

Alterações morfológicas dos centros de controle cardiovascular em resposta ao exercício: Integração e adaptação

Exercise influence on morphological changes in cardiovascular control centers : Integration and adaptation

FIGUEIRA JÚNIOR A, RODRIGUEZ D, GAMA EF, PONTES JÚNIOR FL, BOCALLINI D. Alterações morfológicas dos centros de controle cardiovascular em resposta ao exercício: Integração e adaptação. **R. bras. Ci. e Mov** 2013;21(1):166-173.

RESUMO: A prática regular de exercício aeróbio (EA) pode provocar efeitos positivos na redução e controle na pressão arterial (PA) em repouso. Este fenômeno vem sendo proposto como uma eficiente estratégia não medicamentosa no tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS). Entretanto, seus mecanismos ainda não foram completamente esclarecidos, embora reconhecido. Evidências experimentais recentes em estudos com animais vêm indicando que os centros de controle cardiovascular do sistema nervoso central (SNC) parecem sofrer modificações morfológicas após um período de treinamento físico. Assim, o objetivo do presente estudo foi verificar através de uma revisão de literatura as possíveis alterações morfológicas do SNC ao EA. Pudemos observar com este trabalho que os centros de controle cardiovascular, podem sofrer alterações estruturais após um período de EA. As principais regiões relacionadas a estas alterações parecem ser o núcleo do trato solitário, hipotálamo posterior, substância cinzenta periaquedutal e região rostral ventrolateral. Estas alterações parecem ser responsáveis em parte pela redução da descarga simpática e consequente redução da pressão arterial comumente observada após um período de treinamento.

Palavras-chave: Exercício Aeróbio; Sistema Nervoso Central; Pressão Arterial; Morfologia.

ABSTRACT: The regular practice of aerobic exercise (AE) promotes reduction in rest blood pressure (BP) in humans. This phenomenon has been proposed as an efficient non-pharmacological treatment for hypertensive individuals; however, the mechanisms responsible for the BP reduction are not fully understood. Recent experimental evidence in animal studies has indicated that the cardiovascular control centers of the central nervous system (CNS) appear to undergo morphological changes after a period of physical training. Therefore, the aim of this paper was to investigate through a literature review the possible morphological changes of the CNS in response to the AE. We were able to verify that the cardiovascular control centers of the CNS may undergo structural changes after a period of AE. The key regions related to these changes seem to be the nucleus of the solitary tract, the posterior hypothalamus, the dorsal periaqueductal gray and the rostral ventrolateral medulla. These changes appear to be at least in part responsible for the reduction of sympathetic discharge and consequent blood pressure reduction often observed after a period of aerobic training.

Key Words: Aerobic Exercise, Central Nervous System, Blood Pressure, Morphology.

Aylton J. Figueira Junior¹
Daniel Rodriguez¹
Eliane F. Gama¹
Francisco L. Pontes Júnior²
Danilo Bocallini³

Universidade São Judas Tadeu¹
Escola de Artes e Ciências das
Humanidades – Universidade de
São Paulo²
UNIFESP³

Enviado em: 17/05/2012
Aceito em: 03/01/2013

Contato: Aylton J Figueira Junior - prof.ayltonfigueira@saojudas.br

Introdução

O efeito do exercício aeróbico na redução e controle da pressão arterial tem recebido vasta atenção na literatura científica internacional^{1,2}, evidenciando que uma única sessão de exercícios promove um conjunto significativo de adaptações fisiológicas transitórias no comportamento da pressão arterial (PA). Uma redução consistente da PA tem sido observada em indivíduos previamente sedentários que se engajam em programas de exercício ou fisicamente ativos. Evidências demonstram que esta redução é decorrente de adaptações crônicas como alterações na estrutura vascular, redução dos níveis de inflamação sanguínea e melhora das respostas metabólicas e sensibilidade à insulina³.

Segundo Pescatello⁴, indivíduos fisicamente ativos apresentam menor incidência no desenvolvimento das doenças cardiovasculares, insuficiência cardíaca e

hipertensão arterial (HA), característica frequentemente associadas à disfunção do sistema nervoso central (SNC). Nesse contexto a resposta associada à vasodilatação endotelial dependente (VED) e a inibição da atividade do sistema nervoso simpático (SNS) via barorreceptores, parecem ser mecanismos importantes no controle pressórico pós-esforço e na redução da PA de repouso.

Entretanto, os mecanismos responsáveis pelo efeito hipotensor observado após a prática de exercício ainda não foram completamente elucidados. Os mecanismos apresentados na Figura 1 demonstram a complexidade da interação entre os fatores envolvidos com o efeito agudo do EA (hipotensão pós-exercício [HPE]) e o efeito crônico. A análise desta interação ainda permanece obscura devido ao alto grau de limitações metodológicas e técnicas de análise invasivas⁵.



Figura 1. Integração dos mecanismos anti-hipertensivos agudos e crônicos do exercício. ↑ indica aumento; ↓ indica decréscimo. Adaptado de Hamer, 2006

A resposta da regulação da PA e da FC é mediada por diversos mecanismos, tanto do SNC como periféricos, de ação/resposta instantânea e/ou tardia. Porém, restam diversas indagações a respeito da interação destas alterações morfológicas com funcionais. Serão estes mecanismos independentes ou interdependentes? Qual será a contribuição de cada região cerebral para o controle do sistema cardiovascular?

Nesse contexto, contrariando o conceito que alterações nas redes de funcionamento cerebral seriam possíveis apenas durante períodos críticos de desenvolvimento estrutural do SNC, Pascual-Leone⁶ apresentou que o há um período relacionado ao rápido crescimento do cérebro (i.e. em ratos durante o período de amamentação), propondo a existência da plasticidade cerebral permanente (i.e. alterações estruturais e funcionais) não se relacionando ao nível de atividade física ou idade do indivíduo.

Estudos recentes têm demonstrado que os centros de controle cardiovasculares (CCC) do SNC de cérebro maduro (período de desenvolvimento finalizado), podem sofrer modificações morfológicas^{7,8} e funcionais em resposta ao exercício⁹ incluindo neurogênese, angiogênese, plasticidade sináptica e remodelação morfológica⁹. Os receptores intrínsecos (quimiorreceptores e baroreceptores) e extrínsecos (termorreceptores, mecanorreceptores e nociorreceptores) do sistema cardiovascular detectam as alterações na pressão arterial, volume e fluxo sanguíneo, bem como na concentração e pressão parcial dos gases, pH, temperatura, movimentos corporais, entre outros. As informações sensoriais periféricas percebidas fluem ao cérebro para processamento¹⁰. Como essas informações são integradas por uma rede de mecanismos complexos no núcleo do trato solitário (NTS), há influência na repostas do sistema nervoso autônomo no controle da resposta cardiovascular.

Segundo Kajekar¹¹ o caminho que elucidaria os mecanismos responsáveis pelo efeito hipotensor se associaria com a redução da descarga do nervo simpático (NS). Há um número considerável de evidências^{9,12} que demonstram que a atividade do SNS é integrada por um grupo de neurônios na região rostral ventrolateral do tronco encefálico (RVLT) e que o reflexo cardiovascular e inervações centrais descendentes do SNS, e a PA estão relacionadas com o controle exercido por esta região.

Seria então estas alterações morfológicas responsáveis pela redução da PA de repouso após um período de treinamento? Estas alterações ocorreriam independentemente da modificação de outros fatores apontados pela literatura como possíveis responsáveis pela redução da PA após o EA?

Assim o objetivo da presente revisão é: A) discutir o papel da resposta dos centros de controle cardiovascular do SNC na regulação da atividade do SNS no efeito hipotensor pós-exercício; B) discutir o papel do treinamento físico nas alterações da plasticidade neuronal nos centros de controle cardiovascular do SNC e seus efeitos na excitação do sistema nervoso central.

Materiais e Métodos

O presente trabalho foi organizado a partir da revisão na base de dados Medline. Para tal busca as palavras-chave utilizadas foram: post-exercise hypotension, exercise, exercise training, blood pressure, blood pressure control, heart rate, heart rate control, central nervous system, brain steem e cardiovascular, todas na língua inglesa, sendo solicitadas que as palavras chaves estivessem no título ou no corpo do resumo do trabalho isoladamente ou combinadas. A busca foi realizada no período entre junho a dezembro de 2011.

Os artigos identificados pela estratégia de busca foram avaliados, de forma independente e cega, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão: texto na íntegra, data de publicação (sem delimitação), população-alvo (animais), intervenções (exercício físico), tipo de estudo (estudos experimentais) e idioma (inglês). Tais estratégias foram tomadas com o intuito de maximizar os resultados da pesquisa, uma vez que foi constatada escassez de literatura.

Foram excluídos os estudos que não tivessem observado respostas relacionadas à alterações morfológicas nos centros de controle cardiovasculares do SNC ou que não obedeceram aos critérios de inclusão supracitados.

O conhecimento em relação ao SNC e exercício físico é muito recente e suas publicações ainda são escassas, principalmente decorrente da complexidade do assunto e particularmente de importantes limitações metodológicas para sua análise. Até o presente momento são inexistentes estudos analisando tal fenômeno em humanos.

Alterações morfológicas do SNC relacionados ao exercício

Estudos realizados em modelos animais sugerem que o SNC pode sofrer adaptações funcionais e morfológicas decorrentes de diferentes estímulos como deformações mecânicas, dor, alterações de temperatura, alterações de luminosidade, alterações nos níveis de O₂, CO₂, osmolaridade do sangue e/ou alteração na pressão arterial^{13,14,15}. McEwen *et al*¹³ demonstraram que a

exposição crônica (21 dias) ao estresse causou atenuação na ação dos dendritos apicais de neurônios piramidais do hipocampo. O autor observou que os efeitos do ambiente complexo (rico em estímulos ambientais) em comparação ao ambiente não complexo (pobre em estímulos ambientais) resultou em mudanças na plasticidade estrutural do córtex cerebral e cerebelar, demonstrando que a riqueza de estímulos ambientais pode promover proliferação dendrítica.

Van Praag *et al*¹⁵ demonstraram aumento dos níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (FNDC) de ratos após corrida voluntária. O FNDC é considerado a principal neutrofina do cérebro e tem como propriedades promover a plasticidade neuronal, retardar a morte celular, induzir a regeneração e estimular a sobrevivência neuronal¹⁶ sendo assim, responsável por mediar os principais processos dependentes de estímulos externos como o aprendizado e memória, tornando-se um mediador biológico das experiências da vida.

Uma vez que o FNDC cruza a barreira hematoencefálica em ambas as direções, supõe-se que uma parte substancial do FNDC encontrado no sangue poderia originar-se de neurônios do SNC e células gliais. Ainda, sugere-se que o FNDC periférico circulante é transportado para o sistema nervoso central e também contribui para a neuroplasticidade¹⁷.

Considerando que o esforço físico provoca alterações estruturais e funcionais em diferentes tecidos, como ocorre com o tecido muscular esquelético e cardíaco, poderíamos acreditar que o exercício possa provocar alterações similares nos centros de controle cardiovascular do SNC.

Nelson e Iwamoto¹⁸ relataram a existência de cinco áreas/regiões responsáveis pelo controle e regulação cardiovascular no SNC: a) Campos dendríticos do núcleo posterior do hipotálamo (NPH); b) núcleo do trato solitário (NTS); c) núcleo cuneiforme (NC); d) neurônios da região rostral ventrolateral (RRVL) do tronco encefálico; e) substância cinzenta periaquedutal (SCP).

O NPH se localiza na extremidade anatômica entre o fascículo mamilotalâmico e o terceiro ventrículo^{19,20} demonstrando que estimulação elétrica nesta região do

diencefalo eleva a atividade do SNS com conseqüente elevação da PA e frequência cardíaca²¹. O NTS localiza-se na região bulbar do tronco encefálico, desempenhando papel central na coordenação da função autonômica retransmitindo impulsos viscerais aferentes que participam do controle da FC e da PA²². Impulsos somáticos dos membros superiores e inferiores incluindo aqueles derivados de aferências musculares contribuem para a atividade desta região²³.

A região rostral ventrolateral do bulbo encefálico representa uma área importante da principal rota entre o bulbo e a coluna celular intermediolateral, pois recebe projeções do NTS e coordena o reflexo pressor somático⁹.

Outra região que parece sofrer adaptações morfológicas é o núcleo cuneiforme, componente da região locomotora mesoencefálica¹² e exerce ação facilitadora sobre osciladores espinais.

A rede de controle cardiovascular da SCP é organizada em colunas²⁴. De acordo com Lovick²⁵ a coluna dorsal da SCP está envolvida com a PA e a coluna ventrolateral regula as respostas depressoras. Estímulo das colunas dorsomediais e dorsolaterais produzem elevação da PA e causam comportamentos defensivos em ratos²⁶.

Nelson *et al*⁷ demonstraram as primeiras evidências de alterações estruturais nos CCC do SNC após um período de treinamento físico. Isso inclui áreas associadas ao controle da PA, FC e contratilidade cardíaca. No estudo foi observado que ratos exercitados apresentaram remodelação dendrítica em quatro das regiões supracitadas (Hipotálamo posterior, Núcleo do trato solitário, Substância cinzenta periaquedutal e Núcleo cuneiforme). Encontrou-se nestas quatro regiões, responsáveis pelo controle cardiovascular, que os campos dendríticos eram menores em indivíduos treinados em comparação com indivíduos sedentários. A diminuição foi atribuída ao fato das áreas estudadas serem responsáveis por potenciais simpato-excitatórios, especulando-se que a redução da atividade simpática ocorreu devido à menor atividade sináptica excitatória nos dendritos distais. Desta forma a redução do corpo celular apenas nas regiões do hipotálamo posterior e Núcleo cuneiforme, sugere a

importância dessas áreas, considerando que as alterações estruturais no corpo celular tendem a corresponder às alterações dendríticas. Neste caso não foi observado alteração nas regiões do núcleo do trato solitário e substância cinzenta periarquedutal, atribuindo-se as diversas ações relacionadas ao exercício (controle da ação motora) ao hipotálamo posterior e núcleo cuneiforme²¹.

A única área cerebral que parece não sofrer influência significativa pelo exercício é a região rostral ventrolateral. Provavelmente a estabilidade mantida nesta região se relacione a uma série de outras funções que realiza, em especial na manutenção tônica das funções cardiorrespiratórias como a PA²⁷.

No estudo de Nelson e Iwamoto¹⁸, 56 dias de exercícios físicos, promoveram respostas significantes na atenuação das regiões do núcleo do trato solitário e núcleo cuneiforme, demonstrando que a redução do número de sinapses (atenuação dendrítica) poderá ocorrer em menos de 85 dias de treinamento físico.

Por outro lado, os resultados do estudo indicaram que esta modificação foi transitória considerando que após um período de destreinamento, não houve diferenças significativas em nenhuma das regiões avaliadas, tanto em ratos previamente treinados (50 dias de corrida seguido de um período de 70 dias de destreinamento) como no grupo controle (120 dias de inatividade física). Relatos na literatura indicam que o tempo de destreinamento de 70 dias, é suficiente para reverter as adaptações biopositivas nos sistemas cardiorrespiratório e metabólico, incluindo redução do $\text{VO}_2 \text{ máx}^{28}$, elevação da PA e redução da massa ventricular²⁹. Evangelista *et al*²⁸ verificaram que tais alterações já tem início tão logo se interrompe o programa de exercícios, os autores verificaram que uma semana de destreinamento já foi suficiente para provocar efeitos negativos na FC de repouso e redução de 12 % no $\text{VO}_{2 \text{ pico}}$ de ratos.

Assumindo que as áreas analisadas participam da excitação simpática, e que a descarga simpática pode ser atenuada³⁰ ou permanecer inalterada³¹ através de treinamento de *endurance*, poderíamos hipotetizar que os resultados relatados após período de destreinamento

sejam reflexo das alterações do tônus simpático em repouso¹⁸.

Contudo, nos trabalhos mencionados acima, não foram considerados os processos de maturação do SNC decorrente da curva de crescimento natural dos ratos. Em estudo clássico de Juraska³² demonstrou que o desenvolvimento dos dendritos do córtex visual do cérebro de ratos ocorre dos 15 a 60 dias de vida, enquanto nos trabalhos mencionados anteriormente os animais foram submetidos a protocolo experimental com 21 dias de vida^{7,18} não permitindo aos autores avaliar com total segurança se os resultados observados foram totalmente ou parcialmente decorridos do protocolo de exercícios.

Apesar de evidências indicarem que a plasticidade cerebral não seja observada exclusivamente no processo de desenvolvimento^{33,34}, indivíduos treinados apresentaram diferenças estatisticamente significantes em relação ao grupo controle no perfil da característica cerebral, embora essa adaptação não tenha sido elucidada como fator decorrente do processo maturacional ou causada pelo treinamento.

Mais recentemente Nelson *et al*¹², submeteram um grupo de ratos na idade adulta (91 dias) a período de 50 dias de treinamento, encontrando atenuação significativa nos campos dendríticos dos CCCs do SNC (HP, NTS, NCF,SCP). Os autores atribuíram estes resultados a quantidade de exercício realizada, pois os ratos percorreram 4.103 ± 494 metros por semana, valor inferior ao encontrado nos trabalhos anteriores (7.466 ± 1.246 m/sem; 7.225 ± 735 m/sem). Desta forma, imagina-se que pelo fato dos animais mais velhos correrem menos que ratos jovens, possa ter influenciado os resultados³⁵.

Contudo o núcleo do trato solitário e a substância cinzenta periarquedutal demonstraram maior plasticidade na idade adulta em relação ao hipotálamo posterior e ao núcleo cuneiforme¹², indicando que provavelmente algumas áreas do cérebro possam ser menos responsivas na idade adulta.

Portanto, especula-se a existência de um período com maior potencial de desenvolvimento do SNC, o que pode ser influenciado positivamente pela prática de exercício físico, sendo neste caso, a prática de atividades

físicas recomendadas durante todas as fases da vida, otimizando a melhora do controle cardiovascular pelo SNC na idade adulta¹².

Nesse sentido, estas informações sugerem que embora as alterações ocorridas sejam de magnitude inferior na idade adulta que em jovens, estas podem contribuir para o restabelecimento da disfunção da atividade simpática relacionada a determinadas condições clínicas, como na hipertensão arterial e na insuficiência cardíaca.

Por outro lado, a análise morfofuncional do controle das atividades cardiovasculares, duas regiões apresentaram papel determinante em resposta ao exercício físico. Evidências apresentadas por Michelini¹⁰; Peters *et al*³⁵ e Michelini, Stern³⁶, apontam que no núcleo do trato solitário, projeções vasopressinérgicas (VP) e oxitocinérgicas (OT) originárias da região do núcleo paraventricular (NPV) do hipotálamo posterior participam da regulação do sistema cardiovascular. O NPV do hipotálamo posterior adrena-receptores α e β inervados pela norepinefrina modulam as funções neuroendócrina e autonômicas^{37,38} que participam do controle da PA e da FC. A atividade do NPV aumenta durante o exercício, entretanto ela parece não responder de maneira semelhante quando se comparam indivíduos normotensos e hipertensos. Em 2007 Higa-Taniguchi *et al*⁸ observaram remodelação plástica nas inervações noradrenérgicas na região do NPV em ratos normotensos após programa de corrida na intensidade moderada, fato não observado em ratos hipertensos. Os ratos normotensos exercitados apresentaram um aumento de 160% na densidade da dopamina β -hidroxilase imunoreatividade e aumento de 130% na densidade de neurônios OT entre o NPV e o complexo dorsal-vagal.

Considerações finais

O presente trabalho indica a existência de diferentes fatores na resposta dos CCC do SNC na regulação do sistema cardiovascular após período de treinamento físico, sendo que as células dessa região podem apresentar mudanças na sua plasticidade e potencial remodelação. Podemos observar a interação

distinta do CCC na resposta cardiorrespiratória em função do nível de treinamento tanto de modo agudo como crônico, pois são encontradas respostas positivas nas duas formas de adaptação, sugerindo que a possibilidade da redução da PA e da FC possam ser influenciada pelas alterações dos CCC do SNC. Desta forma, os dados encontrados na presente revisão apontam que os centros de controle cardiovascular do SNC parecem ser susceptíveis a modificações não só funcionais como também estruturais em resposta ao exercício aeróbio. Estas modulações possivelmente propiciam ajustes fásicos e tônicos da circulação que podem ser especialmente importantes para patologias relacionadas com a disfunção dessa região. Embora a literatura aponte para uma adaptação de efeito crônico positivo dos CCC em função do exercício, apontamos algumas limitações no presente estudo fato não impossibilita apresentar uma conclusão sobre o assunto, pois encontramos variações relacionadas à metodologia empregada nos estudos; em geral estudos realizados em animais; variação das idades dos sujeitos dos estudos; pois os mecanismos envolvidos nesse processo ocorrerem de modo distinto em jovens e adultos e em modelos de treinamento distintos. Assim sugerimos futuros estudos experimentais que possam, analisar de modo mais conclusivo as possíveis interações entre as já amplamente conhecidas alterações fisiológicas decorrentes do exercício físico e adaptações nos CCC.

Referências

- 1- Gomes PA, Polito MD. A review on post-exercise hypotension in hypertensive individuals. **Arq Bras Cardiol.** 2011; 96(5): 100-109.
- 2-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):950-958.
- 3-Hamer M. The anti-hypertensive effect of exercise. **Sports Med.** 2006;36 (2): 109-16.
- 4-Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine, position stand: Exercise and Hypertension. **Med Sci Sports Exerc.** 2004;36: 533-553.
- 5-Draganski B, May A. Training-induced structural changes in adult human brain. **Behav Brain Res.** 2008;192: 137-42.

- 6- Pascual-Leone A, Taylor MJ. A developmental framework of brain and cognition from infancy to old age. **Brain Topogr.** 2011; 24(3-4):183-6.
- 7-Nelson AJ, Juraska JM, Musch TI, Iwamoto GA. Neuroplastic adaptations to exercise: neuronal remodeling in cardiorespiratory and locomotor areas. **J Appl Physiol.** 2005;99: 2312–2322.
- 8-Higa KT, Silva SCP, Silva HVM, Michelini LC, Stern JE. Exercise training-induced remodeling of paraventricular nucleus (nor)adrenergic innervation in normotensive and hypertensive rats. **Am J Physiol Integr Comp Physiol.** 2007;292: R1727-R1737.
- 9-Chen CY, Bonham AC. Postexercise hypotension: Central mechanisms. **Exe Sports Sci Rev.** 2010;38(3):122-127.
- 10-Peters JH, McDougall SJ, Kellett DO, Jordan D, Llewellyn-Smith IJ and Andresen MC. Oxitocin enhances cranial visceral afferents synaptic transmission to the solitary tract nucleus. **J Neurosci.** 2008;28: 11.731-11.740.
- 11- Kajekar R, Chen CY, Mutoh T, Bonham AC. GABA(A) receptor activation at medullary sympathetic neurons contributes to postexercise hypotension. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** 2002; 282(5): H1615-24.
- 12-Nelson AJ, Juraska JM, Ragan BG and Iwamoto,GA. Effects of exercise training on dendritic morphology in the cardiorespiratory and locomotor centers of the mature rat brain. **J Appl Physiol.** 2010;108:1582-1590.
- 13-McEwen BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. **Biol Psychiatry.** 2000;48: 721–731.
- 14-Greenough WT, McDonald JW, Parnisari RM, and Camel JE. Environmental conditions modulate degeneration and new dendritic growth in cerebellum of senescent rats. **Brain Res.** 1986;380: 136–143.
- 15-Van Praag H, Kemperman G, Gage H. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. **Nat Neurosci.** 1999;2: 266–270.
- 16-Shimizu E, et al., Alterations of Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Depressed Patients with or without Antidepressants. **Biol Psychiatry.** 2003;54:70–75
- 17-Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen MV, Leick L, Hart E, et al. Evidence for a release of BDNF from the brain during exercise. **Exp. Physiol.** 2009;94(10): 062-69.
- 18-Nelson AJ, Iwamoto GA. Reversibility of exercise-induced dendritic attenuation in brain cardiorespiratory and locomotor areas following exercise detraining. **J Appl Physiol.** 2006;101: 1243–1251.
- 19-Ryan JW and Waldrop TG. Hypoxia sensitive neurons in the caudal hypothalamus project to the periaqueductal gray. **Respir Physiol.** 1995;100: 185–194.
- 20-Vertes RP, Crane AM. Descending projections of the posterior nucleus of the hypothalamus: phaseolus vulgaris leucoagglutinin analysis in the rat. **J Comp Neurol.** 1996;374: 607–631.
- 21-Waldrop TG, Eldridge FL, Iwamoto GA, Mitchell JH. Central neural control of respiration and circulation during exercise. In: Handbook of Physiology. Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems. Bethesda, MD: **Am. Physiol. Soc.** 1996; 333–380.
- 22-Radley JJ, Rocher AB, Janssen WGM, Hof PR, McEwen BS, Morrison JH. Reversibility of apical dendritic retraction in the rat medial prefrontal cortex following repeated stress. **Exp Neurol.** 2005;196: 199–203.
- 23-Toney GM, Mifflin SW. Sensory modalities conveyed in the hindlimb somatic afferent input to nucleus tractus solitarius. **J Appl Physiol.** 2000;88: 2062–2073.
- 24-Bandler R, Shipley MT. Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression? **TINS.** 1994;17:379– 389.
- 25-Lovick TA. Descending projections from the ventrolateral medulla and cardiovascular control. **Pflu"gers Arch.** 1985;404: 197–202.
- 26-Behbehani MM. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. **Prog Neurobiol.** 1995;46: 575–605.
- 27-Ciriello J, Caverson MM, Polosa C. Function of the ventrolateral medulla in the control of circulation. **Brain Res.** 1986;396: 359–391.
- 28-Evangelista FS, Martuchi SED, Negrão CE, Brum PC. Loss of resting bradycardia with detraining is associated with intrinsic heart rate changes. **Braz J Med Biol Res.** 2005;38: 1141–1146.
- 29-Mujika I, Padilla S. Detraining: loss of training-induced physiological and performance adaptations. Part I. **Sports Med.** 2000;30: 79–87.
- 30-Grassi G, Seravalle G, Calhoun D, Bolla GB, Mancia G. Physical exercise in essential hypertension. **Chest.** 1992;101: 312–314.
- 31-Esler M, Hastings J, Lambert G, Kaye D, Jennings G, Seals DR. The influence of aging on the human sympathetic nervous system and brain norepinephrine turnover. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** 2002;282: R909–R916.
- 32-Juraska JM. Gender differences in the dendritic tree of hippocampal dentate gyrus of weaning age rats. **Developmental Brain Research.** 1990; 53: 291-294
- 33-Briones TL, Klintsova AY, Greenough WT. Stability of synaptic plasticity in the adult rat visual cortex induced by complex environment exposure. **Brain Res.** 2004;1018: 130–135.
- 34-Green EJ, Greenough WT, Schlumpf BE. Effects of complex or isolated environments on cortical dendrites of middle-aged rats. **Brain Res.** 1983;264: 233–240.

35-Holloszy JO, Smith EK, Vining M, Adams S. Effect of voluntary exercise on longevity of rats. **J Appl Physiol.**1985;59: 826–831.

36-Michelini LC. The NTS and integration of cardiovascular control during exercise in normotensive and hypertensive individuals. **Curr Hypertens Rep.** 2007;9: 214–221.

37-Pacak K, Palkovits M, Kopin IJ, Goldstein DS. Stress-induced norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus and pituitaryadrenocortical and sympathoadrenal activity: in vivo microdialysis studies. **Front Neuroendocrinol.** 1995; 16: 89–150.

38-Sakaguchi T, Bray GA. Effect of norepinephrine, serotonin and tryptophan on the firing rate of sympathetic nerves. **Brain Res.** 1989; 492: 271–280.

39- Bedny M, Pascual-Leone A, Dravida S, Saxe R. A sensitive period for language in the visual cortex: Distinct patterns of plasticity in congenitally versus late blind adults. **Brain Lang.** 2011. [Epub ahead of print].