

LAÍS OLIVEIRA DELLACQUA

Benefícios cardiovasculares do treinamento físico aeróbio em ratos espontaneamente hipertensos em envelhecimento

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientador: Prof. Dr. Vagner Roberto Antunes

Versão original

São Paulo
2017

Resumo

Introdução: O quadro hipertensivo pode ainda ser agravado quando associado ao envelhecimento, e a prática do exercício físico está relacionada a uma melhora do quadro hipertensivo, pois leva a uma série de ajustes cardiovasculares, que em conjunto reduzem a pressão arterial. o intervalo de pulso (IP) dos animais SHR treinados por 8 semanas mostrou que o componente HF (alta frequência) foi maior (T8:25,1±3,4ms²) em comparação aos grupos sedentários com 0 (S0:11,5±2,2 ms²) e 8 semanas (S8:7,0±2,8 ms²). O treinamento físico aeróbio por 8 semanas não foi capaz de modificar a contagem de neurônios positivos para ChAT e TH, tanto nos animais SHR quanto nos animais WKY. **Conclusão:** O exercício físico foi capaz de melhorar o desempenho em esteira, diminuir a pressão arterial sistólica, diastólica e média, melhorar a sensibilidade barorreflexa e aumentar o componente HF para o coração.

Palavras-chave: Hipertensão.Envelhecimento.Exercício físico.Controle neural da circulação

Abstract

Introduction: Hypertension can be aggravated when associated with aging, and the practice of exercise training leads to a series of cardiovascular adjustments in the cardiovascular system with a significant improvement of the comorbidities caused by this pathology, including reduction in the blood pressure level. **Conclusion:** Exercise training was able to improve treadmill performance, decrease systolic, diastolic and mean blood pressure, improve the baroreflex sensitivity and increase the HF component to the heart.

Key words: Hypertension.Aging.Exercise training.Neural control of circulation

1 INTRODUÇÃO

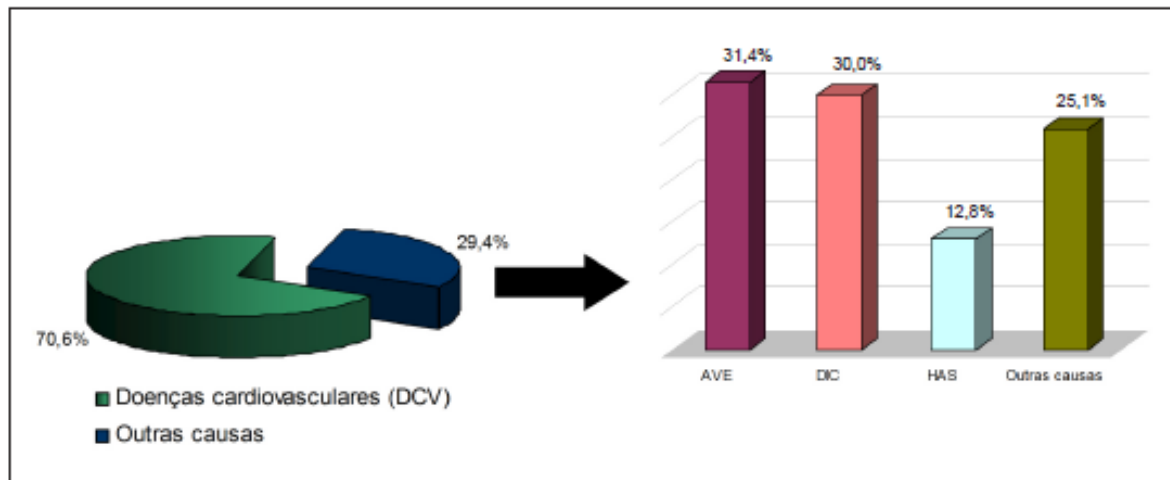
1.1 Hipertensão neurogênica- epidemiologia

A HAS é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial. Associa-se frequentemente à alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos) e à alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais (Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2017; Malta et al., 2009; Williams, 2010).

A HAS tem alta prevalência e baixas taxas de controle e é considerada um dos principais fatores de risco modificáveis e um dos mais importantes problemas de saúde pública. A mortalidade por doença cardiovascular (DCV) aumenta progressivamente com a elevação da PA a partir de 115/75 mmHg de forma linear, contínua e independente (Arquivo Brasileiro de Cardiologia, 2017). Em 2001, cerca de 7,6 milhões de mortes no mundo foram atribuídas à elevação da PA (54% por acidente vascular encefálico e 47% por doença isquêmica do coração) (Williams, 2010), sendo a maioria em países de baixo e médio desenvolvimento econômico e mais da metade em indivíduos entre 45 e 69 anos. No Brasil, as DCV têm sido a principal causa de morte.

Em 2007 ocorreram 308.466 óbitos por doenças do aparelho circulatório, sendo 12,8% relacionadas à hipertensão (Fig 1) (Malta et al., 2009).

Figura 1: Estatística de óbitos relacionados à doenças do aparelho circulatórios



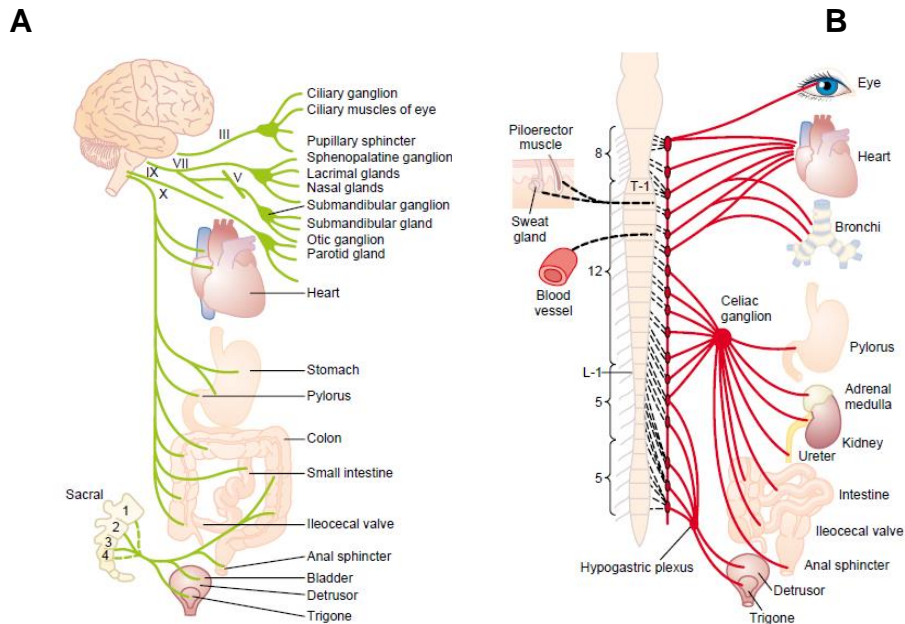
Fonte: Arquivos Brasileiros Cardiologia, 2010

Entre 1990 a 2006, observou-se uma tendência lenta e constante de redução das taxas de mortalidade cardiovascular. As DCV são ainda responsáveis por alta frequência de internações ocasionando custos médicos e socioeconômicos elevados (Malta et al., 2009 ; Arquivo Brasileiro de Cardiologia, 2017). Inquéritos populacionais em cidades brasileiras nos últimos 20 anos apontaram uma prevalência de HAS acima de 30% considerando-se valores de PA \geq 140/90 mmHg, Vários estudos encontraram prevalências entre 22,3% e 43,9%, (média de 32,5%), com mais de 50% entre 60 e 69 anos e 75% acima de 70 anos (Cesarino et al., 2008; Rosário et al., 2009). Entre os gêneros, a prevalência foi de 35,8% nos homens e de 30% em mulheres, semelhante à de outros países (Pereira et al., 2009).

1.2 Controle neural da circulação

O sistema nervoso autônomo (SNA) é composto por grupamentos de neurônios aferentes e eferentes que informam ao sistema nervoso central (SNC) alterações fisiológicas que ocorrem nos órgãos periféricos. Este sistema apresenta dois ramos eferentes diferenciados anatômica e funcionalmente, denominados sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático (SNP).

Figura 2: Anatomia do sistema nervoso parassimpático e simpático. A: Sistema nervoso parassimpático e B: Sistema nervoso simpático



Fonte: Guyton & Hall, 2006

No que diz respeito ao controle neural da circulação, sabe-se que o SNP inerva o coração e o SNS inerva, além do coração, também os vasos sanguíneos, os rins e a medula da adrenal (Jänig, 2006).

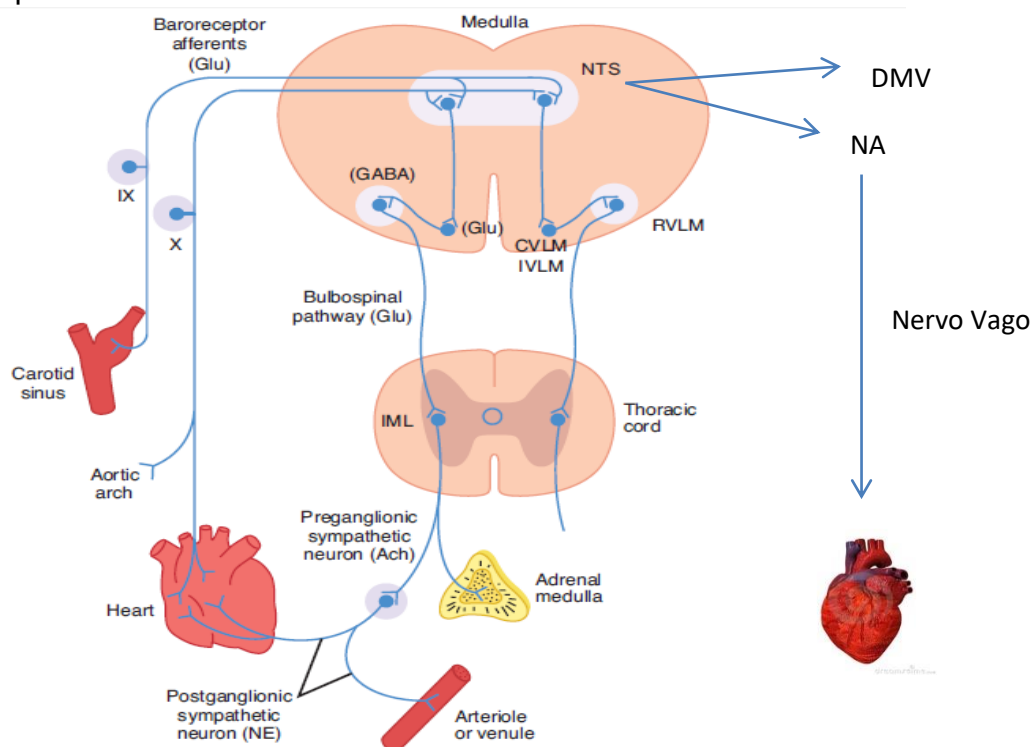
É de amplo conhecimento o papel desempenhado pelo SNA na regulação em curto e longo prazo da PA. A atividade basal do SNA é gerada por uma complexa integração neuronal entre núcleos localizados tanto no tronco-encefálico, tais como, o núcleo do trato solitário (NTS) e os bulbos ventrolateral rostral (RVLM) e ventrolateral caudal (CVLM) bem como, no hipotálamo e na medula espinhal (Dampney, 1994).

Os eferentes autonômicos do controle cardiovascular são divididos em três classes: os termossensíveis, os glicossensíveis e os barossensíveis, sendo este último o de principal relevância para este sistema.

Dentre os núcleos que compõe as via integrativas de controle neural da circulação o NTS é um núcleo que contém uma população heterogênea de neurônios e é a primeira estação sináptica de impulsos nervosos provenientes de fibras aferentes dos barorreceptores localizados, tanto no arco aórtico como na bifurcação das artérias carótidas (La Rovere , Pinna 2014).

O reflexo barorreceptor, quando ativado pelo estiramento dos mecanorreceptores devido ao aumento da pressão arterial na artérias, ativa os neurônios do NTS, que por sua vez ativará o SNP e inibirá o SNS. Isso ocorre devido as projeções do NTS para o CVLM, que ao emitir projeções GABAérgicas para o RVLM, inibe a atividade desses neurônios causando uma diminuição do tônus simpático para o coração e vasos. Além disso, há projeções do NTS para o NA e DMV, e estes contém neurônios pré-glangionares parassimpáticos que uma vez ativados aumentam o tônus vagal para o coração. Essas ações em conjunto, resultam numa diminuição da frequência cardíaca (bradicardia reflexa) e da resistência periférica (simpato-inibição), diminuindo a pressão arterial (Jänig, 2006). (Fig 3)

Figura 3: Esquema das vias do barorreflexo



Fonte: Modificado de: Ganong's Review of Medical Physiology

Uma série de estudos utilizando abordagens farmacológicas têm evidenciado as diferentes classes de neurotransmissores entre os núcleos envolvidos no controle neural da pressão arterial, principalmente no que diz respeito ao reflexo barorreceptor.

Os interneurônios GABAérgicos do NTS, por exemplo, que estão presentes em regiões que recebem aferentes do barorreflexo, quando estimulados promovem aumento da pressão arterial. Um exemplo disso é que a microinjeção de baclofen (agonista GABAérgico do receptor GABA_B) no NTS de ratos Sprague-Dawley, acordados causa um aumento da PAM em torno de 40 mmHg (Persson, 1981). Florentino et al. (1990) realizou o mesmo procedimento, só que em ratos anestesiados, e observou além do aumento da PAM, um aumento significativo da frequência cardíaca. Estudos de Sved e

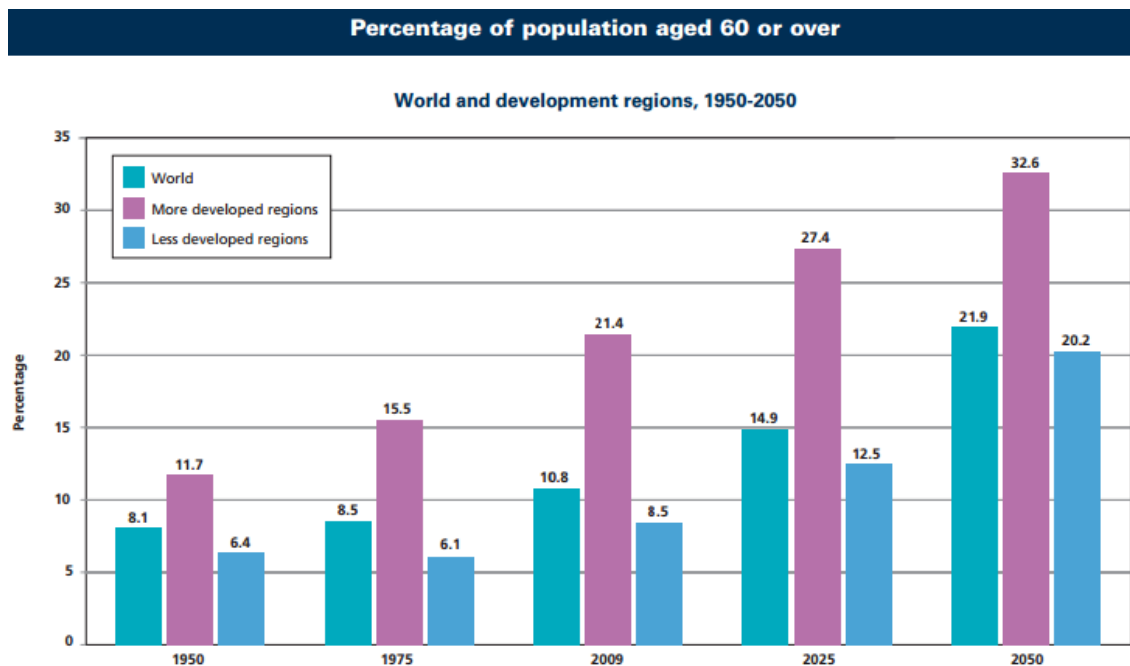
Sved (1990) demonstram que não o estímulo, mas a inibição dos neurônios GABAérgicos do NTS com phaclofen (antagonista GABAérgico do tipo B), e constataram que a inibição do sistema GABAérgico neste núcleo acarreta na queda da pressão arterial.

O glutamato também age excitando neurônios do RVLM, o que leva ao aumento do tônus simpático, com conseqüente aumento de pressão arterial. Isso pode ser comprovado pelos experimentos realizados por Ross et al. (1984) que demonstraram que o estímulo elétrico ou com glutamato do RVLM causam uma elevação da pressão arterial. Por outro lado, microinjeção de GABA neste mesmo núcleo produz uma redução dose-dependente da pressão arterial.

1.3 Envelhecimento

Em 2009, estima-se que 737 milhões de pessoas tinham 60 anos ou mais, e constituíam a "população mais velha" do mundo, dos quais quase dois terços viviam em países em desenvolvimento. Prevê-se que o seu número aumente para 2 bilhões em 2050 (22% da população mundial, Fig 4) , ultrapassando o número de crianças (pessoas com idades compreendidas entre os 0 e os 14 anos) (Nações Unidas, 2009).

Figura 4: Percentual da população acima de 60 anos

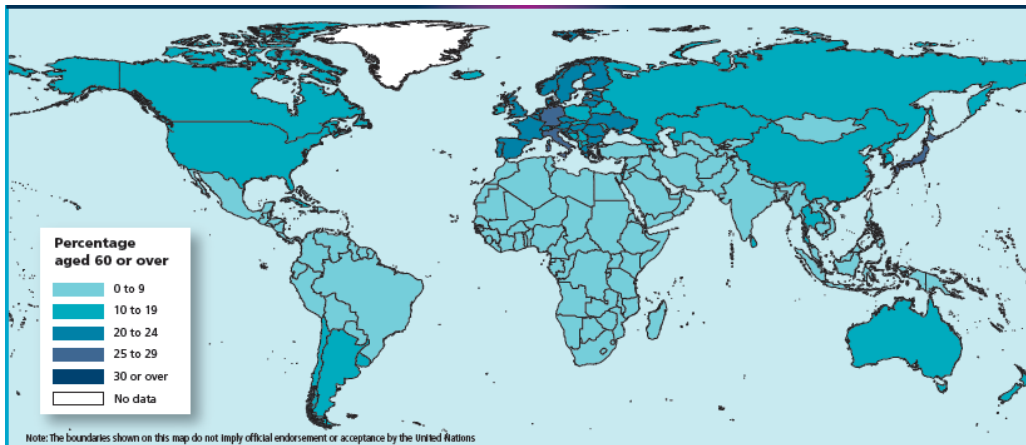


Fonte: Nações Unidas, 2009

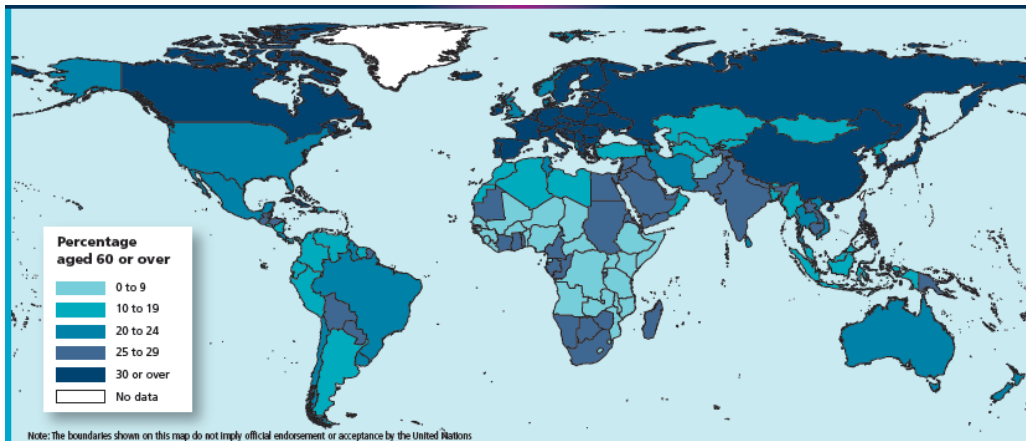
Hoje, mais da metade da população idosa vive na Ásia (54%) e um quinto vive na Europa (21%). Há uma relação direta entre aumento da idade da população e o índice de desenvolvimento do país. No Brasil, por exemplo, em 2009 a população acima de 60 anos era de 0-9%. Estima-se que esse número atinja 20 à 24% em 2050 (Fig 5) (Nações Unidas, 2009).

Figura 5: Distribuição mundial em percentual de pessoas idosas. **A:** 2009 e **B:** 2050

A



B



Fonte: Nações Unidas, 2009

A percentagem de idosos é atualmente mais elevada nos países desenvolvidos. Na Europa, uma em cada cinco pessoas já tem 60 anos ou mais. As proporções equivalentes são uma em cada dez na Ásia e na América Latina e no Caribe, e uma em cada 19 na África (Nações Unidas, 2009). A população mais velha também está envelhecendo. Atualmente, os idosos mais velhos (pessoas com 80 anos ou mais) constituem 14% da população com 60 anos ou mais. Os idosos mais velhos constituem um dos segmentos de crescimento mais rápido da população e, até 2050, 20% da população mais

velha terá 80 anos ou mais. O número de centenários (pessoas com 100 anos ou mais) está crescendo ainda mais rápido do que os mais velhos, e deverá crescer nove vezes até 2050, de aproximadamente 454 mil em 2009 para 4,1 milhões em 2050 (Nações Unidas, 2009).

As mudanças que constituem e influenciam o envelhecimento são complexas. No nível biológico, o envelhecimento é associado ao acúmulo de uma grande variedade de danos moleculares e celulares. Com o tempo, esse dano leva a uma perda gradual nas reservas fisiológicas, um aumento do risco de contrair diversas doenças, e um declínio geral na capacidade intrínseca do indivíduo. Porém, essas mudanças não são lineares ou consistentes e são apenas vagamente associadas a idade de uma pessoa em anos, pois o estilo de vida, neste caso, influenciará no aparecimento ou não dessas desordens fisiológicas.

Aos 60 anos de idade, há perdas das funções fisiológicas, ocasionando perdas de audição, visão e movimentos relacionados a idade, bem como doenças não transmissíveis, incluindo doenças cardíacas, acidente vascular cerebral, doenças respiratórias crônicas, câncer e demência. (OMS, 2002). A seguir, como foco desta tese, iremos discutir as modificações fisiológicas que ocorrem no envelhecimento, associadas à hipertensão, e por seguinte as alternativas não farmacológicas, como o exercício físico, e sua função na melhora desse quadro.

Inúmeras disfunções, tanto periféricas (Rossoni et al, 2011) quanto centrais (De Meersman, Stein 2007) ocorrem com o envelhecimento. O avanço da idade, associado à hipertensão, pode estar inserido num contexto fisiológico com diversas modificações.

Alguns estudos mostram que há disfunções autonômicas no envelhecimento e isso poderia ocasionar o aparecimento de doenças do aparelho circulatório. Assim, o envelhecimento pode ser um fator de risco para a piora do quadro hipertensivo, como mostra Hart et al. (2009). Estes autores descrevem que idosos com média de 60 anos, quando comparados com jovens com média de 26 anos, apresentaram aumento na variabilidade da frequência cardíaca, da pressão arterial sistólica, da atividade nervosa simpática muscular

e no conteúdo de norepinefrina plasmática. Além disso, houve uma relação entre o aumento da atividade simpática com o aumento da pressão arterial diastólica e do débito cardíaco. Essa correlação direta parece não ocorrer nos indivíduos jovens, possivelmente devido à existência de algum mecanismo compensatório, que é perdido ao longo dos anos. Ainda se tratando de humanos, outro estudo descreve uma correlação direta entre aumento do sistema nervoso simpático, medido por meio de atividade do nervo peroneal, com o aumento da pressão arterial média, tanto em homens quanto em mulheres (Narkiewicz et al., 2005). Dessa forma, é bem descrito na literatura, que no envelhecimento podemos encontrar uma disfunção autonômica caracterizada por aumento do tônus simpático. Estudos realizando manobras farmacológicas podem comprovar esse desequilíbrio, por exemplo, em um estudo realizado com indivíduos normotensos, no qual jovens tinha média 24 anos de idade, e idosos 65 anos de idade, receberam o tratamento com bloqueador ganglionar, trimetafan, que é um antagonista de receptores nicotínicos, e houve queda mais acentuada das pressões sistólica, diastólica e média nos indivíduos idosos do que nos jovens, demonstrando um tônus simpático elevado no envelhecimento, mesmo que não acompanhado de um quadro hipertensivo.

O desequilíbrio do SNA é caracterizado não apenas pelo aumento do tônus simpático, mas também pela redução do tônus parassimpático. Essas alterações, em conjunto, podem contribuir de forma significativa com o aparecimento das disfunções no sistema cardiovascular no envelhecimento. Uma análise longitudinal realizada tanto em homens quanto em mulheres onde se avaliou os componentes de variabilidade cardíaca do simpático e parassimpático foi evidenciado uma queda gradativa no componente de alta frequência (HF), que diz respeito à modulação parassimpática (De Meersman, Stein 2007).

Além do desequilíbrio simpato-vagal, a atividade barorreflexa parece estar comprometida no envelhecimento, sendo grandezas inversamente proporcionais (Laitinen et al., 1998). Um dos primeiros a descrever o declínio na sensibilidade barorreflexa foi Gribbin et al. (1971). Seu trabalho incluiu

indivíduos de várias faixas etárias e mostrou um declínio gradual da sensibilidade barorreflexa com o aumento progressivo da idade.

Essas correlações também foram vastamente estudadas em modelo animal, e descritas em literatura. Tanabe e Buñag (1991) demonstraram um prejuízo do barorreflexo em resposta à fenilefrina, caracterizado por diminuição da resposta bradicárdica em ratos mais velhos quando comparados com os mais jovens.

Além do desequilíbrio autonômico, o envelhecimento também promove modificações plásticas nos SNC de ratos. Um estudo abrangendo a hipertensão associada ao envelhecimento analisou o número de neurônios contidos no NA e no DMV, que são núcleos responsáveis pelo tônus parassimpático para o coração. As análises revelaram que estes núcleos em animais SHR mais velhos possuíam menos neurônios do que os núcleos dos animais SHR mais jovens. Além disso, os animais SHR mais velhos também apresentaram menos neurônios nesses núcleos do que os WKY da mesma idade. Os animais SHR jovens e WKY jovens apresentaram o mesmo número de neurônios, mostrando que não só o fator envelhecimento, mas também o fator hipertensão, são deletérios (Corbett et al., 2007).

Essas alterações centrais podem levar à modificações dos níveis pressóricos, como mostrado por Alzoubi et al. (2010), que encontraram a pressão arterial sistólica e média elevadas em ratos com idade avançada (22 meses de vida) em relação aos animais adultos (6 meses). Por este motivo, uma das hipóteses desta tese é que o número de neurônios do DMV poderiam estar alterados em animais SHR quando comparados com os seus controles normotensos (WKY) e que o treinamento físico poderia reverter esta situação.

1.4 Benefícios do exercício físico no controle cardiovascular

Os principais riscos globais de mortalidade no mundo são a hipertensão arterial (responsável por 13% das mortes em todo o mundo), tabagismo (9%), hiperglicemia (6%), sedentarismo (6%) e obesidade (5%) (Fig 6) (OMS, 2009).

Figura 6: Sedentarismo como quarto fatos de risco de óbito mundial

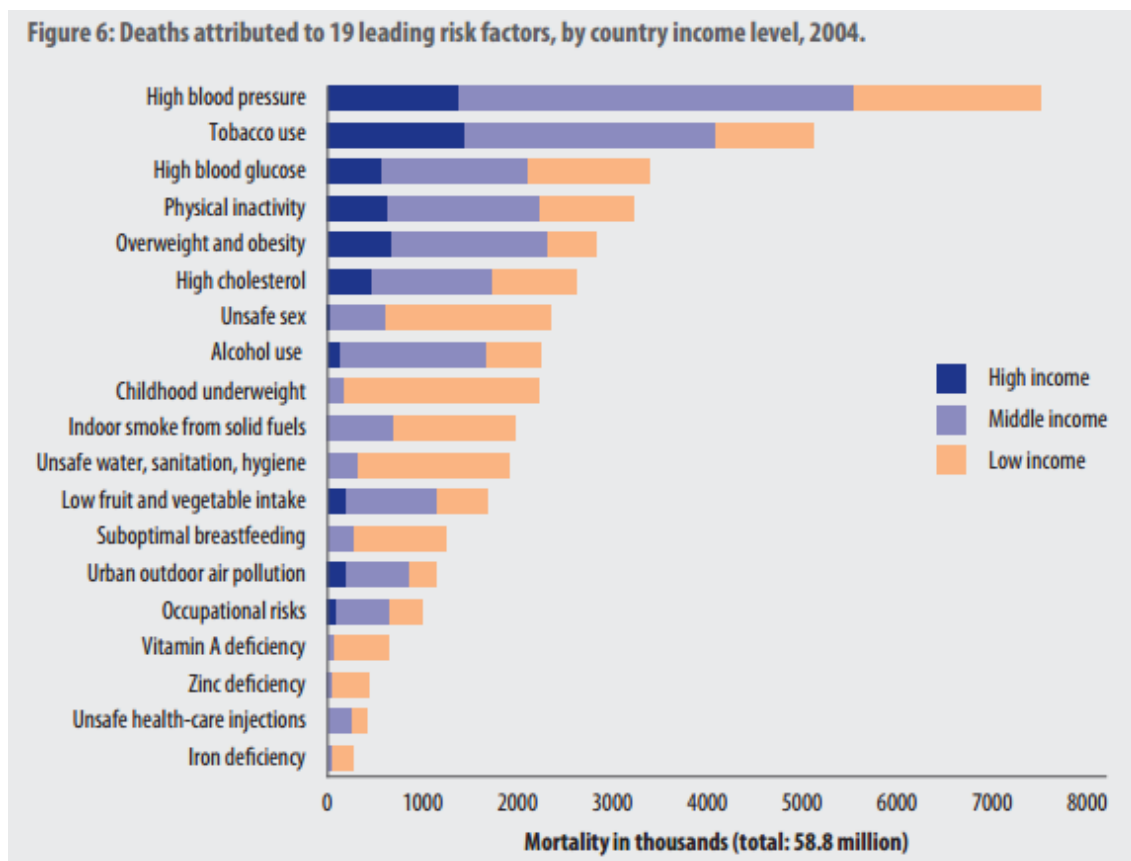


Figura 6: Fonte: OMS 2009

Como citado anteriormente, o sedentarismo é o quarto fator de risco de doenças não transmissíveis. Devido à sua elevada prevalência, é responsável por quase tantas mortes quanto o tabagismo (OMS, 2009).

O estilo de vida inativo leva ao aumento do colesterol, acúmulo de gordura visceral, acompanhado de um sistema imunológico inato e adaptativo, levando à inflamação vascular persistente de baixo grau, que é um importante mecanismo regulatório na aterosclerose. Além disso, o sedentarismo está relacionado ao aumento de doenças cardiovasculares (Alves et al., 2016) e a

prática de atividade física está relacionada a uma série de benefícios preventivos e/ou de melhora como prevenção do diabetes, associado à distúrbios cardiovasculares, obesidade, hipertensão, aterosclerose, melhora os padrões cardiorrespiratórios, inflamação e etc. (Fig 7).

Figura 7: Prevenções e melhoras do exercício físico

Table 1 Summary of the benefits of physical activity in primary prevention	
Physical activity in primary prevention	
Prevents	Improves
Diseases development associated with cardiovascular disease (hypertension, diabetes and metabolic syndrome)	Physical activity levels and physical fitness (cardiorespiratory fitness and skeletal muscle strength)
Obesity	Prevents weight gains, and improves blood cholesterol profile towards increased HDL blood levels and lower LDL blood levels
Type 2 diabetes	Glycemic control, and improves insulin sensitivity in type 2 diabetics
Hypertension	Prevents the development of hypertension in normotensive individuals, and reduces blood pressure in hypertensive patients
Vascular inflammation and atherosclerosis	Reduces blood concentrations of several inflammatory biomarkers such as C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF- α

Fonte Alves et al., 2016

Muitos são os benefícios do exercício físico que podem ser relacionados a uma melhora do funcionamento do sistema cardiovascular. Podemos citar, por exemplo, aqueles relativos ao reequilíbrio do sistema nervoso autônomo.

Gava et al. (1995) mostraram em seu trabalho que o treinamento físico de baixa intensidade foi capaz de reduzir o tônus simpático a níveis semelhantes aos encontrados em animais normotensos sedentários, e esta atenuação no

tônus simpático parece ser um dos mecanismos responsáveis pela redução da pressão arterial verificada em animais treinados.

Estudos de Moraes-Silva et al. (2010) mostraram que o treinamento físico em esteira por 10 semanas, em animais SHR com 2 meses de idade, foi capaz de reduzir a frequência cardíaca, pressão sistólica e diastólica, o componente simpático para o coração e vasos, e aumentar o componente parassimpático para o coração. Além disso, eles observaram uma melhora na sensibilidade barorreflexa em resposta a doses crescentes de agentes vasoativos, fenilefrina (vasoconstritor) e nitroprussiato de sódio (vasodilatador).

Um estudo realizado em humanos hipertensos, diabéticos e com dislipidemia, com idade acima de 65 anos, mostrou que o exercício aeróbico por 12 semanas foi capaz de melhorar a sensibilidade barorreflexa nesses indivíduos, porém essa melhora não foi acompanhada de alterações hemodinâmica (Madden KM et al., 2010).

Um estudo de Rossoni et al. (2011) mostrou que o exercício físico em animais idosos (22 meses de idade) e hipertensos foi capaz de reduzir a pressão arterial sistólica, após 4 semanas de treinamento aeróbico. Esta redução foi acompanhada também de redução na frequência cardíaca chegando a valores similares aqueles encontrados nos animais normotensos. Além disso, este estudo também mostrou que, em animais hipertensos e idosos, o exercício foi capaz de exercer benefícios relacionados ao remodelamento arterial, hipertrofia cardíaca e conteúdo de colágeno no miocárdio. Os autores discutiram que estas modificações poderiam ser consequência da redução da frequência cardíaca observada nos SHR treinados.

Assim, o exercício físico parece ser uma boa alternativa não farmacológica, que pode melhorar a qualidade de vida de indivíduos idosos, hipertensos ou não.

CONCLUSÃO

Podemos concluir que o exercício físico foi capaz de reduzir a pressão arterial média, sistólica e diastólica, dos animais SHR treinados por 2 e 8 semanas, sem alterações na frequência cardíaca. Além disso, o exercício físico por 8 semanas, nos animais SHR, foi capaz de aumentar o componente HF do intervalo de pulso, ou seja, melhorar a modulação parassimpática para o coração, melhorar a função barorreflexa sem alterações no número de neurônios positivos para ChAT no DMV e NA e positivos para TH na região C1 do RVLM. Dessa forma, o exercício físico foi benéfico em melhorar alguns fatores deletérios causados pelo envelhecimento acompanhado de hipertensão.

REFERÊNCIA*

Abercrombie M. Estimation of nuclear population from microtome sections. *Anat Rec.* 1946; 239-47.

Alves AJ, Viana JL, Cavalcante SL, Oliveira NL, Duarte JA, Mota J, Oliveira J, Ribeiro F. Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Overview updated World. *J Cardiol.* 2016; 575-583.

Alzoubi KH, Aleisa AM, Alkadhi KA (2010). In vivo expression of ganglionic long-term potentiation in superior cervical ganglia from hypertensive aged rats. *Neurobiol Aging.* 2010; 805-12.

Hypertensive cardiovascular disease: Pathophysiology and Treatment. 1.ed. Bélgica: University of Leuven; 1982.

Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Vol 208, número 02, 2017.

Carrettiero DC, Ferrari MFR, Fior-Chadi DR. Alpha-2adrenergic receptor distribution and density within the nucleus tractus solitarii of normotensive and hypertensive rats during development. *Autonomic Neuroscience:Basic and Clinical.*2012; 39-46.

Cavalleri MT, Burgi K, Cruz JC, Jordão MT, Ceroni A, Michelini LC. Afferent signaling drives oxytocinergic preautonomic neurons and mediates training-induced plasticity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011; 958-66.

Ceroni A, Chaar LJ, Bombein RL, Michelini LC. Chronic absence of baroreceptor inputs prevents training-induced cardiovascular adjustments in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Exp Physiol.* 2009; 630-40.

Cesarino CB, Cipullo JP, Martin JFV, Ciorlia LA, Godoy MRP, Cordeiro JÁ et al. Prevalência e fatores sociodemográficos em hipertensos de São José do Rio Preto. *Arq Bras Card.* 2008; 31-35.

Coimbra R, Sanchez LS, Potenza JM, Rossoni LV, Amaral SL, Michelini LC. Is gender crucial for cardiovascular adjustments induced by exercise training in female spontaneously hypertensive rats? *Hypertension.* 2008; 514-21.

*De acordo com:

International Committee of Medical Journal Editors. [Internet]. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. [2011 Jul 15]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Dampney RA. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular. *Physiol Rev.* 1994; 323-64.

De Meersman RE, Stein PK. Vagal modulation and aging. *Biol Psychol.* 2007; 165-73.

Esler M, Hastings J, Lambert G, Kaye D, Jennings G, Seals DR. The influence of aging on the human sympathetic nervous system and brain norepinephrine turnover. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 909-16.

Felix JV, Michelini LC. Training-induced pressure fall in spontaneously hypertensive rats is associated with reduced angiotensinogen mRNA expression within the nucleus tractus solitarii. *Hypertension.* 2007; 780-5.

Florentino A, Varga K, Kunos G. Mechanism of the cardiovascular effects of GABAB receptor activation in the nucleus tractus solitarii of the rat. *Brain Research.* 1990; 264–270.

Ganong WF: *Ganong's Review of Medical Physiology.* 23. ed. New York: MacGraw-Hill; 2010. 714p

Gava NS, Vêras-Silva AS, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training attenuates cardiac beta-adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1995; 1129-33.

Geraldes V, Goncalves-Rosa N, Liu B, Paton JF, Rocha I. Essential role of RVL medullary neuronal activity in the long term maintenance of hypertension in conscious SHR. *Auton Neurosci.* 2014; 22-31.

Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 335-46.

Gomes-Santos IL, Fernandes T, Couto GK, Ferreira-Filho JC, Salemi VM, Fernandes FB et al. Effects of exercise training on circulating and skeletal muscle renin-angiotensin system in chronic heart failure rats. *PLoS One.* 2014; 98012.

Gribbin B, Pickering TG, Sleight P, Peto R. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res.* 1971; 424-31.

Guiraud T, Labrunee M, Gaucher-Cazalis K, Despas F, Meyer P, Bosquet L, et al. High-intensity interval exercise improves vagal tone and decreases arrhythmias in chronic heart failure. *Med Sci Sports.* 2013; 1861-7.

Guyton AC. *Guyton & Hall.* 11. ed. Mississippi: Elsevier Saunders; 2006. 1116p.

Hart EC, Joyner MJ, Wallin BG, Johnson CP, Curry TB, Eisenach JH, et al. Age-related differences in the sympathetic-hemodynamic balance in man. *Hypertension*. 2009; 127-33.

Hashimoto T, Kimori M, Nakamura Y, Kuriyama K. Effect of NC-1100 [1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(4-diphenylmethylpiperazinyl) ethanol dihydrochloride] on gamma-aminobutyric acid (GABA) metabolism in rat brain: analysis using stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Jpn J Pharmacol*. 1989; 131-9.

Hayashi J, Takeda K, Kuwabara T, Takesako T, Itoh H, Hirata M et al. Clonidine improves central attenuation of the baroreflex in spontaneously hypertensive rats. *Jpn Heart J*. 1993; 333-9.

Jänig W *The integrative action of the autonomic nervous system*. Nova York: Cambridge; 2006.

Jones PP, Shapiro LF, Keisling GA, Jordan J, Shannon JR, Quaife RA et al. Altered autonomic support of arterial blood pressure with age in healthy men. *Circulation*. 2001; 2424-9.

Krieger EM, Da Silva GJ, Negrão CE. Effects of exercise training on baroreflex control of cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 338-47.

La Rovere MT, Pinna GD. Beneficial effects of physical activity on baroreflex control in the elderly. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014; 303-10.

Laitinen T, Hartikainen J, Vanninen E, Niskanen L, Geelen G, Länsimies E. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J Appl Physiol*. 1998; 576-83.

Madden KM, Lockhart C, Potter TF, Cuff D. Aerobic training restores arterial baroreflex sensitivity in older adults with type 2 diabetes, hypertension and hypercholesterolemia. *Clin J Sport Med*. 2010; 312-7.

Malta DC, Moura L, Souza FM, Rocha FM, Fernandes FM. Doenças crônicas não-transmissíveis: mortalidade e fatores de risco no Brasil, 1990 a 2006. *Ministério da Saúde, Brasília*, 2009; 337-362.

Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014; 1804-14.

Margarida de Mello Aires. 3ª ed. Rio de Janeiro; 2008 p 571-93

Mazzeo RS e Horvath SM. Effects of training on weight, food intake, and body composition in aging rats. *Am J Clin Nutr*. 2009; 732-8.

Melo RM, Martinho E Jr, Michelini LC. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR: wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. *Hypertension*. 2003; 851-7.

Mischel NA, Llewellyn-Smith IJ, Mueller PJ. Physical (in)activity-dependent structural plasticity in bulbospinal catecholaminergic neurons of rat rostral ventrolateral medulla. *J Comp Neurol*. 2014; 499-513.

Michelini LC. Ann N Y. Oxytocin in the NTS: A New modulator of cardiovascular control during exercise. *Acad Sci* . 2001; 206-20.

Moraes-Silva IC, De La Fuente RN, Mostarda C, Rosa K, Flues K, Damaceno-Rodrigues NR et al. Baroreflex deficit blunts exercise training-induced cardiovascular and autonomic adaptations in hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010; 114-20.

Nações Unidas – Worl Population Ageing. EUA. Nova York; 2009

Nagai R, Nagata S, Fukuya F, Higaki J, Rakugi H, Ogihara T. Changes in autonomic activity and baroreflex sensitivity with the hypertension process and age in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2003;419-25.

Narkiewicz K, Phillips BG, Kato M, Hering D, Bieniaszewski L, Somers VK. Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity. *Hypertension*. 2005; 522-5.

Ohiwa N, Saito T, Chang H, Omori T, Fujikawa T, Asada T et al. Activation of A1 and A2 noradrenergic neurons in response to running in the rat. *Neurosci Lett*. 2006;46-50.

Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertension*. 2009;963-975.

Persson, P. A hypertensive response to baclofen in the nucleus tractus solitarii in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*.1981;226-231.

Pintérová M, Kuneš J, Zicha J. Altered neural and vascular mechanisms in hypertension. *Physiol Res*.2011; 381-402.

Roque FR, Briones AM, García-Redondo AB, Galán M, Martínez-Revelles S, Avendaño MS et al. Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension. *Br J Pharmacol*. 2013; 686-703.

Rosário TM, Scala LCNS, França GVA, Pereira MRG, Jardim PCBV . Prevalência, controle e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em Nobres, MT. *Arq Bras Card*. 2009; 672-678.

Ross CA, Ruggiero DA, Park DH, Joh TH, Sved AF, Fernandez-Pardal J et al (1984). Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: effect of electrical or chemical stimulation of the area containing C1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate, and plasma catecholamines and vasopressin. *J Neurosci.* 1984; 474-94.

Rossoni LV, Oliveira RA, Caffaro RR, Miana M, Sanz-Rosa D, Koike MK et al. Cardiac benefits of exercise training in aging spontaneously hypertensive rats. *Journal of Hypertension.* 2011;2349-2358.

Sasaki S, Lee LC, Nakamura Y, Iyota I, Fukuyama M, Inoue A et al. Hypotension and hypothalamic depression produced by intracerebroventricular injections of GABA in spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J.* 1986;1140-8.

Silva SD Jr, Zampieri TT, Ruggeri A, Ceroni A, Aragão DS, Fernandes FB et al. Downregulation of the vascular renin-angiotensin system by aerobic training - focus on the balance between vasoconstrictor and vasodilator axes. *Circ J.* 2015; 1372-80.

Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010. 1p.

Sved AF, Sved JC. Endogenous GABA acts on GABAB receptors in nucleus tractus solitarius to increase blood pressure. *Brain Research.* 1990; 235-240.

Tanabe S, Buñag RD. Aging escalates baroreceptor reflex suppression by the posterior hypothalamus in rats. *Hypertension.* 1991; 80-90.

Véras-Silva AS, Mattos KC, Gava NS, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol.* 1997; 2627-31.

Waki H, Gouraud SS, Bhuiyan ME, Takagishi M, Yamazaki T, Kohsaka A et al. Transcriptome of the NTS in exercise-trained spontaneously hypertensive rats: implications for NTS function and plasticity in regulating blood pressure. *Physiol Genomics.* 2013; 58-67.

Williams B. The year in hypertension. *JACC.* 2010; 66-73.

World Health Organization. Suíça. Geneva; 2009.

World Health Organization. Suíça. Geneva; 2002.

Yamada S, Ashizawa N, Nakayama K, Tomita T, Hayashi E. Decreased density of alpha 2-adrenoceptors in medulla oblongata of spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989;440-6.

