

## ***Efeitos do treinamento físico no diabetes associado à hipertensão***

***Kátia De Angelis<sup>2</sup>  
Beatriz D'Agord Schaan<sup>3</sup>  
Maria Cláudia Irigoyen<sup>1</sup>***

### **Resumo**

Indivíduos com diabetes mellitus (DM) apresentam maior risco de doenças cardiovasculares do que não-diabéticos, sendo a doença cardiovascular a causa de morte em até 80% desta população. Além disto, a associação de DM à hipertensão arterial (HAS) aumenta de forma consistente o risco de doenças cardiovasculares em qualquer estágio de HAS. É possível reduzir o risco de DM e de HAS através de dieta e exercícios físicos, assim como reduzir os riscos de complicações micro e macrovasculares em pacientes com DM e HAS através do controle glicêmico estrito e redução dos níveis pressóricos. São benefícios clínicos reconhecidos do treinamento físico nestes indivíduos a melhora da capacidade aeróbia, redução dos lipídios e glicose plasmáticos, além da redução da pressão arterial e melhora do controle autonômico cardiovascular. O presente estudo revisa a fisiologia e fisiopatologia do treinamento físico em indivíduos com DM e HAS, buscando correlação dos estudos desenvolvidos pelos autores com a literatura vigente, tanto em estudos experimentais como em humanos. São também revisadas as diretrizes atuais quanto às recomendações para treinamento físico neste grupo específico de pacientes.

### **Introdução**

A coexistência de diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial (HAS) é frequente, sendo que mais de 60% das pessoas que têm DM do tipo 2 apresentam hipertensão essencial, independentemente da idade ou da presença de obesidade<sup>1</sup>. Em um estudo recente, Schaan et al. demonstraram em nosso meio prevalência de 45% de HAS dentre os diabéticos, comparativamente a 26% dentre os indivíduos não diabéticos<sup>2</sup>. Uma epidemia de DM do tipo 2 vem ocorrendo nos últimos anos, com tendência de crescimento na próxima década<sup>3</sup>. Portanto, as complicações do DM do tipo 2, entre as quais as cardiovasculares, emergem como uma das maiores ameaças à saúde em todo o mundo, com imensos custos econômicos e sociais<sup>4</sup>. Indivíduos com DM do tipo 2 apresentam 2 a 4 vezes mais risco de doenças cardiovasculares do que não-diabéticos, sendo a doença cardiovascular a causa de morte em até 80% deles<sup>5,6</sup>, além de sua associação à HAS aumentar de forma consistente o risco de doenças cardiovasculares em qualquer estágio de hipertensão<sup>7</sup>. O risco cardiovascular aumentado quando da coexistência de DM e HAS pode estar relacionado a alterações na regulação autonômica e na estrutura e função cardiovasculares que precedem a doença cardiovascular clínica, tais como hiperatividade simpática<sup>8</sup>, aumento de massa e anormalidade de função diastólica do ventrículo esquerdo, disfunção endotelial e enrijecimento de artérias<sup>9</sup>.

Por outro lado, o exercício, juntamente com a dieta e o tratamento farmacológico, tem sido considerado como uma das 3 principais abordagens no tratamento do DM. A atividade física regular é recomendada para pacientes com DM e HAS, em razão de seus vários efeitos benéficos sobre o risco cardiovascular, controle metabólico e prevenção das complicações crônicas das doenças<sup>10,11</sup>. Além disto, o baixo custo, a natureza não farmacológica e os benefícios psicossociais de uma vida menos sedentária aumentam ainda mais o apelo da terapêutica através do exercício físico regular. Este artigo tem por objetivo revisar os efeitos do exercício agudo e crônico nas diferentes disfunções fisiológicas presentes em indivíduos hipertensos e diabéticos (tipo 1 e 2), ressaltando os critérios científicos e cuidados a

1 *Unidade de Hipertensão, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

2 *Laboratório do Movimento Humano, Universidade São Judas Tadeu, São Paulo, SP, Brasil*

3 *Laboratório de Experimento Animal, Fundação Universitária de Cardiologia, Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil*

*Endereço para correspondência: Maria Cláudia Irigoyen  
Unidade de Hipertensão; Incor, HC-FMUSP  
Av. Enéas C. Aguiar, 44  
05403-000 São Paulo, SP, Brasil  
Fax: +55-11-3085-7887  
E-mail: hipirigoyen@incor.usp.br*

serem considerados para a prescrição adequada de atividade física a estes pacientes de tal forma que possam ser obtidos os benefícios esperados deste tratamento não-farmacológico.

### Respostas fisiológicas ao treinamento físico

A figura 1 ilustra alguns mecanismos pelos quais o treinamento físico regular e bem prescrito promove melhoras cardiovasculares e metabólicas crônicas em indivíduos diabéticos e hipertensos.

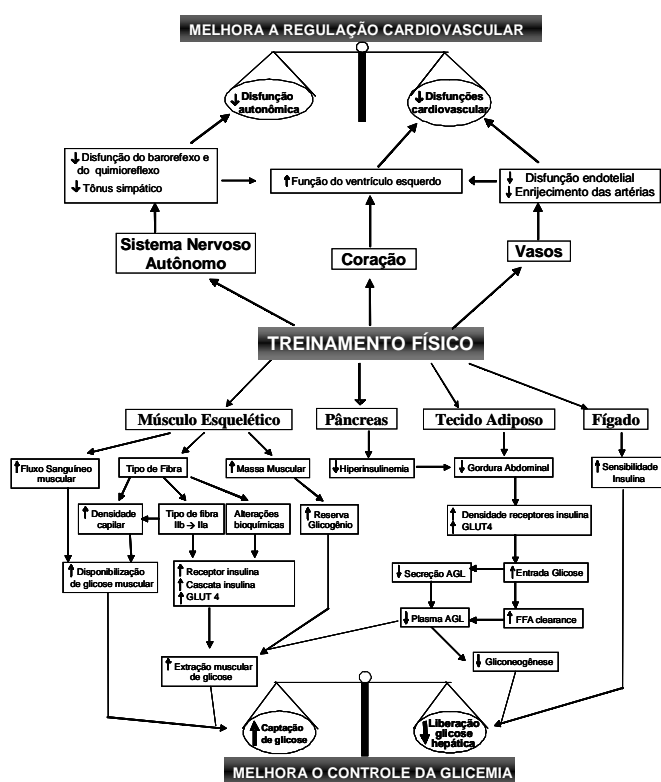


Figura 1 – Mecanismos pelos quais o treinamento físico pode melhorar a regulação cardiovascular e o controle glicêmico em pacientes diabéticos e hipertensos. AGL= ácidos graxos livres.

### No diabetes

Revisões de estudos baseados em evidências demonstram que o efeito do exercício aeróbio ou de resistência sobre o controle glicêmico no DM do tipo 2 é geralmente positivo, apesar que uma relação direta entre a intensidade e o efeito não pode ser esperada<sup>12, 13</sup>. Apesar destes resultados, nenhum ensaio clínico randomizado foi realizado examinando a eficácia do exercício sobre as alterações cardiovasculares do DM associado à HAS.

Recentemente obteve-se comprovação de que mudanças de estilo de vida (exercício físico regular e redução de peso) podem diminuir a incidência de DM do tipo 2 em indivíduos com intolerância à glicose<sup>14, 15</sup>. Estes resultados

estão de acordo com a observação prévia de que a participação de indivíduos normais e diabéticos em atividades físicas vigorosas ou não se associa à melhor sensibilidade à insulina<sup>16</sup>.

Baseado em sugestões de estudos transversais que demonstravam associação entre a sensibilidade à insulina e prevalência de HAS, estudo recente avaliou prospectivamente esta relação, demonstrando modesta proteção quanto à incidência de HAS em 5 anos nos indivíduos que apresentavam, ao entrar no estudo, melhor sensibilidade à insulina<sup>17</sup>. Estes dados sugerem, da mesma forma que os obtidos em relação à prevenção do DM, que a redução de peso e aumento de atividade física, que sabidamente melhoram a sensibilidade à insulina, devam ser utilizados como medidas preventivas da HAS em nível populacional.

Não existem atualmente evidências suficientes que o treinamento físico é benéfico no controle glicêmico de pacientes com DM do tipo 1. Em 1984, Zimman et al. demonstraram que o treinamento físico não modificava a glicemia, a hemoglobina glicosilada ou a reposição de insulina nestes indivíduos<sup>18</sup>. Entretanto, Mosher et al. evidenciaram redução dos níveis de hemoglobina glicosilada em adolescentes diabéticos do tipo 1 submetidos a treinamento físico<sup>19</sup>. Outros autores observaram que pacientes com DM do tipo 1 apresentavam queda da PA e da frequência cardíaca após três meses de condicionamento, além de diminuição nas necessidades de insulina<sup>20</sup>.

Em indivíduos diabéticos obesos, com hipertensão leve a moderada, medidas não farmacológicas, que incluem o aumento da atividade física, diminuição da ingestão de sódio, cessação do tabagismo e redução da ingestão alcoólica, devem ser encorajadas. Todavia, cabe salientar que apesar do exercício físico vir sendo regularmente recomendado como coadjuvante no tratamento do DM, a maioria dos estudos tem focado o melhor controle glicêmico, e não a saúde cardiovascular.

Recentemente a American Heart Association, na tentativa de reduzir os riscos para doenças cardiovasculares, publicou um documento que fornece estratégias para mudança no estilo de vida das crianças, sendo aumento da atividade física diária e a alimentação saudável as principais metas propostas pela comunidade científica neste consenso<sup>21</sup>.

Alguns estudos em animais de experimentação demonstraram efeitos benéficos do treinamento físico somente quando da realização do programa de treinamento em níveis moderados de consumo de oxigênio<sup>22</sup>.

O modelo experimental de DM por estreptozotocina (STZ) tem sido utilizado por muitos investigadores no estudo das alterações metabólicas e cardiovasculares da doença. Ratos diabéticos por STZ apresentam muitas alterações semelhantes às observadas em humanos, tais como hiperglicemia, hipoinsulinemia, glicosúria, poliúria, perda de peso, neuropatia, nefropatia e cardiopatia<sup>23, 24</sup>. Em nosso grupo, temos utilizado este modelo na busca da melhor compreensão das disfunções do controle autonômico do sistema cardiovascular. Estudos de nosso laboratório verificaram redução da PA e da frequência cardíaca desde 5 até 80 dias após a indução do DM<sup>23, 24, 25, 26, 27</sup>. Os mecanismos envolvidos nestas disfunções ainda não estão

perfeitamente esclarecidos, mas existem evidências consistentes do envolvimento de alterações na frequência cardíaca intrínseca, no tônus vagal e no controle reflexo cardiovascular (baroreflexo e quimiorreflexo) neste prejuízo cardiovascular<sup>28</sup>. Além disto, trabalhos recentes de nosso laboratório vêm demonstrando os efeitos benéficos do treinamento físico nas disfunções deste modelo experimental<sup>27, 28, 29</sup>. Verificou-se que o treinamento físico normaliza a hipotensão e a bradicardia observada em ratos com DM por STZ sedentários. A normalização dos níveis pressóricos nestes animais parece estar relacionada a um aumento do débito cardíaco, produto do aumento da frequência cardíaca basal e da melhora da contratilidade miocárdica<sup>27, 29, 30</sup>. A reversão da bradicardia do DM em animais treinados foi positivamente correlacionada com o aumento da frequência cardíaca intrínseca<sup>27</sup>. A sensibilidade dos pressoreceptores, que representa o mais importante mecanismo de regulação da PA a curto-prazo, encontra-se atenuada em ratos diabéticos sedentários, mas é normalizada pelo treinamento físico<sup>27, 29</sup>.

### ***Na hipertensão***

O treinamento físico promove redução dos níveis pressóricos no período pós-exercício, mas com a vantagem que hipertensos treinados, humanos ou ratos espontaneamente hipertensos (SHR), apresentam menor PA durante a realização da atividade física e o mais importante, redução nos níveis da PA no período de repouso. Todavia, estes estudos demonstraram que o treinamento físico deve ser realizado em intensidade de baixa à moderada (50 % VO<sub>2</sub> máx.), já que tais benefícios não foram observados em ratos SHR treinados em alta intensidade (85% VO<sub>2</sub> máx.)<sup>22</sup>. Os mecanismos envolvidos na queda da PA em indivíduos hipertensos parecem estar relacionados com fatores hemodinâmicos, neurais e humorais. Humanos hipertensos e ratos SHR treinados apresentam redução da PA de repouso associada à diminuição da atividade simpática periférica e/ou do débito cardíaco<sup>22, 31</sup>. Neste aspecto, a normalização do tônus simpático cardíaco exacerbado estaria associada à bradicardia de repouso e conseqüentemente à redução do débito cardíaco, observada em ratos SHR treinados<sup>22, 32</sup>. Além disso, o treinamento físico melhora o prejuízo na sensibilidade dos pressoreceptores observado em humanos e animais hipertensos<sup>33, 34</sup>, benefício este atribuído à melhora na aferência deste reflexo em ratos SHR treinados, todavia alterações nos componentes eferente e central não podem ser excluídas<sup>33</sup>.

Alguns estudos em humanos têm ainda demonstrando que a redução da PA encontra-se associada a alterações de fatores humorais como o peptídeo natriurético atrial<sup>35</sup>. Também a redução da noradrenalina plasmática em hipertensos treinados sugere diminuição da atividade nervosa simpática nestes indivíduos<sup>36</sup>, porém tais achados precisam ser mais bem investigados e correlacionados com as alterações neurais pós-treinamento em presença de HAS.

Cabe salientar ainda que o comportamento da PA durante e após o exercício depende do componente

predominante da atividade física ser estático ou dinâmico. Desta forma, indivíduos hipertensos treinados, especialmente com exercícios aeróbios e dinâmicos tendem a apresentar uma redução nos níveis basais de PA<sup>37</sup>. Em uma meta-análise Kelley & Kelley<sup>38</sup> avaliaram 11 trabalhos que estudaram os efeitos do treinamento físico resistido, ou de força, em humanos. Estes autores concluíram que este tipo de treinamento físico promove queda da PA de 3 mmHg em média. Todavia, nesta meta-análise apenas 4 trabalhos eram com indivíduos hipertensos, sendo que destes apenas um estudo mostrou queda da PA diastólica de 3 mmHg. Portanto, os efeitos do uso de exercícios resistidos na PA permanecem poucos esclarecidos.

Todavia, é importante enfatizar que a redução dos níveis pressóricos de indivíduos hipertensos não se constitui em um achado universal<sup>39</sup>, sugerindo que existam populações mais ou menos responsivas ao exercício físico. Neste aspecto, o estudo dos múltiplos genes envolvidos nesta patologia, bem como seus polimorfismos contribuirão em muito para a compreensão das respostas ao exercício. Dengel e colaboradores demonstraram que indivíduos hipertensos idosos portadores do genótipo da ECA II apresentam melhora na resistência periférica à insulina em relação aos portadores dos genótipos DD ou DI após 6 meses de treinamento físico<sup>40</sup>.

### ***Na hipertensão associada à resistência à insulina e ao diabetes***

Indivíduos hipertensos e resistentes à insulina têm menor capacidade funcional em resposta ao exercício, a qual tem sido associada com os fatores de risco para doença cardiovascular usualmente presentes<sup>41</sup>. A melhora destes fatores de risco tem sido relacionada à redução da insulinemia, e é provável que muitos dos efeitos cardiovasculares benéficos do exercício nestes indivíduos se devam à melhor sensibilidade à insulina que ele causa<sup>42, 43</sup>. Portanto, os efeitos do treinamento físico em reduzir a PA têm sido observados de forma mais consistente em indivíduos hiperinsulinêmicos.

Em um estudo de nosso laboratório demonstramos que ratos hipertensos pelo bloqueio do óxido nítrico não apresentavam redução significativa dos níveis da PA de repouso após 10 semanas de treinamento físico. Todavia, estes animais tinham normalização da resistência periférica à insulina<sup>44</sup> e queda da PA no período pós-exercício (1 hora)<sup>45</sup>, alterações estas que segundo outros autores podem perdurar por mais de 20 horas após a atividade física<sup>46</sup>.

A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo é uma alteração comum e precoce no DM sendo também observada na HAS, de origem metabólica ou isquêmica<sup>47</sup>. Seu achado sugere complacência reduzida ou relaxamento prolongado, e relaciona-se à pior performance durante exercício físico, mesmo sem acompanhar-se de disfunção sistólica<sup>48</sup>. O treinamento físico pode reduzir a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, mas seu efeito a longo-prazo nestes pacientes não está estabelecido<sup>49</sup>. De fato, estudos realizados em nosso laboratório em corações isolados de ratos com DM por STZ demonstraram prejuízo nas derivadas de contração e

relaxamento do ventrículo esquerdo, sem alteração na pressão sistólica ventricular em relação a corações de animais normais. O treinamento físico reverteu estas disfunções cardíacas, normalizando a função ventricular de corações de ratos diabéticos treinados <sup>27</sup>.

Da mesma forma, disfunção endotelial e enrijecimento de artérias são alterações comuns ao DM e à HAS, aparentemente fazendo parte da síndrome metabólica. O aumento do fluxo sanguíneo para a musculatura esquelética durante o exercício físico, aumenta o estresse sobre a parede vascular induzindo maior liberação de óxido nítrico e, conseqüentemente, vasodilatação. Esta vasodilatação adaptativa do leito muscular é benéfica, uma vez que se contrapõe aos fatores vasoconstritores usualmente presentes na disfunção vascular, podendo ser observada inclusive em longo prazo <sup>50</sup>. Existem estudos em pequeno número de indivíduos sugerindo redução do enrijecimento arterial com o treinamento físico, mas há necessidade de comprovação <sup>49</sup>. Minami et al. demonstraram que o treinamento físico previne a redução de fatores relaxantes derivados do endotélio em ratos com DM do tipo 2, sugerindo que esta alteração relacione-se à melhora da hiperglicemia, da resistência à insulina e da produção de óxido nítrico induzidas pelo exercício físico <sup>51</sup>. Em nosso laboratório observamos que o aumento de fluxo sanguíneo para a musculatura esquelética promovido pelo exercício físico estava atenuado em ratos hipertensos pelo bloqueio da síntese do óxido nítrico. Esta disfunção foi parcialmente revertida após o treinamento físico <sup>45</sup>.

### Recomendações para a prática de atividades físicas em diabéticos e hipertensos

Todos os pacientes devem ser submetidos à história e exame físico, com especial ênfase na pesquisa das complicações crônicas do diabetes. Um eletrocardiograma de esforço é recomendado para todos aqueles diabéticos com mais de 35 anos, em presença de diabetes do tipo 1 há mais de 15 anos, ou em diabéticos do tipo 2 há mais de 10 anos. A presença de outro fator de risco para doença arterial coronariana, complicação microvascular, nefropatia, doença vascular periférica e neuropatia periférica e autonômica devem ser cuidadosamente avaliados conforme recomendações da ADA <sup>10</sup>.

Além disto, é recomendado em indivíduos diabéticos e hipertensos, um controle estrito da PA. A pressão arterial sistólica deverá ser mantida abaixo de 130 mmHg e a pressão arterial diastólica menor do que 80 mmHg <sup>1, 10</sup>. A hipertensão moderada à grave (sistólica <sup>3</sup> 160 mmHg ou diastólica <sup>3</sup> 100 mmHg) deve ser controlada antes do início de programa de exercícios físicos <sup>52</sup>.

Da mesma forma, a hiperglicemia (<sup>3</sup> 250 mg/dl) ou as glicemias reduzidas (< 100 mg/dl) prévias à atividade física devem ser corrigidas, especialmente em pacientes com DM do tipo 1, por representarem fatores de risco para o desenvolvimento de cetose e hipoglicemia, respectivamente <sup>10</sup>.

Revisões recentes têm focado a prescrição científica

e segura de atividade física para pacientes diabéticos e/ou hipertensos, devendo ser consultadas e seguidas <sup>1, 10, 52, 53</sup>. Nos pacientes com DM do tipo 1 ênfase deve ser dada a ajustes da terapêutica de reposição de insulina, para que estes indivíduos possam participar com segurança de atividades físicas usuais na sua idade. Indivíduos obesos, com intolerância à glicose e com DM do tipo 2 devem fazer exercícios regularmente, preferencialmente 30 minutos na maioria dos dias da semana. Dessa forma, obter-se-ão benefícios na prevenção do DM e da hipertensão bem como melhor controle metabólico e pressórico em indivíduos com o diagnóstico dessas doenças.

### Considerações finais

Apesar dos vários estudos experimentais, em humanos e modelos animais demonstrarem os benefícios da atividade física aeróbia na HAS e no DM do tipo 2, quer seja pela redução dos níveis tensionais, quer seja pela indiscutível redução dos fatores de risco associados (obesidade, resistência à insulina), ainda resta compreender as razões pelas quais observa-se uma variabilidade de resultados quando da sua aplicação na população. Apesar da confirmação de redução de níveis pressóricos, massa ventricular esquerda, glicose e lipídios plasmáticos, não é comprovado que estas mudanças de estilo de vida em pacientes diabéticos reduzam sua mortalidade. De momento, parece consenso que é fundamental que se respeitem as habilidades e condições fisiológicas individuais do paciente hipertenso e diabético, prescrevendo-se exercícios predominantemente dinâmicos e aeróbios, com duração e intensidade adequadas para que sejam obtidos os benefícios cardiovasculares e metabólicos desejados.

### Referências Bibliográficas

1. American Diabetes Association: Treatment of hypertension in adults with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(1):S80-S82.
2. Schaan BD, Harzheim E, Gus I. Fatores de risco para doença arterial coronariana em indivíduos com diferentes graus de tolerância à glicose no Rio Grande do Sul (RS). *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46(Suppl 1):S394.
3. Newham A, Ryan R. Prevalence of diagnosed diabetes mellitus in general practice in England and Wales, 1994 to 1998. *Health Statistics Quarterly* 2002; 14:5-13.
4. Gray A, Clarke P, Farmer A, Holman R. Implementing intensive control of blood glucose concentration and blood pressure in type 2 diabetes in England: cost analysis (UKPDS 63). *BMJ* 2002; 325:860-865.
5. Kannel Wb, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular disease: The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241:2035-2038.
6. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16:2, 434-44.
7. National High Blood Pressure Education Program. The sixth Report of Journal National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1997. Publication 98-4080.
8. Esler M, Rumantir M, Wiesner G, Kaye D, Hastings J, Lambert G. Sympathetic Nervous System and Insulin Resistance: From Obesity to Diabetes. *Am J Physiol* 2001; 14:3045-3095.
9. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000; 101:2271-6.

10. American Diabetes Association: Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care* 2003; 26(1):S64-S68.
11. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317(7160):703-713.
12. Kelley DE, Goodpaster BH. Effects of exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(Suppl 6):S495-S501.
13. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218-1227.
14. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al (Finnish Diabetes Prevention Study Group). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344(18):1343-1350.
15. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6):393-403.
16. Mayer-Davis EJ, D'Agostino RJ, Karter AJ, et al, IRAS Investigators. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA* 1998; 279(9):669-674.
17. Goff DC, Zaccaro DJ, Haffner SM, Saad MF. Insulin sensitivity and the risk of incident hypertension. *Diabetes Care* 2003; 26:805-809.
18. Zinman B, Zunica-Guajardo S, Kelly D. Comparison of the acute and long term effects of exercise on glucose control in type I diabetes. *Diabetes Care* 1985; 7:515-9.
19. Mosher PE, Nash MS, Perry AC, et al. Aerobic circuit exercise training: Effect on adolescents with well controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehab* 1998; 79:652-7.
20. Lehmann R, Kaplan V, Bingisser R, Block KE, Spinas GA. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20(10): 1603-1611.
21. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, et al. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002; 106:143-60.
22. Veras-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; 273:H2627-31.
23. Schaan BD, Maeda CY, Timm H, et al. Time course of changes in heart rate and blood pressure variability in streptozotocin-induced diabetic rats treated with insulin. *Braz J Med Biol Res* 1997; 30: 1081-1086.
24. Dall'Ago P, Fernandes TG, Machado UF, Bello AA, Irigoyen MC. Baroreflex and chemoreflex dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Braz J Med Biol Res* 1997; 30(1):119-124.
25. Maeda CY, Fernandes TG, Timm HB, Irigoyen MC. Autonomic dysfunction in short-term experimental diabetes. *Hypertension* 1995; 26(6)[part 2]:1000-1004.
26. Maeda CY, Fernandes TG, Lulhier F, Irigoyen MC. Streptozotocin diabetes modifies arterial pressure and baroreflex sensitivity in rats. *Braz J Med Biol Res* 1995; 28: 497-501.
27. De Angelis KLD, Oliveira AR, Dall'Ago P, et al. Effects of exercise training in autonomic and myocardial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33: 635-641.
28. De Angelis K, Schaan BD, Maeda CY, Dall'Ago P, Wichi RB, Irigoyen MC. Cardiovascular control in experimental diabetes. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35(9):1091-1100.
29. De Angelis, Hathmann AD, Krieger EM, Irigoyen MC. Improvement of circulation control in trained diabetic rats. *Hypertension*, 2002; 40 (3): 407.
30. De Blieux PM, Barbee RW, McDonough KH, Shepherd RE. Exercise training improves cardiac performance in diabetic rats. *Proceedings Society of Experimental and Biological Medicine* 1993; 203(2): 209-213.
31. Hagberg JM, Mountain SJ, Martin WH et al. Effect of exercise training in 60- to-69-years-old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol* 1989; 64:348-353.
32. Gava NS, Veras-Silva AS, Negrão, CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training attenuates cardiac b-adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1995; 26:1129-33.
33. Brum PC, da Silva GJ, Moreira ED, Ida F, Negrão CE, Krieger EM. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 36:1018-22.
34. O'Sullivan SE, Bell C. The effects of exercise and training on human cardiovascular reflex control. *J Auton Nerv System* 2000; 81:16-24.
35. Kinoshita A, Koga M, Matsusaki M, et al. Changes of dopamine and atrial natriuretic factor by mild exercise for hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 1991; 13:1275-90.
36. Komiyama Y, Kimura Y, Nishimura N, et al. Vasodepressor effects of exercise are accompanied by reduced circulating ouabainlike immunoreactivity and normalization of nitric oxide synthesis. *Clin Exp Hypertens* 1997; 19(3):363-72
37. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sport Med* 2000; 30:193-206.
38. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*, 2000; 35: 838-43.
39. Fuchs FD, Moreira WD, Ribeiro JP. Efeitos do exercício físico na prevenção e tratamento da hipertensão arterial: avaliação por ensaios clínicos randomizados. *Rev Bras de Hipertensão* 2001; 4: 91-3.
40. Dengel DR, Brown MD, Ferrell RE, Reynolds TH 4<sup>th</sup>, Supiano MA. Exercise-induced changes in insulin action are associated with ACE gene polymorphisms in older adults. *Physiol Genomics* 2002; 11:73-80.
41. Estácio RO, Wolfel EE, Regensteiner JG, et al. Effect of risk factors on exercise capacity in NIDDM. *Diabetes* 1996; 45(1): 79-85.
42. Galbo H, Gollnick PD. Hormonal changes during and after exercise. *Med Sport Sci* 1984; 17:97-110.
43. Hirshman MF, Wallberg-Henriksson H, Wardzala LJ, Horton ED, Horton ES. Acute exercise increases the number of plasma membrane glucose transporters in rat skeletal muscle. *FEBS Lett.* 1988; 238:235-39.
44. De Angelis KLD, Gadonski G, Fang J, et al. Exercise reverses peripheral insulin resistance in trained L-NAME-hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 34:768-72
45. De Angelis K, Ogawa T, Gimenes R, Farah VMA, Krieger EM, Irigoyen MC. Systemic and regional effects of exercise training in L-NAME-induced hypertensive rats. *Hypertension*, 2001; 37: 61.
46. King DS, Baldus PJ, Sharp RL, Kesl LD, Feltmeyer TL, Riddle MS. Time course for exercise-induced alterations in insulin action and glucose tolerance in middle-aged people. *J Appl Physiol* 1995; 78:17-22.
47. Uusitupa MI, Mustonen NJ, Airaksinen KE. Diabetic heart muscle disease. *Ann Med* 1990; 22:377-386.
48. Irace L, Iarussi D, Guadagno I, et al. Left ventricular function and exercise tolerance in patients with type II diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 1998; 21:567-571.
49. Stewart K. Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension. *JAMA* 2002; 288(13):1622-1631.
50. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 1999; 100:1194-1202.
51. Minami A, Ishimura N, Harada N, Sakamoto S, Niwa Y, Nakaya Y. Exercise training improves acetylcholine-induced endothelium-dependent hyperpolarization in type 2 diabetic rats, Otsuka Long Evans Tokushima fatty rats. *Atherosclerosis* 162:85-92; 2000.
52. Kokkinos PF, Narayan P, Papademetriou V. Exercise as hypertension therapy. *Cardiol Clin* 2001; 19: 507-16.
53. Forjaz CLM, Tinucci T, Alonso DO, Negrão CE. Exercício físico e diabetes. *Rev Soc Cardiol de São Paulo* 1998; 8 (5): 981-9.