

## Treinamento de Força em Ratos Espontaneamente Hipertensos com Hipertensão Arterial Grave

*Resistance Training in Spontaneously Hypertensive Rats with Severe Hypertension*

Rodrigo Vanerson Passos Neves<sup>1,2</sup>, Michel Kendy Souza<sup>1,3</sup>, Clévia Santos Passos<sup>4</sup>, Reury Frank Pereira Bacurau<sup>5</sup>, Herbert Gustavo Simoes<sup>1</sup>, Jonato Prestes<sup>1</sup>, Mirian Aparecida Boim<sup>4</sup>, Niels Olsen Saraiva Câmara<sup>3,6</sup>, Maria do Carmo Pinho Franco<sup>2,7</sup>, Milton Rocha Moraes<sup>1,3</sup>

Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Universidade Católica de Brasília<sup>1</sup>, Brasília, DF; Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Universidade Federal de São Paulo<sup>2</sup>, São Paulo, SP; Laboratório de Imunologia Clínica e Experimental, Divisão de Nefrologia, Universidade Federal de São Paulo<sup>3</sup>, São Paulo, SP; Divisão de Nefrologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo<sup>4</sup>, São Paulo, SP; Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo<sup>5</sup>, São Paulo, SP; Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo<sup>6</sup>, São Paulo, SP; Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de São Paulo<sup>7</sup>, São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamentos:** O treinamento de força (TF) tem sido recomendado como tratamento não farmacológico para hipertensão arterial moderada. Apesar do papel importante que a intensidade do exercício desempenha sobre a prescrição do treinamento, ainda não há nenhum dado avaliando os efeitos da intensidade do TF sobre a hipertensão arterial grave (HAG).

**Objetivo:** Este estudo analisou os efeitos de dois protocolos do TF (subida em escada vertical), realizados com diferentes sobrecargas do peso máximo carregado (PMC), sobre a pressão arterial (PA) e a força muscular de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) com HAG.

**Métodos:** Quinze SHR machos ( $206 \pm 10$  mmHg de PA sistólica (PAS)) e cinco ratos Wistar Kyoto (WKY;  $119 \pm 10$  mmHg de PAS) foram divididos em 4 grupos: sedentários: (SED-WKY) e SHR (SED-SHR); treinados: TF1-SHR conforme o peso corporal (~40% do PMC); e TF2-SHR conforme o teste de PMC (~70% do PMC). Foram coletadas medidas de PAS e a frequência cardíaca (FC) semanalmente usando o método de pressão arterial caudal. A progressão da força muscular foi determinada a cada 15 dias. O TF consistiu de 3 sessões semanais em dias não consecutivos durante 12 semanas.

**Resultados:** Os dois protocolos de TF preveniram o aumento da PAS (respectivamente, delta - 5 e -7 mmHg;  $p > 0,05$ ), enquanto que a PAS do grupo SED-SHR aumentou em 19 mmHg ( $p < 0,05$ ). Houve queda na FC apenas para o grupo TF1 ( $p < 0,05$ ). Foi observado um aumento mas significativo de força no grupo do protocolo TF2 (140%;  $p < 0,05$ ) em comparação com o TF1 (11%;  $p > 0,05$ ).

**Conclusões:** Nossos dados indicam que ambos os protocolos de TF foram efetivos na prevenção da elevação crônica da PAS na HAG. Além disso, sobrecargas maiores de TF induziram a um maior aumento de força muscular. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(3):201-209)

**Palavras-chave:** Pressão Arterial; Força Muscular; Treinamento Resistido; Modelo Animal.

### Abstract

**Background:** Resistance training (RT) has been recommended as a non-pharmacological treatment for moderate hypertension. In spite of the important role of exercise intensity on training prescription, there is still no data regarding the effects of RT intensity on the severe hypertension (SH).

**Objective:** This study examined the effects of two RT protocols (vertical ladder climbing), performed at different overloads of maximal weight carried (MWC), on blood pressure (BP) and muscle strength of spontaneously hypertensive rats (SHR) with SH.

**Methods:** Fifteen male SHR [ $206 \pm 10$  mmHg of SBP] and five Wistar Kyoto rats (WKY;  $119 \pm 10$  mmHg of SBP) were divided into 4 groups: sedentary (SED-WKY) and SHR (SED-SHR); RT1-SHR training relative to body weight (~40% of MWC); and RT2-SHR training relative to MWC test (~70% of MWC). Systolic BP (SBP) and heart rate (HR) were measured weekly using the tail-cuff method. The progression of muscle strength was determined once every fifteen days. The RT consisted of 3 weekly sessions on non-consecutive days for 12-weeks.

**Results:** Both RT protocols prevented the increase in SBP (delta - 5 and -7 mmHg, respectively;  $p > 0.05$ ), whereas SBP of the SED-SHR group increased by 19 mmHg ( $p < 0.05$ ). There was a decrease in HR only for the RT1 group ( $p < 0.05$ ). There was a higher increase in strength in the RT2 protocol (140%;  $p < 0.05$ ) group as compared with RT1 (11%;  $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** Our data indicated that both RT protocols were effective in preventing chronic elevation of SBP in SH. Additionally, a higher RT overload induced a greater increase in muscle strength. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(3):201-209)

**Keywords:** Blood Pressure; Muscular Strength; Resistance Exercise; Animal Model.

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

**Correspondência:** Milton Rocha Moraes •

Universidade Católica de Brasília. Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Educação Física. QS 07, Lote 01 – EPCT - Campus I, Bloco G, Sala G 119, Águas Claras. CEP 71966-700, Brasília, DF – Brasil.

E-mail: milton.moraes@ucb.br

Artigo recebido em 05/09/15; recebido em 12/11/15; aceito em 13/11/15.

DOI: 10.5935/abc.20160019

## Introdução

A hipertensão é bem conhecida como uma das principais doenças crônicas que afetam a sociedade moderna,<sup>1</sup> sendo altamente prevalente no mundo todo e considerada um fator de risco importante para o aumento de mortalidade.<sup>2</sup> O aumento progressivo na PA pode resultar em hipertensão arterial grave (HAG), com a PA sistólica (PAS) atingindo valores acima de 180 mmHg, levando a uma subsequente lesão de órgãos-alvo, intensa rigidez arterial e hipertrofia do ventrículo esquerdo.<sup>1,3</sup> Entre os métodos de tratamento, o exercício físico é considerado um interessante adjuvante não-farmacológico no tratamento convencional, devido a sua eficácia e baixo custo, com efeitos colaterais mínimos, se prescrito adequadamente.<sup>4</sup>

Os efeitos anti-hipertensivos do treinamento de força (TF) em indivíduos com hipertensão são menos estudados, tendo a maioria dos estudos realizados em indivíduos hipertensos medicados.<sup>5</sup> Ainda assim, nossos estudos mostraram os efeitos benéficos do TF sobre a força muscular, composição corporal e pressão arterial (PA) em pacientes com hipertensão estágio 1 não medicados.<sup>6,7</sup> Outros estudos com TF evidenciaram reduções nos fatores de risco cardiovasculares,<sup>8</sup> incluindo menor sobrecarga cardiovascular durante as atividades físicas.<sup>9</sup> Por sua vez, a força muscular também está diretamente associada a menor mortalidade em pacientes hipertensos.<sup>10</sup>

Vale notar que um pequeno número de estudos investigou os efeitos da intensidade de exercícios aeróbicos (EA) em indivíduos com HAG e alto risco de mortalidade.<sup>11,12</sup> Demonstramos que a intensidade do EA influencia tanto a liberação de óxido nítrico quanto a redução da PA após o exercício em mulheres hipertensas.<sup>13</sup> No entanto, o efeito da intensidade do TF tem sido menos estudado.<sup>5</sup> Embora o TF em intensidades mais altas leve a maiores adaptações neuromusculares como aumento da força e de hipertrofia muscular,<sup>5,6</sup> que são importantes para a saúde e a qualidade de vida,<sup>10</sup> a literatura carece de informações relativas ao papel da intensidade do TF no controle da PA.

Além disso, não há consenso sobre a dose-resposta da intensidade do TF sobre a PA de humanos com HAG.<sup>4,5</sup> Assim, o tipo de exercício de força e a intensidade a ser tolerada por pacientes hipertensos que permitam otimizar os benefícios hemodinâmicos, enquanto previnam lesões musculoesqueléticas e complicações cardíacas agudas, ainda precisam ser determinados.<sup>6,7,14</sup> Mesmo assim, não há estudos investigando os efeitos de diferentes intensidades do TF sobre o controle da PA em indivíduos com HAG.<sup>5</sup>

Os ratos espontaneamente hipertensos (SHR-spontaneously hypertensive rats), um modelo animal poligênico para hipertensão essencial,<sup>3</sup> têm sido amplamente utilizados na investigação dos efeitos do EA sobre o controle da PA,<sup>15-18</sup> sendo normotensos ao nascimento e tornando-se hipertensos ao longo da vida, assim como alguns humanos. Não tratados, esses animais evoluem para HAG.<sup>3</sup> No entanto, os estudos relativos ao exercício de força em SHR foram realizados apenas em intervenções agudas.<sup>19,20</sup>

Assim, o presente estudo foi desenhado para investigar os efeitos de dois protocolos de TF, sendo um prescrito conforme o peso corporal (PC),<sup>21</sup> e o outro, baseado no

teste do peso máximo carregado (PMC)<sup>22</sup> realizado em diferentes intensidades, sobre a PA e força muscular de ratos hipertensos com HAG. Nossa hipótese é de que um TF de maior intensidade pode ser seguro e mais efetivo na redução da PA e no aumento da força muscular em animais com HAG.

## Métodos

### Animais

Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê Institucional de Ética no Uso Animal da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP (CEUA: 922985/2014).

Foram utilizados cinco ratos Wistar-Kyoto (WKY) e 15 ratos (SHR) com 17 semanas de idade, do CEDEME/UNIFESP. Os animais foram abrigados em gaiolas coletivas (5 animais / gaiola), foram mantidos em um ciclo claro-escuro de 12-12 horas a  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  com umidade relativa de  $55 \pm 10\%$ , alimentados com ração padrão (Nuvital® CR1, São Paulo, Brasil) e receberam água à vontade. Os valores de PA dos grupos SHR começam a subir após a quarta semana de vida, e a partir da quinta à sétima semana, está instalada a hipertensão. A partir deste período, se não tratados, esses animais evoluem com HAG – PAS  $\geq 180$  mmHg, de acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.<sup>23</sup> Isso reflete que, após 12 semanas de treinamento (excluindo-se as 2 semanas de adaptação ao treino), a idade dos animais estudados foi de 31 semanas ao final da intervenção.

### Grupos Experimentais

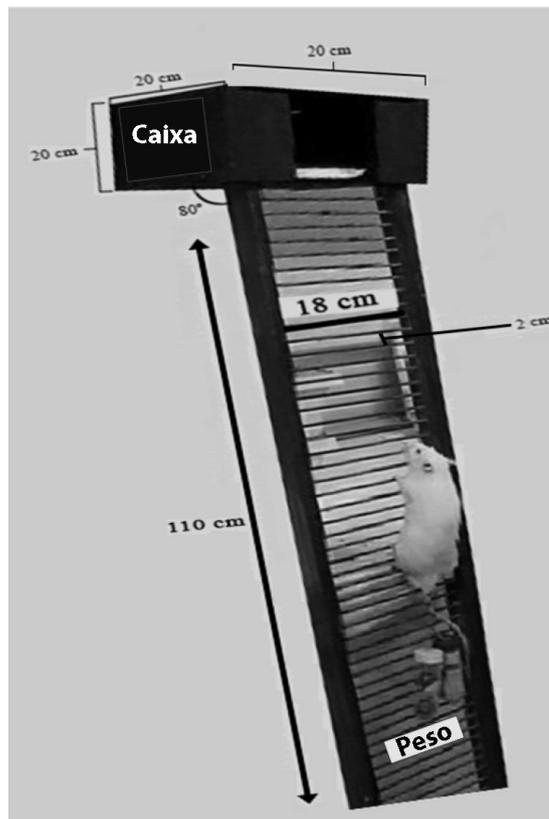
Os animais foram divididos em 4 grupos: ratos WKY sedentários (SED-WKY), SHR sedentários (SED-SHR), SHR TF conforme PC (TF1), e SHR TF baseado no PMC (TF2). Os animais nos grupos treinados completaram 3 sessões semanais de TF por 12 semanas entre 18:00 e 20:00 horas. Os grupos SED foram mantidos, por 10 minutos, em uma caixa com as mesmas dimensões do equipamento de treino para simular o estresse da manipulação e as condições ambientais experimentadas pelos grupos treinados.

### Familiarização com a Escada Vertical

Inicialmente, todos os ratos foram adaptados ao protocolo do TF subindo uma escada vertical (110 cm de altura • 18 cm de largura, grade de 2 cm,  $80^\circ$  de inclinação) (Figura 1). Uma câmara de alojamento (C • L • A = 20 • 20 • 20 cm) ficava localizada no topo da escada e servia de abrigo durante o período de descanso. A familiarização consistia em subir a escada com um equipamento de carga sem peso durante 2 semanas consecutivas, 3 vezes por semana em dias alternados, num total de 6 sessões de adaptação, como descrito anteriormente.<sup>22</sup>

### Medida da Pressão Arterial

A PA sistólica (PAS) foi medida utilizando-se o método de pressão arterial caudal com os ratos conscientes, através do sistema PowerLab (ADInstruments, Inc, Sidnei, Austrália). O método de pressão arterial caudal (Figura 2) é uma abordagem sensível e precisa para a medida não-invasiva



**Figura 1** – Equipamento usado para a realização do treinamento de força em ratos, adaptado de Cassilhas et al., 2012. Escada com 110 cm de altura, 18 cm de largura, 2 cm entre os degraus e 80° de inclinação. A caixa (C × L × A = 20 × 20 × 20 cm) localizada ao centro no topo da escada serviu de abrigo durante o período de descanso para os ratos submetidos aos exercícios.

da PA em SHR conscientes.<sup>24</sup> A PAS foi medida uma vez por semana no mesmo horário do dia (entre 18:00 e 20:00 horas) de forma a permitir que os animais se familiarizassem com o procedimento.<sup>25</sup> O duplo produto (DP) foi calculado como sendo o produto da FC pela PAS. As medidas de PAS, FC (frequência cardíaca), e PC foram tomadas semanalmente pelo mesmo avaliador.

#### Teste de Peso Máximo Carregado (PMC)

Dois dias após o procedimento de familiarização, determinou-se o PMC para todos os animais dos grupos de treinamento. Para a subida inicial, o peso carregado foi de 75% do PC do animal. Em seguida, era adicionada uma carga de 30 g, até atingir a carga máxima, quando o rato não conseguisse mais subir toda a extensão da escada entre 4-9 tentativas. A falha era definida quando o animal não conseguisse continuar a subir a escada após 3 estímulos consecutivos na cauda (com o uso de pinças), com um período de descanso de 60s entre cada subida. A carga mais pesada que o animal conseguisse carregar por toda a extensão da escada era considerada o PMC para aquela sessão de teste. Depois, a próxima sessão de teste consistia em subir a escada com 50%, 75%, 90% e 100% do PMC, com intervalo de

descanso de 60 segundos entre cada subida. Para as subidas de escada subsequentes, foi acrescentada uma carga de 30 g até se determinar um novo PMC; o período de recuperação entre cada subida era de 120 s.<sup>22</sup> Este procedimento foi aplicado na primeira semana e repetido a cada 15 dias durante as 12 semanas nos dois grupos (TF1 e TF2) a fim de determinar as adaptações da força muscular ao longo do tempo e a prescrição da intensidade de treinamento do grupo TF2.

#### Protocolos de Treinamento de Força

Após o teste do PMC, os 2 grupos de TF (TF1 e TF2) completaram 3 sessões/semana em dias não consecutivos, entre 18:00 e 20:00 horas, durante 12 semanas, num total de 36 sessões consistindo de 6-8 séries de subida com 10-12 repetições, 1' de pausa entre as séries e duração média de cada sessão de treino de ~10-12 minutos. Os ajustes de carga foram realizados a cada 15 dias, de acordo com o peso corporal do animal ou o teste do PMC. A intensidade relativa de cada protocolo de treinamento é apresentada na Tabela 1.

**Protocolo TF1:** Este protocolo utilizou o PC do animal para determinar a intensidade das sessões de TF. Foi empregada uma carga progressivamente mais pesada através de tubos

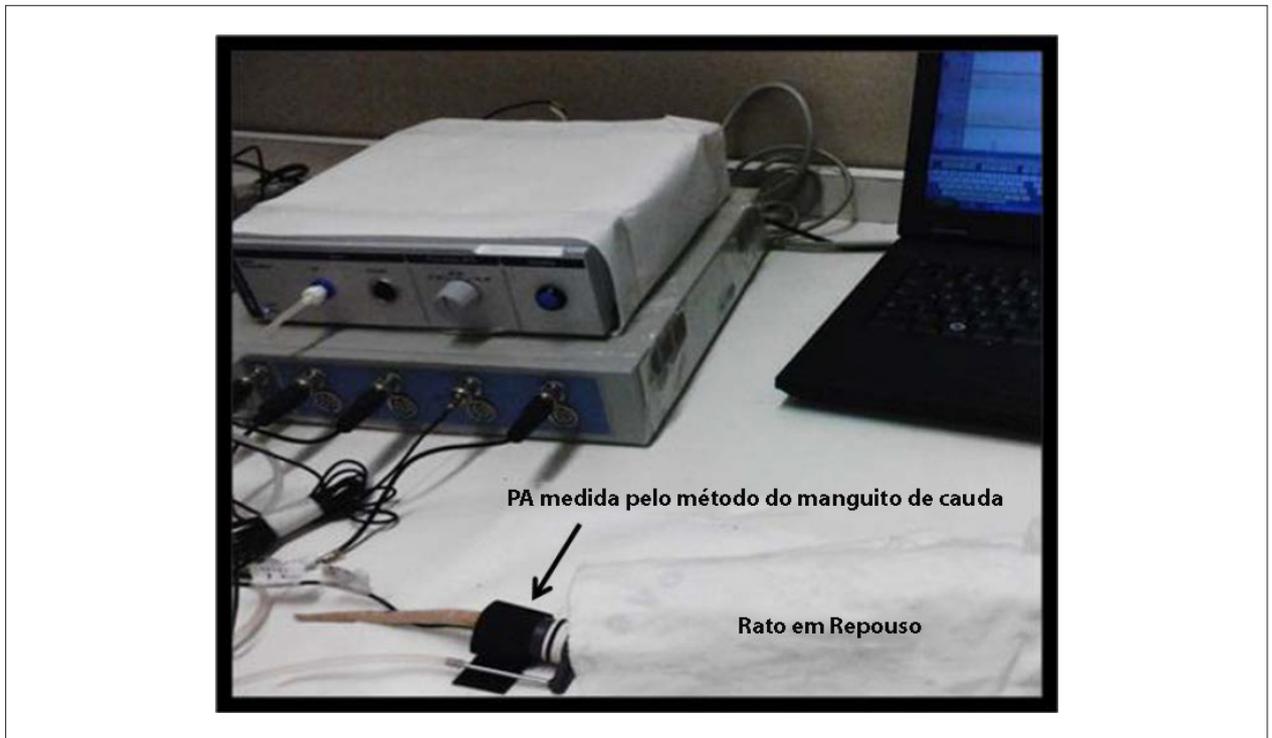


Figura 2 – Pressão arterial medida pelo método do manguito de cauda, em ratos conscientes.

Tabela 1 – Progressão da intensidade e volume de cargas de treino para os 2 protocolos do treinamento de força

Semana de treinamento	Subidas de escada	Conforme PMC		Conforme PC		TF1 Sobrecarga total levantada (g)	TF2 Sobrecarga total levantada (g)
		% de Carga TF1	% de Carga TF 2	% de Carga TF1	% de Carga TF2		
1 <sup>a</sup> .	1 a 3	20	30	30	51	2226 ± 100	2390 ± 94*
	4 a 6	33	50	50	84		
2 <sup>a</sup> – 3 <sup>a</sup> .	1 a 2	20	30	30	51	6014 ± 54	7745 ± 969*
	3 a 6	33	50	50	84		
	7	40	60	60	101		
4 <sup>a</sup> – 12 <sup>a</sup> .	1 a 2	20	30	30	51	37853 ± 88	74164 ± 1366*
	3 a 4	33	50	50	84		
	5 a 6	40	60	60	101		
	7 a 8	46	70	70	118		

Modificado de Cassilhas et al.<sup>21</sup>. PMC: peso máximo carregado; PC: peso corporal; Sobrecarga total = séries•repetições•peso. Todos os valores são apresentados como médias ± DP. \* p < 0,05 versus TF1.

cônicos de 50 mL com pesos em seu interior fixados à parte proximal da cauda do animal por meio de cabo *coastlock* e fita de borracha Scotch (Scotch 3 M, São Paulo, Brasil), como descrito por Cassilhas et al.<sup>21</sup> **Protocolo TF2:** Foi utilizado o teste do PMC do rato para calcular e prescrever a intensidade do TF; este protocolo foi adaptado de Hornberger e Farrar.<sup>22</sup>

#### Coleta de Tecidos

Quarenta e oito horas após a última sessão de treinamento, os ratos foram submetidos à eutanásia por decapitação. Os músculos gastrocnêmio e sóleo foram removidos e pesados imediatamente.<sup>22</sup> O gastrocnêmio foi escolhido devido a uma maior proporção de fibras musculares tipo II,

enquanto que o sóleo apresenta uma maior quantidade de fibras do tipo I. Além disso, quase todas as fibras desses músculos atravessam o centro do ventre muscular e estão distribuídas de tendão a tendão.<sup>8</sup>

### Análise Estatística

Todos os resultados estão apresentados como média ± desvio padrão da média (DP). Foi usada ANOVA de desenho misto (*Split plot* ANOVA) com post-hoc de Bonferroni para comparar PA, ganhos de força, soma de todos os pesos levantados e os valores do PC dos animais durante as sessões e entre elas. O nível de significância foi estabelecido como  $p < 0,05$ . A análise estatística foi realizada através do software GraphPad Prism 6.0 (Graphpad Software, Inc., CA, Estados Unidos).

## Resultados

### Peso Corporal e Muscular

A Tabela 2 mostra o peso corporal e o peso úmido do gastrocnêmio e sóleo. Os pesos corporais pré e pós-treinamento dentro de todos os grupos foram significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ). Não houve diferença significativa no peso dos músculos gastrocnêmio e sóleo ( $p > 0,05$ ). Portanto, não foi necessário normalizar a massa muscular para diferenças no peso corporal.

### Alterações Cardiovasculares

A reprodutibilidade das medidas de PAS foi avaliada pelo coeficiente de variação de Pearson dos dados de PA, que mostraram boa confiabilidade dos dados de PA ao longo do período experimental de 12 semanas, SED-WKY  $2 \pm 1\%$ , SED-SHR  $1 \pm 1\%$ , TF1-SHR  $3 \pm 1\%$  e TF2-SHR  $2 \pm 1\%$ . A Tabela 2 mostra os resultados de parâmetros cardiovasculares. Os valores iniciais de PAS dos grupos SHR ( $206 \pm 10$ ,  $199 \pm 6$ , e  $206 \pm 13$  mmHg, SED-SHR, TF1, e TF2 – respectivamente) foram mais altos em comparação aos do grupo SED-WKY ( $119 \pm 4$  mmHg -  $p < 0,05$ ). Após 12 semanas, a PAS do grupo SHR sedentários aumentou  $9\%$  ( $\Delta = 19$  mmHg,  $p < 0,05$ ) em

comparação aos valores iniciais, enquanto os grupos SHR TF1 e TF2 apresentaram uma redução de  $2,5\%$  ( $\Delta = -5$  mmHg;  $p > 0,05$ ) e  $3,4\%$  ( $\Delta = -7$  mmHg;  $p > 0,05$ ) na PA ao final do treinamento, respectivamente.

Houve uma redução da FC do grupo TF1 após o treinamento ( $482 \pm 15$  versus  $430 \pm 11$  bpm;  $p < 0,05$ ). Além disso, não houve diferença significativa na FC no grupo TF2 de maior intensidade ( $445 \pm 27$  versus  $407 \pm 50$ ;  $p > 0,05$ ). O DP inicial dos ratos hipertensos (SED-SHR, TF1 e TF2) avaliados durante o treinamento foi maior em comparação ao dos ratos normotensos (SED-WKY,  $p < 0,05$ ). O grupo TF1 apresentou queda no DP pré em relação ao pós-treino ( $959 \pm 41$  versus  $834 \pm 28$  (mmHg•bpm)/100;  $p < 0,05$ ), ao passo que não houve diferença significativa para o grupo TF2 quanto ao DP pré versus pós-treino ( $917 \pm 26$  versus  $810 \pm 101$  (mmHg•bpm)/100;  $p > 0,05$ ).

### Evolução da pressão arterial

Não houve diferença na PAS dentro dos grupos (pré-treinamento versus pós;  $p > 0,05$ ; Figura 3), exceto no grupo SED-SHR ( $p < 0,05$ ). A PAS no grupo SED-SHR aumentou na 8ª semana do protocolo em comparação aos grupos treinados; esta resposta permaneceu até o final do estudo ( $p < 0,05$ ).

### Força Muscular

O grupo SHR TF2 apresentou aumento progressivo da força muscular em comparação à primeira semana ( $p < 0,05$ ), enquanto a força muscular do grupo TF1 não aumentou durante a intervenção ( $p > 0,05$ ). Considerando-se os 2 protocolos de treinamento, o grupo TF2 apresentou um ganho de força muscular de  $140 \pm 16,6\%$ , enquanto o grupo SHR TF1 teve um aumento de força de  $11 \pm 4,8\%$  ( $p < 0,05$ ) (Figura 4). Embora o PC dos ratos hipertensos tenha permanecido inalterado durante o estudo, o grupo TF2 mostrou aumento progressivo da força muscular relativo ao PC ( $p < 0,05$ ). O grupo TF2 exibiu ganho de força muscular relativo ao PC de  $118 \pm 28,3\%$ , sendo este aumento significativamente diferente em comparação ao grupo TF1 em que o aumento foi de apenas  $0,1 \pm 3,4\%$  ( $p < 0,05$ ).

Tabela 2 – Dados antropométricos e hemodinâmicos para os ratos WKY e SHR pré e pós-treinamento de força

	SED-WKY (n = 5)		SED-SHR (n = 5)		TF1-SHR (n = 5)		TF2-SHR (n = 5)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
PC (g)	268 ± 32	321 ± 18 <sup>a</sup>	330 ± 9 <sup>b</sup>	355 ± 11 <sup>ab</sup>	309 ± 14 <sup>bc</sup>	342 ± 23 <sup>ab</sup>	324 ± 24 <sup>b</sup>	345 ± 21 <sup>ab</sup>
PM (g)	-----	1,77 ± 0,15	-----	1,77 ± 0,16	-----	1,84 ± 0,11	-----	1,83 ± 0,05
PS (g)	-----	0,13 ± 0,02	-----	0,14 ± 0,02	-----	0,13 ± 0,02	-----	0,14 ± 0,03
PG (g)	-----	1,64 ± 0,14	-----	1,63 ± 0,15	-----	1,71 ± 0,11	-----	1,69 ± 0,04
PAS (mmHg)	119 ± 4	130 ± 6 <sup>a</sup>	206 ± 10 <sup>b</sup>	225 ± 7 <sup>ab</sup>	199 ± 6 <sup>b</sup>	194 ± 6 <sup>bc</sup>	206 ± 13 <sup>b</sup>	199 ± 8 <sup>bc</sup>
FC (bpm)	343 ± 28	377 ± 42	426 ± 30 <sup>b</sup>	435 ± 55	482 ± 15 <sup>b</sup>	430 ± 11 <sup>a</sup>	445 ± 27 <sup>b</sup>	407 ± 50
DP (mmHg•bpm)/100	408 ± 42	490 ± 41 <sup>a</sup>	877 ± 80 <sup>b</sup>	979 ± 134 <sup>b</sup>	959 ± 41 <sup>b</sup>	834 ± 28 <sup>ab</sup>	917 ± 26 <sup>b</sup>	810 ± 101 <sup>bc</sup>

WKY: ratos Wistar Kyoto; SHR: ratos espontaneamente hipertensos; SED: sedentários; PC: peso corporal; PM: peso muscular (gastrocnêmio+sóleo); PS: peso do sóleo; PG: peso do gastrocnêmio; PAS: pressão arterial sistólica; FC: frequência cardíaca; DP: duplo produto. Os valores foram comparados dentro de cada grupo e entre grupos. <sup>a</sup>  $p < 0,05$  versus PRÉ; <sup>b</sup>  $p < 0,05$  versus SED-WKY; <sup>c</sup>  $p < 0,05$  versus SED-SHR. Os dados são expressos como média ± DP.

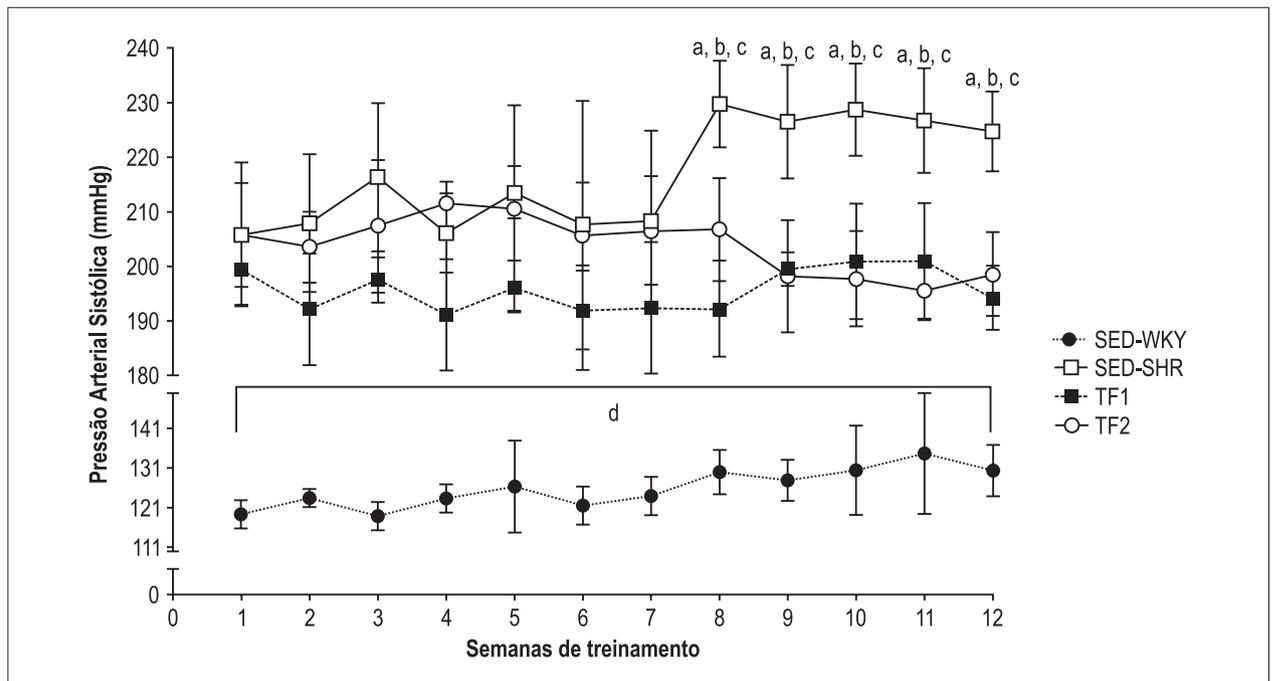


Figura 3 – Evolução da pressão arterial sistólica em ratos WKY e SHR. a,  $p < 0,05$  versus pré (1ª semana); b,  $p < 0,05$  versus TF1; c,  $p < 0,05$  versus TF2; d,  $p < 0,05$  versus grupos SHR. Todos os valores são apresentados como médias  $\pm$  DP.

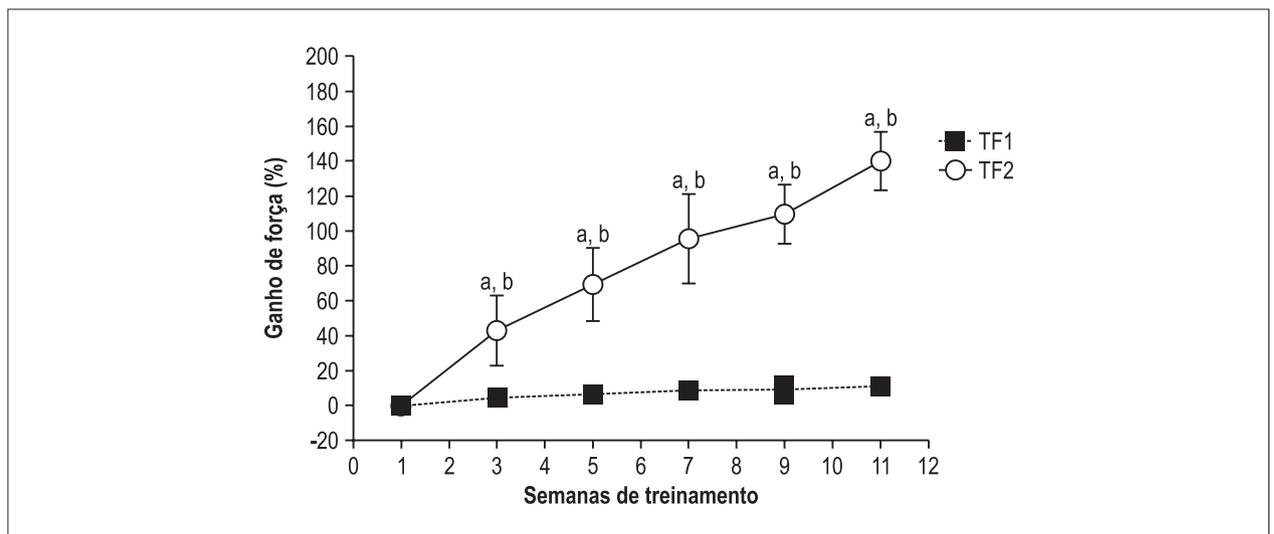


Figura 4 – Delta do ganho de força vista pelo peso máximo carregado nos 2 diferentes protocolos ao longo de 12 semanas. a,  $p < 0,05$  versus pré (1ª semana); b,  $p < 0,05$  versus TF1. Todos os valores são apresentados como médias  $\pm$  DP.

### Sobrecarga Total

A sobrecarga total consistiu de séries • repetições • peso realizados durante as semanas de treinamento (ou seja, o somatório da sobrecarga do TF realizado na semana), e é apresentada na Figura 5 para os grupos estudados. O grupo TF1 mostrou aumento na carga total carregada a partir da segunda semana e manteve nas demais semanas em comparação à primeira semana ( $p < 0,05$ ). O grupo TF2

também mostrou aumento significativo e progressivo nesta variável a partir da segunda semana, e esta diferença foi mantida durante o protocolo experimental em comparação à primeira semana ( $p < 0,05$ ). Na terceira semana de treinamento, o grupo TF2 apresentou aumento significativo em comparação ao grupo TF1, e este padrão se manteve até a 12ª semana de treinamento ( $4337 \pm 280$  versus  $9659 \pm 928$  g, TF1 e TF2, respectivamente;  $p < 0,05$ ).

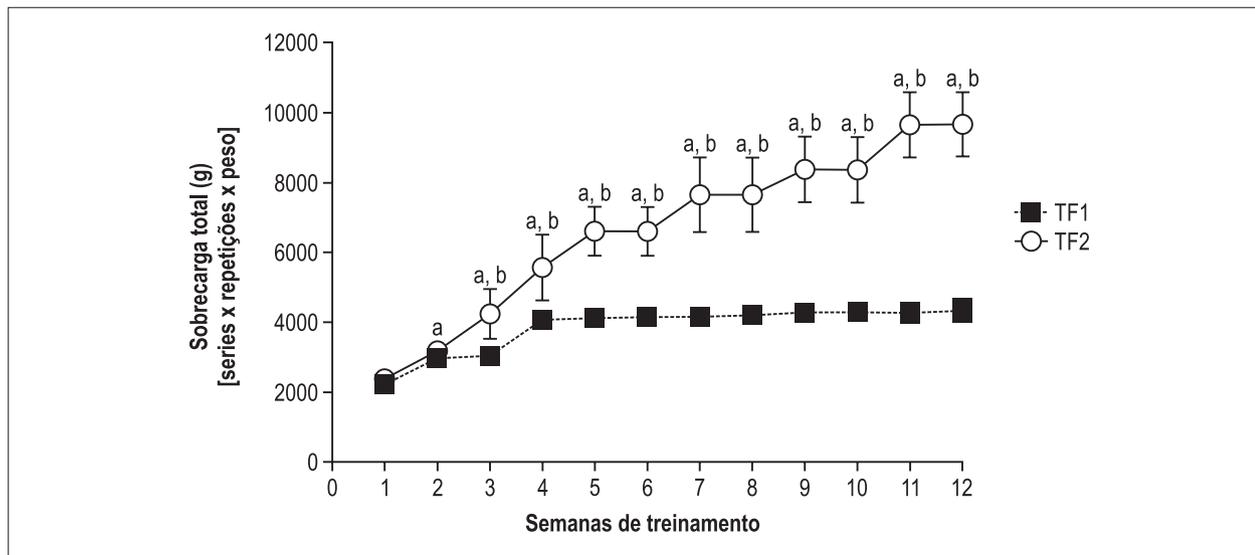


Figura 5 – Sobrecarga total em gramas durante as 12 semanas de treinamento de força. a,  $p < 0,05$  versus pré (1a. semana); b,  $p < 0,05$  versus grupo TF1.

## Discussão

Avaliamos os efeitos da intensidade do TF (como % do PMC) sobre a PA e a força muscular de SHR. Os resultados mostraram que, embora o protocolo do TF mais pesado tenha provocado maiores ganhos de força muscular, os benefícios crônicos de ambos os protocolos sobre o controle da PA em animais com HAG foram semelhantes. Enquanto alguns estudos demonstraram os benefícios do exercício aeróbico em ratos com hipertensão severa não tratados<sup>26</sup> e em humanos recebendo medicação.<sup>11,12</sup> Moraes et al.<sup>6</sup> mostraram que o TF de moderada intensidade também reduz a PA em homens não medicados com hipertensão estágio 1 de forma semelhante ao exercício aeróbico, além de proporcionar ganhos de força muscular.

Até onde sabemos, este foi o primeiro estudo a analisar a eficácia do exercício de força e o papel da intensidade do treinamento em SHR com HAG. Outros autores, como Araujo et al.,<sup>27</sup> já haviam demonstrado a eficácia do TF sobre o controle da PA em animais com hipertensão estágio 1 (induzida por droga) em uma intensidade moderada (50% de uma repetição máxima durante 4 semanas). No presente estudo, foi possível prevenir o aumento da PA em SHR submetidos ao TF por 12 semanas, independentemente da intensidade de treinamento, o que sugere que ambas as intensidades dos protocolos do TF (ou seja, ~40% e 70% do PMC) foram efetivas como tratamento anti-hipertensivo não-farmacológico. Além disso, intensidades em torno de 40-70% de 1RM são consideradas adequadas como recomendação segura para pacientes hipertensos.<sup>4-7</sup> A manutenção dos níveis de PA é muito importante, uma vez que cada aumento de 10 mmHg na PAS está associado a um aumento em 25% no risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.<sup>26</sup> Além disso, foi demonstrado que 12 semanas do TF induzem mudanças nos fatores de risco cardiovasculares, tais como diminuição do conteúdo lipídico no fígado, depósito de gordura mesentérica e retroperitoneal, lípidos sanguíneos e no índice aterogênico em ratos ovarioctomizadas.<sup>28</sup>

Ao final dos protocolos de treinamento, os grupos TF1 e TF2 mostraram uma tendência de queda na PAS de 5 mmHg e 7 mmHg ( $p > 0,05$ ), respectivamente. Tais resultados refletem uma baixa sobrecarga cardíaca demonstrada pela avaliação do DP. Em contraste, no grupo SED-SHR, houve aumento significativo de 19 mmHg na PAS, com alto DP ( $p < 0,05$ ). Tem sido demonstrado que a redução na FC, como observada no grupo TF1 (de menor intensidade), pode ser explicada por uma modulação da sensibilidade barorreflexa levando a um tônus simpático diminuído.<sup>29</sup>

Quando comparamos nossos dados aos de outros estudos que utilizaram EA em SHR também com PA elevada,<sup>16,30,31</sup> encontramos resultados semelhantes em termos de inibição da elevação da PA de repouso ao longo do período experimental. Diante desses achados, o TF em moderada intensidade também parece promissor em condições de HAG. Faria et al.<sup>19</sup> e Lizardo et al.<sup>20</sup> verificaram que exercícios de força agudos em moderada intensidade reduziram a PA e aumentam a produção de óxido nítrico em SHR. Nesse sentido, este mecanismo provavelmente está envolvido na redução da PA em ratos hipertensos.

Por outro lado, quando foi aplicada uma intensidade maior (70% do PMC), induziu-se um maior aumento da força muscular (aproximadamente 140% e 118% relativo ao PC) no grupo TF2. No entanto, o grupo TF1 (40% do PMC) mostrou um pequeno, mas não desprezível, aumento de força absoluta (11%). Quando esses valores foram ajustados pelo ganho de PC, esse pequeno ganho desapareceu (0,1%). Há evidências de que o aumento da força muscular é essencial para indivíduos hipertensos,<sup>10</sup> provavelmente devido a menor sobrecarga cardiovascular apresentada durante atividades cotidianas, especialmente aquelas que requerem desempenho da força, como carregar sacolas de compras, subir escadas ou arrastar móveis.<sup>9</sup> Além disso, o TF pode aumentar a massa muscular, o que pode ser benéfico para a taxa metabólica de repouso, melhora do sistema

imune e prevenção de quedas em idosos.<sup>5</sup> Ademais, um estudo recente realizado em 1.506 homens hipertensos durante 2 décadas sugeriu que altos níveis de força muscular parecem proteger esses indivíduos contra todas as causas de mortalidade.<sup>10</sup>

Em nosso estudo, o peso dos músculos sóleo e gastrocnêmio não aumentaram nos grupos treinados em comparação ao SED-SHR ( $p > 0,05$ ). Hornberger e Farrar<sup>22</sup> demonstraram aumento de peso do músculo flexor longo do hálux após 8 semanas de TF, mas não dos músculos sóleo, plantar, gastrocnêmio e quadríceps. Corroborando nossos achados, Duncan et al.<sup>32</sup> também não mostraram ganhos de hipertrofia muscular nos músculos extensor longo dos dedos e sóleo após um modelo de TF pesado em ratos Wistar. Possivelmente as duas intensidades utilizadas, a duração dos treinos, os músculos avaliados, o modelo animal e o treino possam explicar tais resultados distintos.

#### Limitações do Estudo

A falta de medidas como parâmetros morfológicos, bioquímicos e moleculares são limitações deste estudo e devem ser consideradas em investigações futuras. No momento, a ideia inicial foi demonstrar que o TF parece ser seguro, mesmo em condições extremas de hipertensão arterial. Não foram observados mortes ou incidentes com os animais durante os treinos. Entretanto, essa ausência de complicações do estudo pode estar ligada ao tamanho da amostra.

#### Conclusão

Em resumo, estes achados sugerem que diferentes intensidades do TF previnem o aumento da PA em ratos com HAG. Além disso, um resultado importante foi que a maior intensidade do TF induziu a um ganho de força muscular mais expressivo, sem aumentar os níveis de PA de repouso. Assim, o TF pode funcionar como adjuvante do tratamento farmacológico na prevenção da elevação da PA de repouso,

além de beneficiar a força muscular de pacientes hipertensos que realizam um programa de reabilitação.

#### Agradecimentos

Os autores agradecem ao Prof. Dr. Ricardo Cardoso Cassilhas pelo suporte com o aparato de treinamento. Gostaríamos de agradecer à CAPES e CNPq pelo apoio financeiro para o desenvolvimento deste estudo.

#### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Neves RP, Souza MK, Bacurau RFP, Franco MC, Moraes MR; Obtenção de dados: Neves RP, Souza MK, Passos CS, Boim MA, Franco MC, Moraes MR; Análise e interpretação dos dados: Neves RP, Souza MK, Passos CS, Bacurau RFP, Simões HG, Prestes J, Franco MC, Moraes MR; Análise estatística: Neves RP, Souza MK, Prestes J, Moraes MR; Obtenção de financiamento: Neves RP, Souza MK, Câmara NO, Moraes MR; Redação do manuscrito: Neves RP, Souza MK, Passos CS, Simões HG, Prestes J, Câmara NO, Franco MC, Moraes MR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Neves RP, Souza MK, Passos CS, Bacurau RFP, Simões HG, Prestes J, Boim MA, Câmara NO, Franco MC, Moraes MR.

#### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

#### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Capes e CNPq.

#### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Rodrigo Vanerson Passos Neves pela Universidade Federal de São Paulo.

#### Referências

1. Basu S, Millett C. Social epidemiology of hypertension in middle-income countries: determinants of prevalence, diagnosis, treatment, and control in the WHO SAGE study. *Hypertension*. 2013;62(1):18-26.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al; Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension, the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press*. 2014;23(1):3-16.
3. Dornas WC, Silva ME. Animal models for the study of arterial hypertension. *J Biosci*. 2011;36(4):731-7.
4. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e004473.
5. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2011;58(5):950-8.
6. Moraes MR, Bacurau RF, Casarini DE, Jara ZP, Ronchi FA, Almeida SS, et al. Chronic conventional resistance exercise reduces blood pressure in stage 1 hypertensive men. *J Strength Cond Res*. 2012;26(4):1122-9.
7. Moraes MR, Bacurau RF, Simoes HG, Campbell CS, Pudo MA, Wasinski F, et al. Effect of 12 weeks of resistance exercise on post-exercise hypotension in stage 1 hypertensive individuals. *J Hum Hypertens*. 2012;26(9):533-9.
8. Prestes J, Leite RD, Pereira GB, Shiguemoto GE, Bernardes CF, Asano RY, et al. Resistance training and glycogen content in ovariectomized rats. *Int J Sports Med*. 2012;33(7):550-4.
9. Vescovi J, Fernhall B. Cardiac rehabilitation and resistance training: are they compatible? *J Strength Condit Res*. 2000;14(3):350-8.
10. Artero EG, Lee DC, Ruiz JR, Sui X, Ortega FB, Church TS, et al. A prospective study of muscular strength and all-cause mortality in men with hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(18):1831-7.

11. Kokkinos PF, Narayan P, Fletcher RD, Tsagadopoulos D, Papademetriou V. Effects of aerobic training on exaggerated blood pressure response to exercise in African-Americans with severe systemic hypertension treated with indapamide +/- verapamil +/- enalapril. *Am J Cardiol.* 1997;79(10):1424-6.
12. Kokkinos PF, Narayan P, Colleran J, Fletcher RD, Lakshman R, Papademetriou V. Effects of moderate intensity exercise on serum lipids in African-American men with severe systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1998;81(6):732-5.
13. Santana HA, Moreira SR, Asano RY, Sales MM, Cordova C, Campbell CS, et al. Exercise intensity modulates nitric oxide and blood pressure responses in hypertensive older women. *Aging Clin Exp Res.* 2013;25(1):43-8.
14. de Souza Nery S, Gomides RS, da Silva GV, de Moraes Forjaz CL, Mion D Jr, Tinucci T. Intra-arterial blood pressure response in hypertensive subjects during low- and high-intensity resistance exercise. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(3):271-7.
15. Evenwel R, Struyker-Boudier H. Effect of physical training on the development of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *Pflugers Arch.* 1979;381(1):19-24.
16. Kohno H, Furukawa S, Naito H, Minamitani K, Ohmori D, Yamakura F. Contribution of nitric oxide, angiotensin II and superoxide dismutase to exercise-induced attenuation of blood pressure elevation in spontaneously hypertensive rats. *Jpn Heart J.* 2002;43(1):25-34.
17. Petriz BA, Almeida JA, Gomes CP, Ernesto C, Pereira RW, Franco OL. Exercise performed around MLSS decreases systolic blood pressure and increases aerobic fitness in hypertensive rats. *BMC Physiol.* 2015;15:1.
18. Umemura Y, Ishiko T, Aoki K, Gunji A. Effects of voluntary exercise on bone growth and calcium metabolism in spontaneously hypertensive rats. *Int J Sports Med.* 1992;13(6):476-80.
19. 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.
20. Lizardo JH, Silveira EA, Vassallo DV, Oliveira EM. Post-resistance exercise hypotension in spontaneously hypertensive rats is mediated by nitric oxide. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(7):782-7.
21. Cassilhas RC, Lee KS, Venancio DP, Oliveira MG, Tufik S, de Mello MT. Resistance exercise improves hippocampus-dependent memory. *Braz J Med Biol Res.* 2012;45(12):1215-20.
22. Hornberger TA Jr, Farrar RP. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. *Can J Appl Physiol.* 2004;29(1):16-31.
23. 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.
24. Kubota Y, Umegaki K, Kagota S, Tanaka N, Nakamura K, Kunitomo M, et al. Evaluation of blood pressure measured by tail-cuff methods (without heating) in spontaneously hypertensive rats. *Biol Pharm Bull.* 2006;29(8):1756-8.
25. Passos CS, Carvalho LN, Pontes RB Jr, Campos RR, Ikuta O, Boim MA. Blood pressure reducing effects of *Phalaris canariensis* in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2012;90(2):201-8.
26. 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.
27. 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.
28. Leite RD, Prestes J, Bernardes CF, Shiguemoto GE, Pereira GB, Duarte JO, et al. Effects of ovariectomy and resistance training on lipid content in skeletal muscle, liver, and heart; fat depots; and lipid profile. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2009;34(6):1079-86.
29. Shimojo GL, Palma RK, Brito JO, Sanches IC, Irigoyen MC, De Angelis K. Dynamic resistance training decreases sympathetic tone in hypertensive ovariectomized rats. *Braz J Med Biol Res.* 2015;48(6):523-7.
30. Agarwal D, Haque M, Sriramula S, Mariappan N, Pariaut R, Francis J. Role of proinflammatory cytokines and redox homeostasis in exercise-induced delayed progression of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2009;54(6):1393-400.
31. Lee YI, Cho JY, Kim MH, Kim KB, Lee DJ, Lee KS. Effects of exercise training on pathological cardiac hypertrophy related gene expression and apoptosis. *Eur J Appl Physiol.* 2006;97(2):216-24.
32. 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.