



Original

## Treinamento de força atenua as hipertrofias renal e cardíaca decorrentes da hipertensão renovascular



R.Miguel-dos-Santos<sup>a,b,d</sup>, J.F. Santos<sup>c,d</sup>, F.N.Macedo<sup>b,c</sup>, M.B.Almeida<sup>a</sup>, V.J.Santana-Filho<sup>b,c</sup>, S. Lauton-Santos<sup>b,c,d</sup>, R.B.Wichi<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Sergipe, Brasil.

<sup>b</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Sergipe, Brasil.

<sup>c</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Sergipe, Brasil.

<sup>d</sup> Laboratório de Biologia Cardiovascular e Estresse Oxidativo (LaBCEO), Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE, Brasil.

<sup>e</sup> Laboratório de Farmacologia Cardiovascular (LAFAC), Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE, Brasil.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO: Recebido a 6 de agosto de 2016, aceite a 6 de setembro de 2017, online a 29 de novembro de 2018

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar os efeitos do treinamento de força sobre as hipertrofias renal e cardíaca induzida pela hipertensão renovascular em ratos.

**Método:** Dezoito ratos Wistar foram divididos em três grupos: Sham, hipertenso (2K1C) e hipertenso treinado (2K1C-TR). Os animais foram induzidos a hipertensão renovascular através da ligadura da artéria renal esquerda. O treinamento de força foi iniciado quatro semanas após a indução da hipertensão renovascular, teve duração de 12 semanas e foi realizado a 70% de uma repetição máxima. Ao final foi medida pressão arterial, frequência cardíaca e parâmetros das hipertrofias renal e cardíaca.

**Resultados:** O treinamento de força promoveu a redução da frequência cardíaca ( $p=0.0025$ ) e da pressão arterial ( $p=0.01$ ). Além disso, o treinamento diminuiu as massas absolutas do rim ( $p=0.0001$ ) e coração ( $p=0.006$ ), e os índices de hipertrofias renal e cardíaca, tanto normalizado pela massa corporal dos animais ( $p=0.0001$  e  $p=0.001$ , respectivamente) como normalizado pelo comprimento da tibia ( $p=0.004$  e  $p=0.0004$ , respectivamente).

**Conclusão:** O treinamento de força tem efeitos benéficos na hipertensão renovascular em animais, sendo capaz de reduzir a pressão arterial e a frequência cardíaca, além de atenuar o desenvolvimento das hipertrofias renal e cardíaca em ratos com hipertensão renovascular.

**Palavras-chave:** Treinamento resistido; Estenose da artéria renal; Remodelamento renal; Remodelamento cardíaco; Ratos.

## El entrenamiento de fuerza alivia las hipertrofias renal y cardíaca resultantes de la hipertensión renovascular

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar los efectos del entrenamiento de fuerza sobre las hipertrofias renal y cardíaca inducidas por la hipertensión renovascular en ratos.

**Método:** Dieciocho ratas se dividieron en tres grupos: simulado, hipertenso (2R1C) e hipertenso entrenado (2R1C-TR). Los animales fueron inducidos a la hipertensión renovascular a través de la ligadura de la arteria renal izquierda. El entrenamiento de fuerza se inició cuatro semanas después de la inducción de la hipertensión renovascular, duró 12 semanas y se realizó al 70% de una repetición máxima. Al final se midió la presión arterial, la frecuencia cardíaca y los parámetros de las hipertrofias renal y cardíaca.

**Resultados:** El entrenamiento de fuerza promovió la reducción de la frecuencia cardíaca ( $p=0.0025$ ) y la presión arterial ( $p=0.01$ ). Además el entrenamiento disminuyó las masas absolutas de los riñones ( $p=0.0001$ ) y el corazón ( $p=0.006$ ), y los índices de hipertrofias renal y cardíaca, tanto normalizado por la masa corporal de los animales ( $p=0.0001$  e  $p=0.001$ , respectivamente) como normalizado por la longitud de la tibia ( $p=0.004$  e  $p=0.0004$ , respectivamente).

**Conclusión:** El entrenamiento de fuerza tiene efectos beneficiosos en la hipertensión renovascular en animales, siendo capaz de reducir la presión arterial y la frecuencia cardíaca, además de atenuar el desarrollo de las hipertrofias renal y cardíaca en ratos con hipertensión renovascular.

**Palabras clave:** Entrenamiento de resistencia; estenosis de la arteria renal; remodelación renal; remodelación cardíaca; Ratonés.

\* Autor para correspondência.

Correios eletrónicos: [rbwichi@hotmail.com](mailto:rbwichi@hotmail.com) (R.B.Wichi).

<https://doi.org/10.33155/j.ramd.2017.09.001>

Consejería de Educación y Deporte de la Junta de Andalucía. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## Strength training attenuates kidney and cardiac hypertrophy resulting from renovascular hypertension

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the effects of strength training on renal and cardiac hypertrophy induced by the renovascular hypertension in rats.

**Method:** Eighteen male rats were divided into three groups: sham, hypertensive (2K1C) and trained hypertensive (2K1C-TR). The animals were induced to renovascular hypertension through ligation of the left renal artery. Strength training was initiated four weeks after the induction of renovascular hypertension, had the duration of 12 weeks and was performed at 70% of one maximum repetition. At the end, it was measured blood pressure, heart rate and parameters of renal and cardiac hypertrophies.

**Results:** Strength training promoted reduction in heart rate ( $p=0.0025$ ) and blood pressure ( $p=0.01$ ). In addition, training decreased the absolute masses of the kidney ( $p=0.0001$ ) and heart ( $p=0.006$ ), and the indexes of renal and cardiac hypertrophy, both normalized by the body mass of the animals ( $p=0.0001$  e  $p=0.001$ , respectively) and by the length of the tibia ( $p=0.004$  e  $p=0.0004$ , respectively).

**Conclusion:** Strength training has beneficial effects on renovascular hypertension in animals, being able to reduce blood pressure and heart rate, attenuating the development of renal and cardiac hypertrophies in rats with renovascular hypertension.

**Keywords:** Resistance training; Renal artery stenosis; renal remodeling; cardiac remodeling; rats.

### Introdução

Uma das principais causas da hipertensão secundária é a hipertensão renovascular (HR), que é causada pela estenose da artéria renal, devido à má formação congênita ou devido à obstrução provocada pela aterosclerose<sup>1-4</sup>. A oclusão da artéria renal provoca a isquemia do rim, desencadeando a liberação de renina e uma elevação da pressão arterial (PA) secundária<sup>1,2</sup>.

Dentre as principais consequências da HR estão as hipertrofias do rim contralateral e do coração, com o aumento da fibrose do tecido, que provoca a redução da função destes órgãos, aumentando o risco de morte<sup>3</sup>. Além disso, diversas evidências apontam que o exercício físico, principalmente em sua modalidade aeróbica, pode ser utilizado como estratégia não farmacológica para o tratamento da hipertensão<sup>5</sup> e que é capaz de reduzir a PA na HR experimental<sup>4,6-8</sup>.

Também já foi demonstrado que o treinamento de força (TF) é capaz de melhorar a função renal<sup>9</sup>, bem como a função cardíaca<sup>10,11</sup>. Isto, através do aumento da atividade e da expressão das enzimas óxido nítrico sintases<sup>12,13</sup>, resultando na melhora do tônus vascular<sup>12,13</sup> e a redução da PA em animais<sup>10</sup>. Assim como em humanos, como foi evidenciado em recente metanálise<sup>14</sup>.

Além disso, já foi demonstrado que o TF regula o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)<sup>15,16</sup>, podendo, assim, contrabalancear os efeitos da HR. Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do TF sobre as hipertrofias renal e cardíaca induzidas pela HR.

### Método

#### Amostra

Foram utilizados 18 ratos Wistar, com idade entre 10 a 12 semanas ( $293.0 \pm 0.8$  g), mantidos sob condições controladas de temperatura ( $23 \pm 1^\circ\text{C}$ ) e ciclo claro-escuro de 12 horas, tendo livre acesso à alimentação (Labina, Purina<sup>®</sup>) e água filtrada.

O protocolo experimental do presente trabalho foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal (CEPA: #54/2015) da Universidade Federal de Sergipe, estando em conformidade com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

#### Delineamento experimental

##### Grupos experimentais

Os animais foram divididos, de forma aleatória, nos três grupos experimentais: *Sham* (controle negativo,  $n=6$ ;  $291.0 \pm 2.3$  g), hipertenso (2K1C, controle positivo,  $n=6$ ;  $295.0 \pm 2.8$  g) e hipertenso treinado (2K1C-TR,  $n=6$ ;  $292.0 \pm 2.1$  g).

##### Indução da HR

A hipertensão foi induzida pelo método desenvolvido por Goldblatt et al.<sup>2</sup>, seguindo as adaptações propostas por Cangiano

et al.<sup>1</sup>. De forma resumida, com os animais sob anestesia (cetamina 90 mg/kg e xilazina 10 mg/kg, intraperitoneal), foi feita uma incisão no flanco esquerdo do dorso dos animais para exteriorização do rim esquerdo e foi feita uma ligadura da artéria renal com uma linha cirúrgica de algodão estéril 4.0. Os animais do grupo *Sham* foram submetidos à cirurgia apenas para exteriorização do rim esquerdo para mimetizar o estresse gerado pela cirurgia nos animais dos grupos 2K1C.

##### Protocolo de TF

Três semanas após a realização da cirurgia de indução à hipertensão, os animais dos grupos 2K1C passaram por período de adaptação ao aparelho de agachamento<sup>17</sup>, por cinco dias consecutivos, 10 minutos em cada dia, sem estímulo elétrico e sem carga durante este período. No dia seguinte ao último dia de adaptação, e a cada duas semanas, foi realizado o teste de uma repetição máxima (1RM), com estimulação elétrica (10-15 v, 0.3s de duração, 3s de intervalo) na cauda, nos animais dos grupos 2K1C com o intuito de determinar as alterações na força dos animais e a carga utilizada nas sessões de treinamento do grupo 2K1C-TR, enquanto que no 2K1C os animais receberam apenas a estimulação elétrica sem utilização de sobrecarga.

O período de treinamento teve duração de 12 semanas e foi iniciado 48 horas após o teste de 1RM. Cada sessão de TF foi feita com sobrecarga de 70% de 1RM com quatro séries de 12 repetições e intervalos de 90 segundos entre as séries.

##### Medição das variáveis hemodinâmicas

A PA e a frequência cardíaca (FC) dos animais foram medidas ao término do período experimental, 72 horas após a última sessão de treino, através da inserção de um transdutor de pressão (Edwards Lifescience, CA, EUA) na artéria femoral e acoplado a um pré-amplificador (Model BD-01, BioData, PB, Brasil).

Os sinais de PA pulsátil foram registrados por 30 minutos com os animais acordados (Advanced Codas, Dataq Instruments, OH, EUA), permitindo a análise de pulsos de pressão, batimento a batimento, para identificação da PA média (PAM). Os valores de FC foram derivados dos sinais pulsáteis da PA. Após o registro da PAM e FC os animais foram eutanasiados por decapitação, sendo o coração e rim cuidadosamente removidos para as devidas análises de hipertrofias renal e cardíaca.

##### Avaliação das hipertrofias renal e cardíaca

A análise dos índices de hipertrofia renal, bem como de hipertrofia cardíaca, foi feita através da medida da massa do rim direito e do coração, respectivamente, em miligramas. Também foi feita a avaliação dos índices de hipertrofia através da razão entre massa absoluta do rim direito e do coração, e a massa corporal, em gramas, e comprimento da tibia dos animais, em milímetros<sup>18</sup>.

##### Análise estatística

Os resultados estão expressos em média  $\pm$  erro padrão da média (EPM). As análises estatísticas foram realizadas com o GraphPadPrism 6.1 através da análise de variância (ANOVA) de

uma via seguido do pós-teste de Bonferroni. Valores de p menores do que 0.05 foram considerados como estatisticamente significativos.

## Resultados

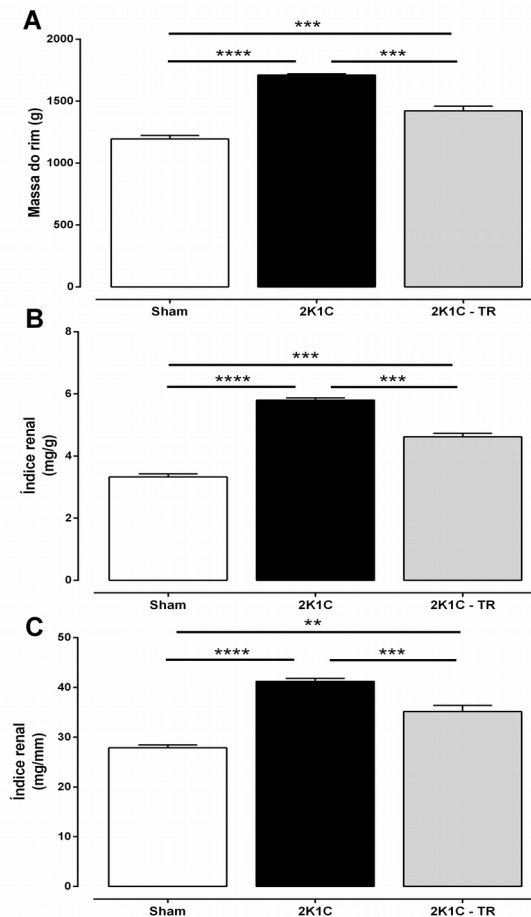
A indução da HR causou aumento da FC nos animais do grupo 2K1C ( $p=0.0007$ ) comparado ao grupo *Sham* (Tabela 1). Por outro lado, o grupo 2K1C-TR apresentou média da FC semelhante ao grupo *Sham* ( $p>0.05$ ) e menor em relação ao grupo 2K1C ( $p=0.0025$ ). A PAM dos animais 2K1C também aumentou comparado ao grupo *Sham* ( $p<0.0001$ ) e o grupo 2K1C-TR apresentou menores valores de PAM comparado ao 2K1C ( $p=0.01$ ), apesar de ainda ser maior do que a média do grupo *Sham* ( $p=0.02$ ).

**Tabela 1.** Efeitos do treinamento de força nas variáveis hemodinâmicas na hipertensão renovascular.

Variáveis hemodinâmicas	Sham	2K1C	2K1C-TR
FC (bpm)	337.5 ± 4.5	384.5 ± 9.0***	338.0 ± 4.0##
PAM (mmHg)	113.6 ± 2.0	164.6 ± 5.3***	138.3 ± 7.6*#

Os dados são apresentados como médias ± erro padrão da média. ANOVA de uma via seguido pelo pós teste de Bonferroni. # $p<0.05$ , ## $p<0.001$  em relação ao grupo *Sham*; \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$  em relação ao grupo 2K1C. *Sham*: controle; 2K1C: Hipertenso; 2K1C-TR: Hipertenso treinado; FC: Frequência cardíaca; PAM: Pressão arterial média; bpm: batimentos por minuto.

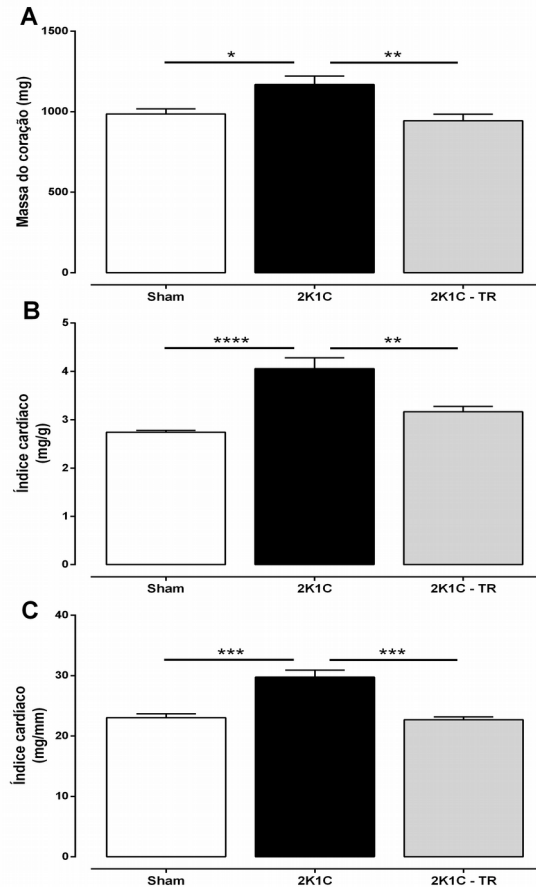
Após a indução à HR houve aumento na massa absoluta do rim direito nos animais do grupo 2K1C (43%;  $1710 \pm 10.8$  mg;  $p<0.0001$ ; figura 1A) comparado aos animais do grupo *Sham* ( $1194 \pm 28$  mg), assim como ocorreu nos animais 2K1C-TR (19%;  $1421 \pm 38$  mg;  $p=0.0004$ ) também comparado ao grupo *Sham*. Enquanto que os animais 2K1C-TR apresentaram menor massa absoluta renal comparado ao 2K1C (-16%,  $p=0.0001$ ).



**Figura 1.** Efeito do treinamento de força na hipertrofia renal decorrente da hipertensão renovascular. 2K1C: Hipertenso; 2K1C-TR: Hipertenso treinado. \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ , \*\*\*\* $p<0.0001$ .

Foi encontrado maior índice de hipertrofia do rim direito normalizado pela massa corporal nos animais dos grupos 2K1C ( $5.8 \pm 0.08$  mg/g;  $p<0.0001$ ; figura 1B) e 2K1C-TR ( $4.60 \pm 0.11$  mg/g;  $p<0.0001$ ) em comparação aos animais do grupo *Sham* ( $3.3 \pm 0.1$  mg/g), já os animais que foram treinados apresentaram menor índice de hipertrofia renal em relação ao 2K1C ( $p=0.0001$ ).

E também ocorreu maior índice de hipertrofia do rim direito normalizado pelo comprimento da tibia nos animais do grupo 2K1C ( $41.20 \pm 0.59$  mg/mm;  $p<0.0001$ ; figura 1C) quando comparado aos animais do grupo *Sham* ( $27.80 \pm 0.58$  mg/mm), porém os animais 2K1C-TR apresentaram menor índice de hipertrofia renal ( $35.10 \pm 1.22$  mg/mm;  $p=0.004$ ), comparado aos animais do grupo 2K1C. Apesar do índice de hipertrofia renal do grupo 2K1C-TR ser maior do que o grupo *Sham* ( $p=0.0002$ ).



**Figura 2.** Efeito do treinamento de força na hipertrofia cardíaca decorrente da hipertensão renovascular. 2K1C: Hipertenso; 2K1C-TR: Hipertenso treinado. \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ .

Além das alterações no rim direito, foi possível observar que a HR provocou um aumento da massa absoluta do coração (19%;  $1169 \pm 51$  mg vs *Sham*:  $986 \pm 31$  mg;  $p=0.02$ ; painel A), enquanto que os animais treinados apresentaram valores menores em relação aos animais do grupo 2K1C (-19%;  $943 \pm 40$  mg vs 2K1C;  $p=0.006$ ) e similares aos valores do grupo *Sham*.

Foi encontrado no grupo 2K1C maior índice de hipertrofia cardíaca normalizado pela massa corporal ( $4.0 \pm 0.22$  mg/g vs *Sham*:  $2.7 \pm 0.04$  mg/g;  $p<0.0001$ ; figura 2B). Já os animais do grupo 2K1C-TR ( $3.10 \pm 0.11$  mg/g;  $p=0.001$ ) apresentaram valores menores no índice de hipertrofia cardíaca comparado ao grupo 2K1C.

Assim como foi encontrado quando o índice de hipertrofia cardíaca foi normalizado pelo comprimento da tibia, em que o grupo 2K1C teve maior índice de hipertrofia cardíaca (2K1C:  $29.72 \pm 1.18$  mg/mm vs *Sham*:  $23.02 \pm 0.66$  mg/mm;  $p=0.0002$ ; figura

2C) e com o TF foi encontrado menor índice de hipertrofia cardíaca (2K1C-TR:  $22.69 \pm 0.47$  mg/mm vs 2K1C;  $p=0.0004$ ).

## Discussão

Os resultados mostram que o treinamento de força diminuiu a PA, a FC e as hipertrofias renal e cardíaca nos animais com hipertensão renovascular. Desta forma, impedindo o remodelamento do rim contralateral, bem como do coração.

A cirurgia para indução da HR nos animais, que é feita através da redução do diâmetro da artéria renal, com o intuito de mimetizar a estenose da artéria renal vista em humanos, promove alterações sistêmicas, principalmente através do aumento da liberação de renina pelo rim que teve a redução no fluxo sanguíneo arterial<sup>1,2</sup>. Isto altera a dinâmica fisiológica do SRAA, promovendo a constrição das artérias, desencadeando o aumento da PA e da FC que são mantidos por longos períodos<sup>1,2,19</sup>, como também pôde ser visto no presente estudo, em que altos valores de PA foram encontrados 16 semanas após a cirurgia nos animais 2K1C.

Estas alterações nas variáveis hemodinâmicas desencadeadas pela estenose da artéria renal, foram atenuadas nos animais do grupo 2K1C ao realizar o TF de intensidade moderada por 12 semanas, reduzindo a PAM e a FC. Outros trabalhos que utilizaram o mesmo modelo de TF<sup>17</sup> encontraram alterações na PA e FC similares às vistas no presente estudo. Araujo et al.<sup>20</sup> mostraram que o TF de baixa intensidade, com 50% de 1RM e três séries de dez repetições, com frequência de três treinos semanais e duração de quatro semanas, também foi capaz de impedir o aumento da PA. Já no estudo de Barauna et al.<sup>10</sup>, que, assim como o presente trabalho, utilizou 70% de 1RM, quatro séries de 12 repetições, intervalos de 90 segundos, com cinco sessões de treino por semana e duração de quatro semanas, também verificou que o TF reduziu a PA e FC, porém em animais normotensos.

Estes dados da literatura, em conjunto com os apresentados neste trabalho, confirmam o potencial uso desta modalidade de treinamento no tratamento não farmacológico da hipertensão. O que é confirmado em meta-análise publicada recentemente por MacDonald et al.<sup>14</sup>, a qual confirma que o TF apresenta reduções da PA similares às promovidas pelo treinamento aeróbico.

Também foi possível verificar que a HR desencadeou alterações morfológicas no rim contralateral à cirurgia e no coração, com o desenvolvimento da hipertrofia destes órgãos. Efeito similar a este foi observado em outros trabalhos que também encontraram aumento da massa destes órgãos após cinco semanas<sup>21</sup> e 10 semanas<sup>4,22</sup>.

Como mencionado anteriormente, na HR há aumento na liberação e na atividade da renina plasmática<sup>1,22</sup>. Esta enzima é responsável pela conversão do angiotensinogênio em angiotensina I no fígado, que é convertida pela enzima conversora de angiotensina (ECA) em angiotensina II (Ang-II), que tem efeitos sistêmicos. A Ang-II provoca o aumento da resistência vascular periférica e, conseqüentemente, aumenta a PA, podendo, também, promover as hipertrofias renal e cardíaca<sup>23</sup>. Além disso, a Ang-II provoca o aumento de espécies reativas de oxigênio, que geram danos ao tecido, desencadeando o aumento da deposição de colágeno<sup>4,24</sup>, fibrose do tecido<sup>8,24</sup> e conseqüente redução da capacidade contrátil do coração<sup>7</sup>, bem como a redução da função renal<sup>23</sup>.

O TF tem a capacidade de regular positivamente o SRAA<sup>15,16</sup>, reduzindo a Ang-II circulante<sup>16</sup> e aumentando a angiotensina I<sup>15</sup>. Estes fatos sugerem que o TF pode evitar o desenvolvimento das hipertrofias renal e cardíaca, assim como foi confirmado pelo presente estudo.

Apesar dos relevantes achados apresentados neste trabalho, é importante ressaltar que estes resultados foram obtidos utilizando-se animais de laboratório, sendo necessários estudos translacionais para que, assim, estas descobertas possam ser relatadas para humanos. Além disso, neste trabalho não foram

investigados os mecanismos envolvidos nestas alterações. Esta é uma outra limitação deste estudo, porém tais mecanismos serão em breve investigados em nosso laboratório.

É possível concluir que o treinamento de força tem efeitos benéficos na hipertensão renovascular em animais, sendo capaz de reduzir a pressão arterial e a frequência cardíaca, além de atenuar o desenvolvimento das hipertrofias renal e cardíaca em ratos com hipertensão renovascular.

**Autoria.** Todos os autores contribuíram intelectualmente no desenvolvimento do trabalho, assumiram a responsabilidade do conteúdo e, da mesma forma, concordam com a versão final do artigo. **Conflito de interesses.** Os autores declaram não haver conflito de interesses. **Origem e revisão.** Não foi encomendada, a revisão foi externa e por pares. **Responsabilidades Éticas. Proteção de pessoas e animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os padrões éticos da Associação Médica Mundial e da Declaração de Helsinque. **Confidencialidade:** Os autores declaram que seguiram os protocolos estabelecidos por seus respectivos centros para acessar os dados das histórias clínicas, a fim de realizar este tipo de publicação e realizar uma investigação / divulgação para a comunidade. **Privacidade:** Os autores declaram que nenhum dado que identifique o paciente aparece neste artigo.

## Referências

- Cangiano JL, Rodriguez-Sargent C, Martinez-Maldonado M. Effects of antihypertensive treatment on systolic blood pressure and renin in experimental hypertension in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1979;208(2):310-3.
- Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on Experimental Hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med.* 1934;59(3):347-79.
- Kalra PA, Guo H, Kausz AT, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int.* 2005;68(1):293-301.
- Maia RC, Sousa LE, Santos RA, Silva ME, Lima WG, Campagnole-Santos MJ, et al. Time-course effects of aerobic exercise training on cardiovascular and renal parameters in 2K1C renovascular hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res.* 2015;48(11):1010-22.
- Aramendi JF, Empanaza JI. Resumen de las evidencias científicas de la eficacia del ejercicio físico en las enfermedades cardiovasculares. *Rev Andal Med Deporte.* 2015;8(3):115-29.
- Boissiere J, Eder V, Machet MC, Courteix D, Bonnet P. Moderate exercise training does not worsen left ventricle remodeling and function in untreated severe hypertensive rats. *J Appl Physiol* (1985). 2008;104(2):321-7.
- Locatelli J, Monteiro de Assis LV, Morais Araujo C, Carvalho Alzamora A, Wanderson Geraldo de Lima, Campagnole-Santos MJ, et al. Swimming training promotes cardiac remodeling and alters the expression of mRNA and protein levels involved in calcium handling in hypertensive rats. *Life Sci.* 2014;117(2):67-74.
- Shah A, Oh YB, Lee SH, Lim JM, Kim SH. Angiotensin-(1-7) attenuates hypertension in exercise-trained renal hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;302(11):H2372-80.
- Castaneda C, Gordon PL, Uhlin KL, Levey AS, Kehayias JJ, Dwyer JT, et al. Resistance training to counteract the catabolism of a low-protein diet in patients with chronic renal insufficiency. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001;135(11):965-76.
- Barauna VG, Batista ML Jr, Costa Rosa LF, Casarini DE, Krieger JE, Oliveira EM. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005;32(4):249-54.
- de Cássia Cypriano Ervati Pinter R, Padilha AS, de Oliveira EM, Vassallo DV, de Fúcio Lizardo JH. Cardiovascular adaptive responses in rats submitted to moderate resistance training. *Eur J Appl Physiol.* 2008;103(5):605-13.
- Kuru O, Sentürk UK, Koçer G, Özdem S, Başkurt OK, Cetin A, et al. Effect of exercise training on resistance arteries in rats with chronic NOS inhibition. *J Appl Physiol* (1985). 2009;107(3):896-902.
- Harris MB, Slack KN, Prestosa DT, Hryvniak DJ. Resistance training improves femoral artery endothelial dysfunction in aged rats. *Eur J Appl Physiol.* 2010;108(3):533-40.
- MacDonald HV, Johnson BT, Huedo-Medina TB, Livingston J, Forsyth KC, Kraemer WJ, et al. Dynamic Resistance Training as Stand-Alone

- Antihypertensive Lifestyle Therapy: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(10):e003231.
15. Barauna VG, Magalhaes FC, Krieger JE, Oliveira EM. AT1 receptor participates in the cardiac hypertrophy induced by resistance training in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;295(2):R381-7.
  16. Pereira MG, Ferreira JC, Bueno CR Jr, Mattos KC, Rosa KT, Irigoyen MC, et al. Exercise training reduces cardiac angiotensin II levels and prevents cardiac dysfunction in a genetic model of sympathetic hyperactivity-induced heart failure in mice. *Eur J Appl Physiol.* 2009;105(6):843-50.
  17. 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.
  18. Francis J, Weiss RM, Wei SG, Johnson AK, Felder RB. Progression of heart failure after myocardial infarction in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;281(5):R1734-45.
  19. Lincevicius GS, Shimoura CG, Nishi EE, Perry JC, Casarini DE, Gomes GN, et al. Aldosterone contributes to sympathoexcitation in renovascular hypertension. *Am J Hypertens.* 2015;28(9):1083-90.
  20. 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.
  21. Soares ER, Lima WG, Machado RP, Carneiro CM, Silva ME, Rodrigues MC, et al. Cardiac and renal effects induced by different exercise workloads in renovascular hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44(6):573-82.
  22. Reinhold SW, Uihlein DC, Böger CA, Kloiber S, Frölich K, Bergler T, et al. Renin, endothelial NO synthase and endothelin gene expression in the 2kidney-1clip Goldblatt model of long-term renovascular hypertension. *Eur J Med Res.* 2009;14:520-5.
  23. Joly E, Nonclercq D, Caron N, Mertens J, Flamion B, Toubreau G, et al. Differential regulation of angiotensin II receptors during renal injury and compensatory hypertrophy in the rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005;32(4):241-8.
  24. Worou ME, Belmokhtar K, Bonnet P, Voure'h P, Machet MC, Khamis G, et al. Hemin decreases cardiac oxidative stress and fibrosis in a rat model of systemic hypertension via PI3K/Akt signalling. *Cardiovasc Res.* 2011;91(2):320-9.