

Relação entre o sistema renina angiotensina e as respostas cardiovasculares promovidas pelo exercício físico

Relationship between the renin-angiotensin system and cardiovascular responses promoted by exercise training

Karla F. Goessler¹, Marcos D. Polito²

RESUMO

Introdução e objetivos: o sistema renina angiotensina (SRA) apresenta importante função na homeostase do sistema cardiovascular, e a ativação da via clássica resulta na formação de angiotensina II, que leva ao aumento da pressão arterial (PA). No entanto, novos estudos tem evidenciado a ativação da via da angiotensina (1-7), a qual apresenta respostas contrárias a Angiotensina II e consequentemente reduz a PA. Considerando que o exercício físico interfere nas respostas cardiovasculares, este estudo teve o propósito de revisar a literatura quanto a possível relação do treinamento físico com o SRA.

Métodos: o trabalho foi dividido em sessões de estudos que envolveram animais e estudos com seres humanos. A busca destes estudos foi realizada na base *Medline* e os principais critérios foram amstras com animais ou seres humanos e artigos publicados em inglês. Depois de aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foram encontrados 12 artigos envolvendo animais e oito envolvendo seres humanos.

Resultados: Os estudos demonstraram que existe uma relação entre o treinamento físico e o SRA, sendo que as respostas cardiovasculares observadas após o exercício físico pode apresentar alguma relação com o SRA. Além disso, estudos com seres humanos demonstraram que polimorfismos em alguns genes do SRA podem ser determinantes para as respostas cardiovasculares encontradas após o exercício físico.

Considerações finais: Tendo em vista as recentes investigações que relacionam as respostas cardiovasculares após o exercício físico com o SRA, esta relação parece ser importante ao considerar os mecanismos responsáveis por promover determinadas respostas cardiovasculares após o exercício físico, como a hipotensão.

Palavras-chave: Sistema Renina-Angiotensina. Sistema Cardiovascular. Exercício Físico.

¹Mestre em Educação Física; ²Doutor em Educação Física. Programa de Pós-graduação Associado em Educação Física UEM/UEL – Universidade Estadual de Londrina, Londrina/PR, Brasil.

Correspondência:
Marcos Doederlein Polito - marcospolito@uel.br
Centro de Educação Física e Esporte
Universidade Estadual de Londrina, Campus Universitário.
Rodovia Celso Garcia Cid, Pr 445, Km 380
CEP: 86051090 – Londrina/PR – Brasil.
Telefone: (43) 3371-4000.

Artigo recebido em 16/05/2013
Aprovado para publicação em 05/09/2013

Introdução

O sistema renina angiotensina (SRA) apresenta importante papel no controle da homeostase cardiovascular. A via clássica e mais conhecida desse sistema corresponde a: 1) formação da renina nas células justaglomerulares dos rins; 2) ligação da renina ao angiotensinogênio; 3) formação da angiotensina I; 4) formação da angiotensina II (Ang II) por meio da enzima conversora de angiotensina (ECA). Formada a Ang II, sua ligação com o receptor At1 pode desencadear o aumento da pressão arterial.¹ Entretanto, existem outras vias deste sistema, as quais também são capazes de ativar o SRA e desencadear respostas opostas daquelas encontradas pela via clássica. Por exemplo, alguns estudos recentes demonstraram que a ativação da angiotensina (1-7) [Ang (1-7)] por meio da ECA2, quando se liga ao receptor *Mas*, apresenta características contrarreguladoras das ações da Ang II como vasodilatação, ações antifibróticas, anti-hipertroóficas, anti-arritmias e inibição do crescimento dos cardiomiócitos.^{2,3,4}

Considerando a importância do treinamento físico como tratamento não farmacológico para o controle da hipertensão arterial⁵ e a possível participação do SRA nessas respostas, alguns autores investigaram o efeito do treinamento físico no eixo ECA2/ Ang (1-7) e sua relação com as respostas hemodinâmicas e cardiovasculares.^{6,7,8} Esses estudos demonstraram que o treinamento físico aumenta a atividade da ECA2 e da Ang (1-7) em ratos normotensos⁶ e hipertensos.⁸ Porém, não foram observadas alterações nos valores de pressão arterial. Por outro lado, o tratamento com Ang (1-7) associado ao treinamento físico pode reduzir a pressão arterial sistólica em hipertensos.⁷ Sendo assim, por ser controversa a participação do SRA em resposta ao treinamento físico e, além disso, por existir uma via recente do SRA, a qual apresenta características contrárias às observadas pelo eixo clássico de ativação deste sistema, o objetivo deste estudo foi revisar a literatura em relação aos efeitos do SRA nas respostas cardiovasculares relacionadas ao treinamento físico.

Para maior compreensão dos mecanismos envolvidos, este estudo abordou artigos com estudos conduzidos em animais e em seres humanos. Foi realizada uma bus-

ca na base de dados *Medline* adotando os seguintes termos: *renin angiotensin system* associado aos termos *exercise, aerobic exercise, training, physical training, resistance, strength training, polymorphism and exercise training, genetic and exercise training e physical exercise* no título ou no resumo. Como critério de inclusão, foram considerados artigos originais, que envolvessem animais ou seres humanos e que tivessem como objeto de estudo o SRA e o treinamento físico. Além disso, foram incluídos artigos apenas em inglês, publicados até julho de 2012.

Inicialmente foram encontrados 111 artigos, envolvendo animais e seres humanos. Foram excluídos: 44 artigos de revisão, uma metanálise, um artigo de recomendação, um artigo de homenagem e dois estudos *in vitro*. Por fim, restaram 22 artigos envolvendo animais e 40 artigos envolvendo seres humanos, sendo os critérios de exclusão tratados de forma isolada e apresentados nas Figuras 1 e 2.

Estudos envolvendo animais

Foram selecionados 12 artigos originais envolvendo animais e os critérios de exclusão estão apresentados na Figura 1. Os principais resultados desses estudos estão descritos na Tabela 1.

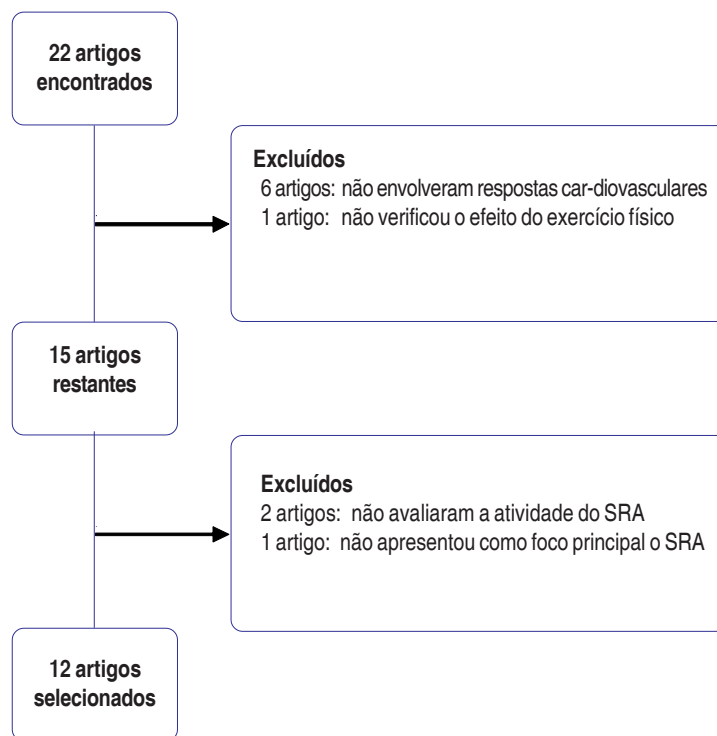


Figura 1: Processo de seleção dos artigos envolvendo animais

Em relação aos animais, a maior parte dos estudos utilizaram ratos⁶⁻¹⁵, mas também foi encontrado um estudo que utilizou camundongo¹⁶ e outro coelhos.¹⁷ Além da diferença entre as espécies, nos estudos com ratos, houve variação na linhagem (*Wistar*),^{6,8,9,10,12,13,14} espontaneamente hipertensos (SHR)^{8,11,15} e *Sprague-Dawley*.⁷ Assim, alguns estudos trabalharam com animais normotensos,^{6,8,9,13,14} e outros com animais hipertensos, sendo eles animais SHR^{8,11,15} ou normotensos com hipertensão induzida por DOCA-sal¹⁰ ou nefrectomia (retirada de dois rins e aplicação de um clipe na artéria renal – 2K1C).⁷ Alguns estudos também utilizaram animais com insuficiência cardíaca^{16,17} ou infarto do miocárdio.¹⁰ Quanto ao treinamento físico, um estudo utilizou treinamento contra resistência⁹, e os demais realizaram natação^{6,7,8,10,12-15} ou esteira.^{11,16,17}

Nesse sentido, alguns estudos tiveram como objetivo investigar a influência dos componentes do SRA nas respostas cardiovasculares promovidas pelo treinamento físico apenas em animais normotensos, sem outras patologias associadas.^{6,9,13,14} Entre estes estudos, Barauna et al.⁹ investigaram os efeitos dos componentes do SRA na hipertrofia cardíaca promovida pelo treinamento contra resistência. Para verificar os efeitos sistêmico e local do SRA, foi realizado o bloqueio da renina plasmática (adição de 1% de sal na água) ou o bloqueio do receptor AT₁ (administração de losartan, na concentração de 10mg. kg⁻¹. dia⁻¹ na água). Os autores observaram hipertrofia ventricular esquerda para todos os grupos treinados em relação ao controle, exceto para o grupo treinado e tratado com losartan, o que sugere um papel chave do SRA local para a hipertrofia fisiológica promovida pelo treinamento contra resistência. Para comprovar esses achados, o treinamento contra resistência aumentou a expressão do receptor AT₁, reduziu a expressão do angiotensinogênio e não alteraram os demais componentes do SRA. Os autores sugerem que os resultados encontrados podem ser explicados por uma possível ação da carga mecânica promovida pelo treinamento contra resistência, que pode ativar diretamente o receptor AT₁, mesmo na ausência de Ang II.

Em relação à natação, Fernandes et al.⁶ e Oliveira et al.¹³ utilizaram o mesmo delineamento de treino (composto por dois protocolos com diferentes frequências de treinamento). Os autores investigaram o efeito de ambos os protocolos na expressão dos mRNAs que regulam o SRA e o papel do SRA local e sistêmico na hipertrofia fisiológica. Como esperado, em ambos

os estudos, o protocolo com maior frequência de treinamento apresentou maior hipertrofia cardíaca. Assim como observado no treinamento contra resistência,⁹ os dois protocolos de natação aumentaram a expressão do gene do receptor AT₁ e reduziram os níveis cardíacos de angiotensinogênio. Ambos os protocolos também reduziram os níveis cardíacos de Ang I, como consequência da redução do substrato angiotensinogênio, sendo que esta redução foi acompanhada por uma diminuição da AngII, indicando uma atenuação no eixo ECA/AngII pelo treinamento físico.⁶ Por outro lado, foi demonstrado que o treinamento físico aumenta a expressão da ECA2 e a formação de Ang(1-7) e, além disso, o aumento da relação Ang (1-7) / Ang II,⁶ o que sugere uma maior produção de Ang(1-7) e/ou maior degradação de Ang II.⁸ Dessa forma, o desequilíbrio entre o eixo Ang II / ECA e Ang (1-7) / ECA2, e suas ações opostas, sugerem a participação do SRA nos benefícios cardiovasculares promovidos pelo treinamento físico, considerando as ações antirremodelamento do eixo Ang(1-7), as quais incluem inibição do crescimento dos cardiomiócitos, prevenção da fibrose cardíaca e redução da hipertrofia cardíaca.^{2,3,4}

Complementando o estudo de Fernandes et al.,⁶ a pesquisa de Oliveira et al.¹³ verificou o efeito do protocolo de natação com maior e menor frequência de treino na resposta sistêmica e local do SRA. A inibição sistêmica do SRA, induzida por meio da ingestão de 1% de sal adicionado à água, não reduziu a hipertrofia cardíaca promovida por ambos os protocolos de natação,¹³ assim como observado para o treinamento contra resistência.⁹ Por outro lado, os grupos que tiveram a inibição da ECA (enalapril, 60 mg. kg⁻¹. dia⁻¹) ou o bloqueio dos receptores AT₁ (losartan, 60 mg. kg⁻¹. dia⁻¹) apresentaram redução na hipertrofia cardíaca.¹³ Nesse sentido, os estudos apontam que as alterações cardiovasculares promovidas pelo treinamento físico aeróbico ou contra resistência, especificamente a hipertrofia ventricular esquerda, é regulada por meio da atividade local do SRA e é independente da participação sistêmica.^{9,13} Por outro lado, um estudo menos recente¹⁰ demonstrou que o bloqueio do receptor AT₁ não atenuou a hipertrofia cardíaca promovida pelo treinamento de natação. Dessa forma, esses autores, ao contrário de estudos mais recentes,^{6,9,13} sugerem que os mecanismos da hipertrofia fisiológica são independentes das ações do SRA.¹²

Nessa perspectiva, animais SHR sedentários apresentam uma maior concentração de Ang II no coração e menor concentração plasmática de Ang (1-7)

comparado a animais normotensos (*Wistar*).⁸ Além disso, o treinamento físico reduziu os níveis plasmáticos de Ang II em animais hipertensos e normotensos.⁸ Porém, essa redução não foi acompanhada por alterações nos valores de pressão arterial,⁸ o que sugere que o desenvolvimento da hipertensão em SHR pode não estar associado ao SRA. Em animais normotensos, o treinamento não alterou a concentração de Ang (1-7) no coração e na expressão do receptor *Mas*.⁸ No entanto, os SHR treinados apresentaram aumento na concentração de Ang (1-7) e na expressão do receptor *Mas*⁸ e, como observado em outro estudo com animais normotensos,⁶ apresentaram aumento também na relação Ang(1-7)/AngII. Inclusive, nesse estudo com animais normotensos,⁶ o treinamento físico não promoveu hipertrofia cardíaca e alterações após o período de treinamento nos níveis de Ang(1-7), expressão do mRNA e proteína *Mas*, o que sugere que o eixo Ang (1-7)/*Mas* no coração é particularmente ativado pelo treinamento em situações patológicas.⁸ Devido a esses achados, os autores hipotetizaram que o treinamento pode induzir um aumento na atividade da ECA2, uma vez que é altamente expressa no coração e possui maior afinidade catalítica para AngII, formando Ang (1-7).⁸

Em outra abordagem, Zamo et al.¹⁵ verificaram os efeitos do treinamento físico no SRA de animais SHR em relação à idade, considerando que o estágio da hipertensão nessa situação está correlacionado com o desenvolvimento do animal. As reduções na pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial média (PAM) pelo treinamento físico foram observadas tanto para animais jovens (PAS: sedentários 168±2 vs. treinados 160±2 mmHg – P<0,05/ PAM: sedentários 145±2 vs. treinados 140±2 mmHg – P<0,05) quanto para animais adultos (PAS: sedentários 191±3 vs. treinados 175±3 mmHg – P<0,05/ PAM: sedentários 161±2 vs. treinados 149±2 mmHg – P<0,05). Porém, reduções na pressão arterial diastólica (PAD) foram observadas apenas para animais jovens (sedentários 131±1 vs. treinados 124±2 mmHg – P<0,05). Em animais jovens, o treinamento físico reduziu em 20% a atividade da ECA no coração e aumentou 75% a atividade da renina plasmática. Por outro lado, em animais adultos, houve uma redução de 11% da atividade sistêmica da ECA e de 39% na atividade da renina plasmática, comparado ao grupo sedentário. Não foram observadas diferenças na atividade sistêmica da ECA em animais jovens ou na atividade local da ECA no coração de animais adultos após o período de treinamento. Em

ambos os grupos treinados (jovens e adultos) foram observadas reduções nos níveis de Ang II, comparado aos respectivos controles sedentários, o que pode parcialmente explicar as reduções na pressão arterial. Além disso, o treinamento físico reduziu 50% da expressão do gene do angiotensinogênio em animais jovens. Nesse estudo, pode-se observar que existem algumas alterações em resposta ao treinamento, como redução na atividade sistêmica da ECA e da renina plasmática, as quais são encontradas apenas em animais adultos, e redução na expressão do angiotensinogênio, observadas apenas em animais jovens. O desenvolvimento da hipertensão em SHR ocorre paralelamente ao desenvolvimento do animal e, dessa forma, animais jovens ainda não atingiram a elevação geneticamente programada da pressão arterial, assim como as alterações observadas no estado hipertensivo. Portanto, mesmo sendo observadas alterações hemodinâmicas em ambos os grupos (jovens e adultos) pelo treinamento físico, a modulação do SRA apresentou-se de forma distinta entre esses grupos devido ao estágio de desenvolvimento da hipertensão.

Diferentemente dos demais estudos que utilizaram animais SHR para estudar a hipertensão,^{8,11,15} um estudo investigou o impacto do treinamento físico sobre os efeitos anti-hipertensivos e cardioprotetores da Ang (1-7) em ratos com hipertensão renal⁷. Para induzir a hipertensão, esses animais foram submetidos a um procedimento cirúrgico, pelo qual foi inserido um clipe na artéria renal esquerda. O treinamento de natação teve a mesma intensidade (5% do peso corporal) e duração (60min. dia⁻¹) de estudos já discutidos,^{8,13,14,15} porém foi o que apresentou menor duração de treinamento (quatro semanas). Os animais começaram a receber infusão de Ang (1-7) (576 µg. kg⁻¹. dia⁻¹ – via mini bombas de infusão) uma semana após ter iniciado o treinamento. Como resultados, não foram observadas alterações nas variáveis hemodinâmicas com a infusão de Ang (1-7) em animais sedentários normotensos e hipertensos. Porém, em animais hipertensos treinados, houve redução na PAS a partir da 2ª semana, comparado aos sedentários. Além disso, o tratamento crônico com Ang (1-7) atenuou a hipertrofia cardíaca em animais hipertensos treinados, comparado aos hipertensos treinados que não receberam Ang (1-7). Dessa forma, este estudo demonstrou que a infusão de Ang (1-7) diminui a hipertensão arterial, a hipertrofia cardíaca e a fibrose apenas em animais hipertensos treinados, sugerindo que o treinamento físico pode potencializar os efeitos benéficos

da Ang (1-7) em animais hipertensos. No entanto, os autores evidenciam que os efeitos cardioprotetores e a potencialização destes efeitos com o treinamento físico dependem das condições experimentais do estudo. Além disso, sugerem que o tratamento com Ang (1-7) pode ser importante na prevenção do remodelamento cardíaco precoce na hipertensão e pode ser uma sugestão de um tratamento terapêutico futuro, associado ao treinamento físico moderado.⁷

As alterações das variáveis que modulam o SRA podem ter influências de diferentes estímulos experimentais. Assim, Dias-Peixoto et al.¹⁰ investigaram a expressão do receptor *Mas* na hipertrofia patológica induzida pelo infarto ou hipertensão, e na hipertrofia fisiológica promovida pelo treinamento físico. Em animais hipertensos, a hipertrofia cardíaca foi acompanhada por um aumento na expressão do *Mas* no ventrículo esquerdo após seis semanas, e essa mesma diferença foi observada em animais infartados após 21 dias. Por outro lado, a hipertrofia fisiológica promovida pelo treinamento físico não foi acompanhada por alterações significativas na expressão do receptor *Mas*.¹⁰ Esses resultados evidenciam que a expressão do *Mas* no coração é regulada conforme o estímulo em que o animal é submetido (hipertensão, infarto ou treinamento físico) e também de acordo com a fase da doença, tendo em vista que as diferenças em animais hipertensos e infartados foram observadas após seis semanas e 21 dias, respectivamente. Como não houve alteração na expressão do receptor *Mas* pelo treinamento em animais normotensos,¹⁰ os autores sugerem que alterações no receptor *Mas* no coração de animais normotensos podem estar relacionadas à intensidade e/ou à duração do treinamento físico¹⁰.

O SRA tem participação em áreas centrais envolvidas no controle cardiovascular, como o núcleo paraventricular do hipotálamo e na área dorsal do tronco cerebral, incluindo o núcleo trato solitário (NTS), núcleo motor do nervo vago e a área postrema.¹⁸ Dessa forma, Felix et al.¹¹ investigaram o efeito do treinamento físico em esteira (50-60% da capacidade máxima) na expressão do SRA em áreas centrais em animais normotensos e hipertensos. Foram encontradas alterações apenas entre os grupos hipertensos, nos quais o treinamento físico reduziu a expressão do mRNA do angiotensinogênio no NTS, sendo esses valores semelhantes ao grupo controle normotensos. Ainda houve uma forte correlação positiva entre os níveis de mRNA do angiotensinogênio no NTS e os valores basais de pressão arterial e suas reduções após

o treinamento físico. Esse estudo¹¹ reforça a hipótese de que o treinamento físico de baixa intensidade é eficaz em promover a queda da pressão arterial e em bloquear a expressão do angiotensinogênio e, dessa forma, diminuir a atividade central do SRA.

Assim, considerando as diferentes situações patológicas (a participação do SRA em áreas centrais e também no coração), dois estudos verificaram a influência do treinamento físico na atividade do SRA central em coelhos¹⁷ e no coração em camundongos,¹⁶ ambos com insuficiência cardíaca. Em coelhos,¹⁷ foi observada maior expressão da ECA e menor expressão da ECA2 em animais sedentários, e o treinamento físico normalizou a expressão das duas enzimas (com valores semelhantes ao controle). Por outro lado, o estudo com camundongos¹⁶ não demonstrou alterações na ECA, porém estes animais apresentaram aumento nos níveis cardíacos de Ang II e na expressão de angiotensinogênio. Contudo, o treinamento físico reduziu os níveis de Ang II e, assim como observado em áreas centrais¹⁷, reduziu a atividade da ECA e aumentou a expressão de ECA2 no coração.¹⁷ A normalização proporcionada com o treinamento físico na atividade central e local do SRA em animais com insuficiência cardíaca é um resultado importante, podendo ser uma nova opção de tratamento não farmacológico.

Por fim, Rocha et al.¹⁴ estudaram o efeito do treinamento físico associado às doses supra fisiológicas de esteróides anabolizante se a relação da hipertrofia cardíaca promovida por estas duas intervenções com o SRA. O treinamento associado ao uso de esteróides aumentou significativamente a hipertrofia cardíaca e, além disso, apresentou fibrose intersticial. Houve relação da participação do SRA na hipertrofia cardíaca, porém não foram avaliadas se essa participação é local ou sistêmica. Além disso, a melhora na função ventricular esquerda promovida pelo treinamento físico é perdida com o uso de esteróides.¹⁴

A partir dos estudos envolvendo animais encontrados nesta revisão, observa-se que o SRA apresenta alguma relação com o treinamento físico. Assim, a maioria dos estudos demonstrou que o treinamento físico interfere nas respostas do SRA no coração, sistêmica e central. A partir desses achados, surge mais uma perspectiva em relação ao treinamento físico e sua atuação no sistema cardiovascular, pois além de alguns estudos terem demonstrado sua interferência na via da Ang II, recentemente também se investiga sua participação na via da Ang (1-7), a qual apresenta efeitos contrários aos da Ang II.

Tabela 1

Respostas cardiovasculares e sistema renina angiotensina em resposta ao exercício físico em animais

| Estudo | Animais | n total | Protocolo de treinamento | Objetivo Principal | Resultados |
|-----------------------------------|-----------------------------|---------|--|--|---|
| Barauna et al. ⁹ | Ratos Wistar (Machos) | 36 | Treinamento contra resistência: 4 séries, 12 repetições, 5 vezes/semana, 4 semanas; Intensidade: 65-75% de 1RM. | Verificar a participação do SRA na hipertrofia cardíaca induzida pelo treinamento contra resistência. | O bloqueio do SRA não alterou a PA e FC em animais sedentários e treinados; Hipertrofia cardíaca (VE) para os grupos treinado (2,15±0,05 mg/g) e treinado + sal (2,19±0,06 mg/g) vs. controle (1,98±0,04 mg/g) – NS para o grupo treinado + losartan (1,99±0,03 mg/g); Treinamento não alterou a atividade da ECA no soro e da renina plasmática; Redução de 30% pelo treinamento na expressão do angiotensinogênio vs. grupo controle (P<0,01); Aumento de 56% pelo treinamento na expressão do receptor AT ₁ (P<0,05). |
| Dias-Peixoto et al. ¹⁰ | Ratos Wistar (Machos) | 15 | Natação: 40-60 min/dia, 5 vezes/semana, 10 semanas; Intensidade: 50-80% do peso máximo obtido no teste de esforço (cargas atadas à cauda). | Verificar a expressão do receptor Mas na hipertrofia cardíaca patológica (infarto e hipertensão) e fisiológica (TF). | Treinamento: Induziu hipertrofia (treinados: 3,84±0,10 mg/kg vs. sedentários: 3,41±0,02 mg/kg), NS a expressão da proteína Mas; Hipertensão: Induziu hipertrofia cardíaca após 4-6 semanas de hipertensão e após 6 semanas houve aumento na expressão da Mas vs. controle; Infarto do miocárdio: redução na expressão da Mas após 21 dias de infarto vs. controle. |
| Felix et al. ¹¹ | Wistar Kyoto e SHR (Machos) | ? | Esteira: até 60min/dia, 5 vezes/semana, 12 semanas; Intensidade: 50-60% da capacidade máxima obtida no teste máximo. | Verificar a influência do TF na expressão central do SRA. | Bradycardia de repouso em ambos os grupos (WKY e SHR) treinados vs. sedentários (WKY= 320±9 vs. 292±6bpm; SHR= 357±12 vs. 317±7bpm); ↓ PAM no grupo SHR treinado vs. SHR sedentário (166±3 vs. 177±2mmHg); ↑ expressão central do SRA para os animais SHR; TF normaliza atividade do SRA no NTS de SHR . |
| Geenen et al. ¹² | Ratos Wistar (Machos) | ? | Natação: 2 semanas iniciais – 30-40min, 2 vezes/dia. 3ª a 8ª semana: 90 min, 2 vezes/dia. | Verificar se a hipertrofia cardíaca promovida pelo TF depende da atuação do receptor AT1. | ↑ peso VE para os grupos treinados vs. sedentários (com o sem bloqueio do receptor AT1) hipertrofia cardíaca por estímulo fisiológico (TF) não é influenciada pelo estímulo dos receptores AT1. |
| Kar et al. ¹⁷ | Coelhos Brancos (Machos) | 55 | Esteira: 30min/dia, 6 vezes/semana, 3 semanas. Intensidade: corrida de 5min a 5m/min. | Verificar se o exercício físico altera o equilíbrio entre a ECA e ECA2 no cérebro em animais com IC. | Os grupos treinados (controle e com insuficiência cardíaca) apresentaram bradycardia de repouso comparado aos sedentários e aos valores pré-treinamento; ↑ expressão da ECA e ↓ expressão da ECA2 central para os animais com insuficiência cardíaca; Houve normalização na expressão da ECA e ECA2 para os animais com insuficiência cardíaca treinados. |
| Fernandes et al. ⁶ | Ratos Wistar (Fêmeas) | 42 | Natação: Protocolo 1: 60min/dia, 5 vezes/semana, 10 semanas. Protocolo | Elucidar os mecanismos que envolvem o SRA na | PAS, PAD e PAM: NS entre os grupos; ↓ FC grupos treinados vs. sedentário; NS “ na FC entre os dois protocolos de treinamento; |

| | | | | | |
|-------------------------------|--------------------------------|------|--|---|--|
| | | | 2: semelhante ao protocolo 1 até a 8ª semana. 9ª semana: 2 vezes/dia, 10ª semana: 3 vezes/dia, sessões de 60min. Intensidade: 5% do peso corporal em ambos os protocolos. | hipertrofia cardíaca promovida pelo TF. | Hipertrofia ventricular esquerda: 13% (P<0,05) com o protocolo 1 e de 27% (P<0,01) com o protocolo 2 vs. sedentário; ↑ atividade sistêmica da ECA de 23,5% (P<0,05) e da atividade da renina plasmática de 126% (P<0,01) apenas para o grupo treinado com o protocolo 2 vs. sedentário; ↓ da atividade local da ECA no VD (40%) e no VE (32%) para o protocolo 2 vs. sedentário; ↑ atividade da ECA2 de 41% (P<0,01) o protocolo 2 vs. sedentário; ↑ expressão gênica do AT1 em ambos os protocolos vs. sedentário; ↓ níveis cardíacos de angiotensinogênio em ambos os protocolos de treinamento; ± expressão protéica da ECA2 e formação da Ang (1-7) em ambos os protocolos de treinamento. |
| Pereira et al. ¹⁶ | Camundongos ARKO e WT (Machos) | 55 | Esteira: Velocidade e duração aumentada até atingir 60% da velocidade média obtida no teste máximo, 5 vezes/semana, 8 semanas. | Verificar o efeito do TF nos níveis de AngII cardíaca em ratos com insuficiência cardíaca. | Bradycardia de repouso para os animais treinados; Animais com insuficiência cardíaca: ↑ níveis de Ang II cardíaca e ↑ expressão angiotensinogênio – alterações NS para ECA; Animais com insuficiência cardíaca treinados: ↓ níveis cardíacos de Ang II, ↓ na atividade da ECA – alterações NS para a expressão do angiotensinogênio e ↓ expressão da ECA2. |
| Shah et al. ⁷ | Ratos Sprague-Dawley (Machos) | ~ 48 | Natação: 5 vezes/semana, 1h/dia, 4 semanas. | Verificar se o TF potencializa os efeitos benéficos da Ang (1-7). | O tratamento crônico com Ang (1-7) ou o TF não alterou a PAS em animais sedentários (controle e hipertensos 2K1C); Ang (1-7) + treinamento ↓ PAS a partir da 2ª semana em animais hipertensos; ↓ hipertrofia cardíaca para hipertenso treinado + Ang (1-7) vs. hipertenso treinado |
| Oliveira et al. ¹³ | Ratos Wistar (fêmeas) | 112 | Natação: Protocolo 1: 60min/dia, 5 vezes/semana, 10 semanas. Protocolo 2: semelhante ao protocolo 1 até a 8ª semana. 9ª semana: 2 vezes/dia, 10ª semana: 3 vezes/dia, sessões de 60min. Intensidade: 5% do peso corporal em ambos os protocolos. | Investigar o papel do SRA local e sistêmico na hipertrofia fisiológica induzida pelo treinamento físico. | Bradycardia de repouso em ambos os grupos treinados; Hipertrofia do VD: 10% para o protocolo 1 e 22% para o protocolo 2; Hipertrofia do VE: 20% para o protocolo 1 e 30% para o protocolo 2; A inibição da ECA atenuou a hipertrofia cardíaca em ambos os protocolos; O bloqueio dos receptores AT1 impediu totalmente a hipertrofia cardíaca em ambos os protocolos; ↑ hipertrofia cardíaca em ambos os grupos treinados com a inibição da liberação de renina, através da dieta com sal. |
| Rocha et al. ¹⁴ | Ratos Wistar (Machos) | 56 | Natação: 5 vezes/semana, 60min/dia, 10 semanas. Intensidade: aumento gradual da carga até atingir 5% do peso corporal. | Verificar a participação do SRA SRA hipertrofia cardíaca modulada pelo uso de esteróides anabólicos e do treinamento físico | Houve hipertrofia cardíaca nos grupos tratados com esteróides, treinados e ambos comparados ao controle; Hipertrofia cardíaca com fibrose promovida pelo treinamento físico + esteróides está associada a ativação do SRA; |

| | | | | | |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------|--|--|---|
| | | | | | A melhora na função do VE promovida pelo treinamento físico é eliminada com o uso de esteróides. |
| Zamo et al. ¹⁵ | Ratos SHR (Machos) | 51 | Natação: 5 vezes/semana, 1h/dia, 8 semanas. Intensidade: aumento gradual da carga até atingir 5% do peso corporal. | Verificar o efeito da natação em diferentes estágios da hipertensão em relação aos parâmetros hemodinâmicos e a atividade local e sistêmica do SRA. | O treinamento físico ↓ PAS, PAM e FC nos grupos jovens e adultos vs. respectivos controles; Hipertrofia do VE apenas para o grupo treinado adulto vs. sedentário; Treinamento físico no grupo de animais jovens: ↓ 20% da atividade da ECA local e ↑ 75% da atividade da renina plasmática vs. sedentário; Treinamento físico no grupo de animais adultos: ↓ 11% a atividade sistêmica da ECA e 39% a atividade da renina plasmática vs. sedentário ↓ Ang II para ambos os grupos treinados vs. sedentários; No grupo de animais jovens treinados houve ↓ na expressão do gene do angiotensinogênio de 50% (P<0,05) vs. sedentário. |
| Gomes-Filho et al. ⁸ | Ratos Wistar e SHR (Machos) | Wistar: 51 SHR: 47 | Natação: 5 vezes/semana, 1h/dia, 8 semanas. Intensidade: aumento gradual da carga até atingir 5% do peso corporal. | Verificar se os efeitos benéficos do treinamento físico estão relacionados com alterações no receptor Mas e nos níveis de Ang(1-7) no plasma e no coração. | O TF não alterou a PAM em ambos os grupos; Houve hipertrofia cardíaca em ambos os grupos treinados vs. respectivos controles sedentários; ↑ concentração cardíaca de Ang II e ↓ de Ang (1-7) plasmática para SHR sedentários vs. Wistar sedentários; O TF ↓ níveis plasmáticos de Ang II em ambos os grupos (SHR e Wistar); ↑ Ang (1-7) no VE e ↑ expressão do mRNA Mas para SHR treinado vs. SHR sedentário; ↑ Ang(1-7)/AngII no VE para SHR treinado vs. SHR sedentário. |

NS - diferença não significativa; SHR - ratos espontaneamente hipertensos; SRA - sistema renina angiotensina; Ang II - angiotensina II; Ang (1-7) - angiotensina (1-7); Mas - receptor Mas ativa a via Ang (1-7); ECA e ECA2 - enzima conversora de angiotensina; VD - ventrículo direito; VE - ventrículo esquerdo; ARKO - linhagem de camundongos com insuficiência cardíaca; WT - camundongos selvagem, controle do ARKO; 2K1C - animais nefrectomizados (retirada dos dois rins e aplicação de 1 clipe para indução da hipertensão); IC - insuficiência cardíaca; PAS - pressão arterial sistólica; PAM - pressão arterial média; FC - frequência cardíaca; NTS - núcleo trato solitário; TF: treinamento físico.

Estudos envolvendo seres humanos

Foram selecionados oito artigos envolvendo seres humanos e os critérios de exclusão estão demonstrados na Figura 2. Os principais resultados destes estudos estão apresentados na Tabela 2.

Os primeiros estudos envolvendo seres humanos que relacionaram o exercício físico e o SRA investigaram seus fatores neuro-humorais relacionados às respostas cardiovasculares em resposta ao exercí-

cio físico.¹⁹⁻²² Após esses estudos, as pesquisas nessa área voltaram-se também para os aspectos genéticos do SRA e sua relação com as respostas cardiovasculares e o exercício físico.²³⁻²⁶

Em relação ao protocolo de exercício físico, todos os estudos realizaram exercício aeróbico em cicloergômetro^{19,20,23,25,26} ou esteira.^{21,22,24} Quanto à duração, alguns estudos investigaram o efeito agudo do exercício físico^{20-23,25} e outros verificaram o efeito do treinamento físico durante 7-8 dias,²⁴ 12 semanas²⁶

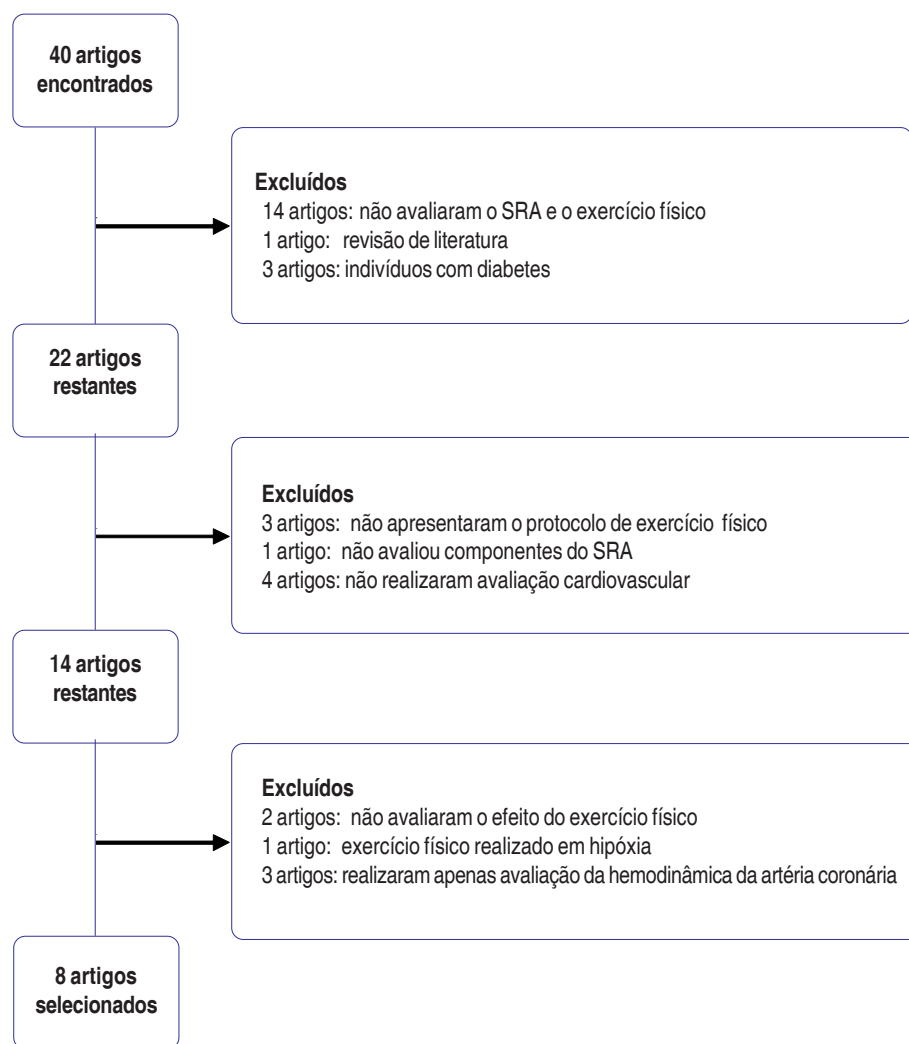


Figura 2. Processo de seleção dos artigos envolvendo seres humanos.

e 10 a 20 semanas.¹⁹ A maior parte dos estudos envolveram indivíduos hipertensos^{19,22-25} ou normotensos e hipertensos,^{20,21} sendo apenas um estudo envolvendo amostra exclusivamente normotensa.²⁶

Kinugawa et al.²¹ observaram que em situação de hipertensão, os níveis plasmáticos de alguns componentes do SRA, como a AngII e a renina, apresentaram-se elevados comparado à indivíduos normotensos. Além disso, esses mesmos autores também verificaram que aqueles indivíduos hipertensos que apresentaram altos níveis de renina plasmática tinham níveis reduzidos de peptídeo atrial natriurético, tanto em repouso quanto após uma sessão de exercício físico. Além disso, quando os indivíduos foram categorizados de acordo com o nível de renina plasmática, não

foram observadas diferenças entre eles na PAS, PAD e frequência cardíaca (FC), durante e após o exercício²¹ o que sugere que a concentração de renina plasmática pode ser um fator que não interfere na hipertensão pós-exercício.

Jindra et al.²⁰ verificaram que o aumento inicial da PAS e da PAD promovido pelo exercício físico apresenta forte relação do SRA com o sistema nervoso simpático. Além disso, ao categorizar a amostra por idade, observaram que não existem diferenças dos mais jovens para os mais idosos para a PAS, PAD, PAM e FC durante e após o exercício, em normotensos e hipertensos.²⁰ Por outro lado, encontraram uma correlação negativa significativa para a atividade da renina plasmática com a idade.²⁰ Dessa forma, sugere-

re-se que além do nível inicial de renina plasmática,²¹ a idade também parece não interferir na hipotensão pós-exercício.²⁰ No entanto, outra variável que pode interferir na hipotensão pós-exercício é a etnia.²² Os níveis basais elevados de renina podem explicar em partes as diferenças existentes entre brancos e negros, considerando que indivíduos afro-americanos apresentam maiores níveis basais de renina comparados aos caucasianos, o que pode refletir na hipotensão pós-exercício.²² Indivíduos negros também apresentam maior vasoconstrição em resposta aos níveis elevados de renina. No entanto, durante a recuperação do exercício, essas alterações no SRA não interferiram em outras variáveis hemodinâmicas, sugerindo que os vasos periféricos de negros podem ser mais sensíveis comparado aos efeitos vasoconstritores do SRA, em relação aos brancos.²²

Nesse contexto, Kiyonaga et al.¹⁹ diferentemente do estudo anterior,²⁰ encontraram que a eficiência do exercício físico em pacientes hipertensos depende do valor inicial de renina plasmática. Indivíduos que apresentaram redução na atividade da renina plasmática após 10 a 20 semanas de treinamento tiveram maiores reduções na PA, porém não foram observadas outras alterações nos demais componentes do SRA.¹⁹ Além disso, ao fazer a estratificação entre responsivos e não responsivos ao treinamento físico como terapia anti-hipertensiva observam-se que hipertensos com menores níveis basais de renina respondem melhor ao treinamento físico.¹⁹ Considerando as controvérsias existentes na literatura e poucas informações referentes aos aspectos que relacionam o SRA com a hipotensão pós-exercício, alguns estudos investigaram os fatores genéticos que podem estar envolvidos nesta relação.²³⁻²⁶

Em relação à etnia, indivíduos afro-americanos homocigotos de genótipos II, apresentaram reduções significativas na PAS, PAD e PAM 24 horas após o treinamento físico, comparado aos valores pré treinamento.²⁴ Por outro lado, em indivíduos da mesma raça, porém heterocigotos ID ou homocigotos DD, não foram observadas alterações na PA após o treinamento físico.²⁴ Dessa forma, observa-se que os estímulos do treinamento físico alteram os sistemas fisiológicos, e que essas alterações são dependentes, em parte, do genótipo, tendo em vista que indivíduos com genótipo II podem ser mais sensíveis às alterações induzidas pelo exercício físico. Nesse sentido, dois estudos testaram a hipótese de que diferentes intensidades (leve e moderada) poderiam promover diferentes respostas

na PA de indivíduos hipertensos com genótipos diferentes.^{23,25} Assim, tais estudos observaram que indivíduos homocigotos DD, que aparentemente são mais resistentes às alterações nas respostas hemodinâmicas cardiovasculares após o exercício, apresentaram reduções na PA apenas após o exercício de baixa intensidade (40% do $VO_{2máx}$), sendo que nenhuma alteração foi observada para o exercício de intensidade moderada (60% do $VO_{2máx}$).^{23,25} No entanto, mesmo que o exercício de intensidade moderada não tenha interferência dos diferentes genótipos, houve uma redução da PAS em ambos os protocolos de exercício físico, comparado à sessão controle.²³ Em relação às respostas para esses achados, a literatura não é muito esclarecedora. Contudo, pode ser que o exercício de baixa intensidade não desencadeie efeitos vasoconstritores e estímulos no sistema nervoso simpático e no SRA, os quais são observados com o exercício físico de intensidade moderada em indivíduos que apresentam polimorfismos no SRA.²³

Além dos estudos envolvendo os polimorfismos nos genes II, ID e DD já demonstrados, outro estudo também verificou a associação entre a melhora dos fatores de risco cardiovascular após o treinamento aeróbio em polimorfismos de outros genes da ECA, do angiotensinogênio e dos receptores AT_1 e AT_2 .²⁶ Este estudo foi conduzido com mulheres normotensas, as quais participaram de um programa de treinamento com duração de 12 semanas. Os principais achados foram que o polimorfismo no gene da ECA foi o único que apresentou associação dos fatores de risco para doença cardiovascular (obesidade e baixa aptidão cardiorrespiratória) com o treinamento físico. Dessa forma, o estudo demonstrou redução na PAS, peso corporal, índices lipídicos e glicose, além do aumento na capacidade cardiorrespiratória, apenas para indivíduos com polimorfismos da ECA. No entanto, os autores relatam a limitação do estudo devido à amostra reduzida, o que pode interferir nos resultados, fazendo-se necessários, portanto, mais estudos nessa área. Além disso, por ter sido utilizada uma população de pessoas normotensas, seria interessante testar essas hipóteses em hipertensos, tendo em vista a interferência que o estágio de hipertensão tem sobre as respostas após o treinamento físico.

Alguns estudos envolvendo seres humanos demonstraram que existe uma relação de algumas variáveis do SRA, como a renina, por exemplo, com a hipotensão pós-exercício. Além disso, outros fatores, como a variação genética para o SRA, que além de

ser um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, também pode explicar, em partes, a resistência de alguns indivíduos em reduzir a PA após realizar algum tipo de exercício físico. Dessa forma, os estudos envolvendo uma avaliação mais

aprimorada em relação ao SRA, tanto relacionado à avaliação humoral quanto genética, é interessante para uma prescrição de treinamento físico mais adequado para cada indivíduo, principalmente quando tratar-se de um indivíduo hipertenso.

Tabela 2

Respostas cardiovasculares e sistema renina angiotensina em resposta ao exercício físico em seres humanos

| Estudo | Amostra | Estágio de hipertensão e/ou normotenso | Nº | Exercício | Intensidade e duração | Período de treinamento | Principais resultados |
|---------------------------------|-------------------|---|----|----------------|---|------------------------|--|
| Kiyonaga et al. ¹⁹ | 34-56 anos (M/F) | Hipertensos (Estágio 1 e 2) | 12 | Cicloergômetro | Moderada ([] de lactato ~50%VO _{2máx}) 60 min. | 10 a 20 semanas | ↓ FC após 20 semanas de treinamento; ↓ PAS, PAD após 10 semanas de treinamento com redução adicional após 20 semanas; # NS componentes SRA após 10 semanas de treinamento; Correlação negativa significativa entre a atividade da renina plasmática e a redução da PAM; Os efeitos antihipertensivos do treinamento físico dependem dos níveis iniciais da atividade da renina plasmática. |
| Jindra et al. ²⁰ | 41±2 anos (M) | Normotensos e Hipertensos (Estágio 1 e 2) | 46 | Cicloergômetro | Protocolo incremental até a exaustão | Uma sessão | ↑ inicial da PAS e PAD durante o exercício apresenta forte relação do SRA com o sistema nervoso simpático. |
| Kinugawa et al. ²¹ | 51±2 anos (M/F) | Normotensos e Hipertensos (Estágio 1 e 2) | 52 | Esteira | Protocolo incremental até a exaustão ~15 min. | Uma sessão | ↑ AngII de repouso para hipertensos vs. normotensos; PAS, PAD, FC durante o exercício semelhante entre os grupos hipertensos, classificados de acordo com o nível de renina plasmática; Hipertensos ↑ [] de renina apresentaram ↓ níveis de peptídeo atrial natriurético em repouso e após o exercício. |
| Headley et al. ²² | 47±11 anos (F) | Hipertensas (limitrofes) | 20 | Esteira | 50-60% VO ₂ pico 40 min. | Uma sessão | Afro-americanas apresentam ↑ níveis basais de renina, refletindo na hipotensão pós exercício comparada as caucasianas. |
| Jones et al. ²⁴ | 53±2 anos (M/F) | Hipertensos (Estágio 1) | 31 | Esteira | 65% FC de reserva 50 min. | 7-8 dias | Indivíduos homozigotos II ↓ PAS, PAD e PAM durante 24h após o treinamento vs. pré treinamento; |
| Pescatello et al. ²⁵ | 43,8±1,3 anos (M) | Hipertensos (Estágio 1) | 50 | Cicloergômetro | 40% do VO ₂ máx e 60% do VO ₂ máx 40 min. | Duas sessões | ↓ PA NS para indivíduos ID e o grupo DD ↓ PAD. A hipotensão pós exercício agudo é modulada por interações entre a dieta de cálcio, intensidade do exercício e polimorfismos no SRA; Homozigotos DD reduzem mais a PA após o exercício de baixa intensidade. |

| | | | | | | | |
|--------------------------------|-----------------|-------------------------|----|----------------|--|--------------|--|
| Blanchard et al. ²³ | 44±1 anos (M) | Hipertensos (Estágio 1) | 47 | Cicloergômetro | 40% do VO2máx e 60% do VO2máx 40 min. | Duas sessões | Os genótipos e a variação dos alelos do SRA foram semelhantes entre os indivíduos; Ambas as intensidades de exercício reduziram a PAS vs. sessão controle; ↓ PAD exercício de baixa intensidade vs. controle; Exercício de baixa intensidade ↓ PAS em homocigotos DD vs. II ou ID; As respostas ao exercício moderado não apresentou interferências dos genótipos. |
| Bae et al. ²⁶ | 53±6,5 anos (F) | Normotensas | 17 | Cicloergômetro | Inicial: 55% do VO2máx - 30 min. Final: 75% do VO2máx - 50 min. | 12 semanas | PAS ↓ após 12 semanas de treinamento vs. pré; Os polimorfismos dos alelos do SRA (ECA, angiotensinogênio e receptores AT1 e AT2) não apresentaram associações com a resposta cardiovasculares após o treinamento. |

NS - diferença não significativa; M/F - masculino/feminino; FC - frequência cardíaca; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; PAM - pressão arterial média; SRA - sistema renina angiotensina; [] - concentração.

Considerações finais

Como observado em estudos envolvendo animais e seres humanos, o SRA parece apresentar alguma relação com as respostas cardiovasculares após o exercício físico. No entanto, existem muitos questionamentos quanto aos mecanismos envolvidos na hipotensão pós-exercício e a participação do SRA começou a ser investigada mais recentemente. Dessa forma, com essa revisão, percebe-se que o SRA pode apresentar interferência nas respostas cardiovasculares pós-exercício, tanto nos estudos que envolveram análises humorais quanto naqueles que investigaram os polimorfismos genéticos associados aos fatores de risco cardiovascular e às respostas ao exer-

cício físico. Portanto, novos estudos que associem as análises humoral e genética do SRA com as respostas cardiovasculares pós-exercício são importantes, a fim de identificar a causa de alguns indivíduos não serem responsivos aos efeitos do exercício físico e, além disso, para uma prescrição de exercício físico como terapia anti-hipertensiva mais eficiente.

Conflito de interesses: os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos: Bolsa de doutorado Capes de Karla F. Goessler e Bolsa de produtividade em pesquisa CNPq de Marcos D. Polito.

ABSTRACT

Introduction and Objective: The renin angiotensin system (RAS) has an important function in the homeostasis of cardiovascular system, and the activation of the classical pathway results in the formation of angiotensin II which will lead to increased blood pressure (BP). However, new studies have shown the activation of the angiotensin (1-7), which shows opposite responses to angiotensin II and consequently reduces the BP. Whereas exercise interferes in cardiovascular responses, this study aimed to review the literature regarding the possible relationship of physical training with the RAS.

Methods: The work was divided into sessions of studies involving animals and studies involving humans. Searches were performed in Medline database, and the main criteria were samples with animals or humans and articles published in English. After applied the inclusion and exclusion criteria, we selected 12 articles involving animals and 8 involving humans.

Results: The studies involving animals and humans have shown that there is a relationship between physical training and RAS, and cardiovascular responses observed after exercise may have some rela-

tionship with the RAS. Furthermore, studies in humans have shown that polymorphisms in some genes of the RAS may also be crucial to the cardiovascular responses found after exercise.

Conclusion: Given the recent research linking cardiovascular responses after exercise with the SRA, this relationship seems to be important to consider the mechanisms responsible for promoting certain cardiovascular responses after exercise, such as hypotension.

Key words: Renin-Angiotensin System. Cardiovascular System. Exercise.

Referências Bibliográficas

1. Brown MJ. Renin: friend or foe? *Heart*. 2007;93: 1026-33.
2. Iwata M, Cowling RT, Gurantz D, Moore C, Zhang S, Yuan JX, et al. Angiotensin-(1-7) bind to specific receptors on cardiac fibroblasts to initiate antifibrotic and antitrophic effects. *Am J Physiol, Heart Circ Physiol*. 2005; 289(6): H2356-63.
3. Mercure C, Yogi A, Callera GE, Aranha AB, Bader M, Ferreira AJ, et al. Angiotensin(1-7) blunts hypertensive cardiac remodeling by a direct effect on the heart. *Circ Res*. 2008; 103: 1319-26.
4. Tallant EA, Ferrario CM, Gallagher PE. Angiotensin-(1-7) inhibits growth of cardiac myocytes through activation of the mas receptor. *Am J Physiol, Heart Circ Physiol*. 2005;289: H1560-6.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42: 1206-52.
6. Fernandes T, Hashimoto NY, Magalhães FC, Fernandes FB, Casarini DE, Carmona AK, et al. Aerobic exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves regulatory MicroRNAs, decreased angiotensin-converting enzyme-angiotensin ii, and synergistic regulation of angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7). *Hypertension*. 2011; 58:182-9.
7. Shah A, Oh YB, Lee SH, Lim JM, Kim SH. Angiotensin-(1-7) attenuates hypertension in exercise-trained renal hypertensive rats. *Am J Physiol, Heart Circ Physiol*. 2012; 302: h2372-80.
8. Gomes-Filho A, Ferreira AJ, Santos SH, Neves SR, Silva Camargos ER, Becker LK, et al. Selective increase of angiotensin(1-7) and its receptor in hearts of spontaneously hypertensive rats subject to physical training. *Exp Physiol*. 2008; 93:589-98.
9. Barauna VG, Magalhaes FC, Krieger JE, Oliveira EM. AT1 receptor participates in the cardiac hypertrophy induced by resistance training in rats. *Am J Physiol, Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 295: R381-7.
10. Dias-Peixoto MF, Ferreira AJ, Almeida PW, Braga VB, Coutinho DC, Melo DS, et al. The cardiac expression of Mas receptor is responsive to different physiological and pathological stimuli. *Peptides*. 2012;35: 196-201.
11. Felix JV, Michelini LC. Training-induced pressure fall in spontaneously hypertensive rats is associated with reduced angiotensinogen mRNA expression within the nucleus tractus solitarius. *Hypertension*. 2007;50: 780-5.
12. Geenen DL, Malhotra A, Buttrick PM. Angiotensin receptor 1 blockade does not prevent physiological cardiac hypertrophy in the adult rat. *J Appl Physiol*. 1996;81: 816-21.
13. Oliveira EM, Sasaki MS, Cerêncio M, Barauna VG, Krieger JE. Local renin-angiotensin system regulates left ventricular hypertrophy induced by swimming training independent of circulating renin: a pharmacological study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2009;10: 15-23.
14. Rocha FL, Carmo EC, Roque FR, Hashimoto NY, Rossoni LV, Frimm C, et al. Anabolic steroids induce cardiac renin-angiotensin system and impair the beneficial effects of aerobic training in rats. *Am J Physiol, Heart Circ Physiol*. 2007;293: H3575-83.
15. Zamo FS, Barauna VG, Chiavegatto S, Irigoyen MC, Oliveira EM. The renin-angiotensin system is modulated by swimming training depending on the age of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci*. 2011; 89: 93-9.
16. Pereira MG, Ferreira JC, Bueno CR Jr, Matos KC, Rosa KT, Irigoyen MC, et al. Exercise training reduces cardiac angiotensin II levels and prevents cardiac dysfunction in a genetic model of sympathetic hyperactivity-induced heart failure in mice. *Eur J Appl Physiol*. 2009;105: 843-50.
17. Kar S, Gao L, Zucker IH. Exercise training normalizes ACE and ACE2 in the brain of rabbits with pacing-induced heart failure. *J Appl Physiol*. 2010; 108: 923-32.
18. McKinley MJ, Albiston AL, Allen AM, Mathai ML, May CN, McAllen RM, et al. The brain renin-angiotensin system: location and physiological roles. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35: 901-18.
19. Kiyonaga A, Arakawa K, Tanaka H, Shindo M. Blood pressure and hormonal responses to aerobic exercise. *Hypertension*. 1985; 7:125-31.
20. Jindra A Jr, Savilková J, Bultas J. Relationship between plasma catecholamines and the renin-aldosterone system during exercise in normal and essential hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertens*. 1990;12: 415-35.
21. Kinugawa T, Endo A, Kato M, Kato T, Ahmed GU, Omodani H, et al. Responses of plasma catecholamines, renin-angiotensin-aldosterone system, and atrial natriuretic peptide to exercise in patients with essential Hypertension. *Cardiology*. 1997; 88: 238-45.
22. Headley SA, Keenan TG, Manos TM, Phillips K, Lachowetz T, Keenan HA, et al. Renin and hemodynamic responses to exercise in borderline hypertensives. *Ethn. Dis*. 1998;8: 312-8.
23. Blanchard BE, Tsongalis GJ, Guidry MA, La Belle LA, Poulin M, Taylor AL, et al. RAAS polymorphisms alter the acute blood pressure response to aerobic exercise among men with hypertension. *Eur J Appl Physiol*. 2006; 97: 26-33.
24. Jones JM, Park JJ, Johnson J, Vizcaino D, Hand B, Ferrell R, et al. Renin-angiotensin system genes and exercise training-induced changes in sodium excretion in African American hypertensives. *Ethn Dis*. 2006; 16: 666-74.
25. Pescatello LS, Turner D, Rodriguez N, Blanchard BE, Tsongalis GJ, Maresch CM, et al. Dietary calcium intake and renin-angiotensin system polymorphisms alter the blood pressure response to aerobic exercise: a randomized control design. *Nutr Metab*. 2007;4: 1.
26. Bae JS, Kang BY, Lee KO, Lee ST. Genetic variation in the renin-angiotensin system and response to endurance training. *Med Princ Pract*. 2007; 16: 142-6.