. Acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on ambulatory blood pressure. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(3):317-25.
38. Ferguson DW, Abboud FM, Mark AL. Relative contribution of aortic and carotid baroreflexes to heart rate control in man during steady state and dynamic increases in arterial pressure. *J Clin Invest.* 1985;76(6):2265-74.
39. Burstyn PG, Horrobin DF, Lloyd JI. Chronic hypertension in rabbits induced by bilateral placement of rigid casts around the carotid sinus regions. *Cardiovasc Res.* 1972;6(1):54-6.
40. Lenard Z, Studinger P, Kováts Z, Reneman R, Kollai M. Comparison of aortic arch and carotid sinus distensibility in humans--relation to baroreflex sensitivity. *Auton Neurosci.* 2001;92(1-2):92-9.
41. Valenti VE, Ferreira C, Meneghini A, Ferreira M, Murad N, Ferreira Filho C, et al. Evaluation of baroreflex function in young spontaneously hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(3):205-15.
42. Negrão CE, Rondon MU. Exercício físico, hipertensão e controle barorreflexo da pressão arterial. *Rev Bras Hipertens.* 2001;8(1):89-95.