



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

KARLA FABIANA GOESSLER

**RELAÇÃO DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA
ALDOSTERONA COM AS RESPOSTAS
CARDIOVASCULARES AO EXERCÍCIO**

Londrina
2015

KARLA FABIANA GOESSLER

**RELAÇÃO DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA
ALDOSTERONA COM AS RESPOSTAS
CARDIOVASCULARES AO EXERCÍCIO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação associado em Educação Física UEM-UEL, como requisito à obtenção do Título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Doederlein Polito
Co-orientador: Dra. Véronique Cornelissen

Londrina
2015

Catálogo na publicação elaborada pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da Universidade Estadual de Londrina

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

G598r Goessler, Karla Fabiana.

Relação do sistema renina angiotensina aldosterona com as respostas cardiovasculares ao exercício / Karla Fabiana Goessler. – Londrina, 2015. 120 f. : il.

Orientador: Marcos Doederlein Polito.

Coorientador: Véronique Cornelissen.

Tese (Doutorado em Educação Física) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Educação Física e Esporte, Programa de Pós-Graduação em Educação Física, 2015.

Inclui bibliografia.

1. Sistema renina-angiotensina aldosterona – Teses. 2. Exercícios físicos – Teses. 3. Pressão arterial – Teses. 4. Hipertensão – Teses. 5. Educação Física – Teses. I. Polito, Marcos Doederlein. II. Cornelissen, Véronique. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Educação Física e Esporte. Programa de Pós-Graduação em Educação Física. IV. Universidade Estadual de Maringá. V. Título.

CDU 796:61

KARLA FABIANA GOESSLER

**RELAÇÃO DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA
ALDOSTERONA COM AS RESPOSTAS
CARDIOVASCULARES AO EXERCÍCIO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação associado em Educação Física UEM-UEL, como requisito à obtenção do Título de Doutor.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Marcos Doederlein Polito
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Marli Cardoso Martins-Pinge
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Emerson José Venâncio
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Cláudia Forjaz
Universidade de São Paulo - USP

Prof. Dr. Bruno Moreira da Silva
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

Londrina, 02 de Outubro de 2015.

Dedico este trabalho aos meus quatro pilares: minha mãe Maria Cecília, meu pai Carlos Goessler, minha irmã Priscila Goessler e minha avó Tereza Catureba. Eles são os meus maiores incentivadores para que eu tenha coragem de lutar por meus sonhos, onde quer que eles estejam.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, por ter me dado coragem de perseguir todos os caminhos que Ele escolheu para mim, por me fazer não desistir nos momentos mais difíceis e por todo aprendizado proporcionado nos momentos de espera. Obrigada Jesus por me mostrar diariamente que tudo está sob Seus cuidados.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Marcos Doederlein Polito por todos esses anos de trabalho e ensinamentos. Obrigada pela confiança creditada à mim e as minhas propostas de trabalho. Sei que são poucos os que tem o privilégio de pensar e executar um projeto, por isso, minha eterna gratidão por essa oportunidade, que sem dúvida, me fez crescer não só como profissional, mas como pessoa. Além disso, agradeço por todas as portas que me abriu até hoje, e por nunca medir esforços em contribuir para que eu tenha a oportunidade de continuar evoluindo profissionalmente. Também agradeço por sua constante disponibilidade até mesmo quando eu estava na Bélgica, por todas as reuniões via Skype que no final sempre acabavam me tranquilizando. Por fim, agradeço por todo o incentivo para os planos futuros.

I would like to thank my supervisor in Belgium, Dr. Véronique Cornelissen. Thank you for giving me the opportunity that let me improved my my professional development during the year that we worked together. Thank you for contributing significantly to the development and quality of my study and also for worked hard on it. I'm thankful for each color that I received and I have no doubt that I learned a lot with every single comment. For me, it was a pleasure to be able to worked with and learned from you, thank you for being my professional example. I also want to thank you for welcomed me and to be very helpful during all my stay in Leuven. Thanks a lot for give me the opportunities to plan my future after my PhD, and also to spare no efforts to collaborate with it. I'm thankful for the opportunity to work with the handgrip project, thank you for your confidence in my work specially with this project, it was a very good experience. Finally, thank you for all the opportunities that improved not only my professional development but also my personal growth.

Aos membros da banca: a Prof. Marli Martins-Pinge, que é uma pessoa quem

admiro não apenas profissionalmente, mas como pessoa, obrigada por fazer parte da minha história e formação acadêmica, por sempre se fazer presente e por sua constante atenção e carinho; ao Prof. Emerson Venâncio, pelo auxílio com as amostras e com as dúvidas relacionadas a parte genética; a Prof. Cláudia Forjaz, por ter contribuído com a re-estruturação do projeto após a qualificação, a partir de um parecer que me faz aprender muito e ao Prof. Bruno Moreira, por ter aceito tornar-se membro titular da banca.

À Prof. Edilamar Oliveira, por ter me dado a oportunidade de trabalhar em seu laboratório, por acreditar na proposta de trabalho e principalmente por não medir esforços para que tudo desse certo, sou grata por toda ajuda, a qual foi essencial para a realização desse trabalho. À Glória Mota, por ter me ensinado com tanta dedicação e paciência todos os métodos de genotipagem e dosagem da ECA. Sou eternamente grata “Glorinha”, sua ajuda foi essencial para a conclusão desse trabalho.

À minha mãe Cecília, ao meu pai Carlos, a minha irmã Priscila e a minha avó Tereza, que foram, são e sempre serão os meus maiores motivadores. Obrigada por acreditarem em mim mesmo quando eu penso não ser capaz. Obrigada por me darem forças para buscar meus sonhos, obrigada por aceitarem a dor da distância “simplesmente” por acreditarem em mim e em meu futuro. E agradeço especialmente ao mais novo membro da família, meu sobrinho Mateus, que por um simples sorriso pelo skype ou um simples vídeo recebido nos tempos de distância renovou minhas forças para continuar lutando. À minha madrinha Cidinha, por ser minha eterna intercessora.

Ao meu grande amigo Guto, quem eu sei que posso contar a qualquer momento. Obrigada por ser tão especial e presente em minha vida, por fazer parte das minhas conquistas e mais ainda, por ser alegrar com cada uma delas e também por estar ao meu lado nos momentos difíceis e de felicidade. As minhas amigas mais que especiais Aline Gerage, Ana Carolina Paludo, Mariana Souza, Bruna Seron e Julia Durigan. Obrigada por fazerem parte da minha história, por serem apoio sempre que precisei, vocês foram essenciais e sei que sabem disso.

À todos os meus amigos brasileiros na Bélgica, em especial: Débora Oliveira, Larissa Castro, Bruno Barreto, Carlos Eduardo Romanini, Gabriela Fumo, Rafael Santos, Igor Milhorança e Fernanda Machado. Obrigada por terem sido uma família para mim, por terem feito os meus dias muito melhores na Bélgica. Foi um privilégio

conhecer vocês, amigos que levarei para a vida. À minha amiga colombiana, Andrea Avila, quem foi essencial para alegrar os meus dias de trabalho, por sua disposição em me ouvir sempre que precisei, por respeitar meu silêncio quando não queria falar, por sua amizade, paciência, confiança e carinho, sou grata a Deus por tê-la conhecido. Nenhuma palavra é capaz de expressar minha eterna gratidão por seu companherismo durante esse período e sem dúvida você é uma amiga que quero levar para o resto da vida.

À minha nutricionista, Eloisa Bórmio, quem me ensinou muito mais do que adotar um estilo de vida saudável e controlado. Obrigada por suas palavras de fé durante esse período do doutorado que foi acompanhado por tantas mudanças pessoais e profissionais em minha vida, por me ajudar a estar cada dia mais próxima de Deus, e em especial, te agradeço por me ajudar a ser menos ansiosa.

I would like to thank all of my work colleagues at KU Leuven, Véronique Cornelissen, Andrea Avila, Roselien Buys and Nele Pattyn. All the professional, personal and cultural learning that I had with all of you is immeasurable. Thank you for your warm welcoming and for the nice work environment we had. Aos meus amigos e colegas do GeCardio – UEL, em especial a Cristiane Travensolo, Roberta Ramos e Juliano Casonatto, por sempre se fazerem de alguma forma presente.

Agradecimento especial a todos os meus pacientes, por aceitarem participar do projeto, por terem sempre uma palavra de sabedoria nos momentos difíceis, muito obrigada. Esse é o principal sentido e recompensa de realizar um projeto e com vocês eu aprendi isso.

À todos os professores do PPGEF que de alguma forma contribuíram com o meu processo de formação. Em especial, agradeço a Prof. Jeane Barcelos Soriano (*in memoriam*), a qual eu tive o privilégio de conviver e de aprender tantas coisas que levarei para a vida. Obrigada por ter feito diferença em meu processo de formação.

À Ivone, secretária do PPGEF, por sempre estar disposta a ajudar e orientar durante todo o processo.

Ao Paulo Novaes, do Centro de Análises Clínicas Novaes, por todo o auxílio com as coletas de sangue.

À CAPES, pelo auxílio financeiro durante o período de doutorado no Brasil e na Bélgica pelo CsF.

Começar é de todos; perseverar, de santos.
Que a tua perseverança não seja consequência
cega do primeiro impulso, fruto da inércia; que
seja uma perseverança reflectida. (São
Josemaria Escriva)

GOESSLER, Karla Fabiana. Relação do sistema renina angiotensina aldosterona com as respostas cardiovasculares ao exercício. 2015. 119p Tese de Doutorado (Educação Física) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2015.

RESUMO

O exercício físico, seja de forma aguda ou de forma crônica, pode ocasionar modificações cardiovasculares. Tais modificações podem ter relações com o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) e o entendimento sobre esse tema ainda necessita de maiores investigações. Dessa forma, os objetivos do presente trabalho foram: 1) verificar por meio de uma revisão sistemática da literatura a influência dos componentes e dos polimorfismos do SRAA, nas alterações da pressão arterial (PA) promovidas pelo exercício e treinamento físico; 2) realizar uma meta-análise para verificar a influência do treinamento físico nos parâmetros do SRAA e na PA e 3) verificar a influência do polimorfismo da enzima conversora da angiotensina (ECA) - I/D na resposta aguda da PA após uma sessão de caminhada em pacientes hipertensos medicados. Para a revisão sistemática, foi realizada uma busca na base de dados Pubmed, sendo incluídos 37 estudos dos quais: 11 envolveram resposta da PA e do SRAA durante o exercício; 9 estudos verificaram a resposta aguda do exercício na PA e no SRAA e 17 estudos verificaram o efeito do treinamento. Em geral, tanto os componentes humorais do SRAA quanto os polimorfismos genéticos parecem influenciar de alguma forma a resposta da PA ao exercício. No entanto, nenhuma relação sólida foi possível de ser estabelecida, considerando o baixo poder dos estudos. Para a revisão sistemática, foi realizada uma busca na base de dados Pubmed, sendo incluídos 11 ensaios clínicos aleatorizados envolvendo o treinamento físico e o comportamento da PA associado aos parâmetros humorais do SRAA. Na análise final, foram incluídos 313 indivíduos, os quais realizaram de 4-37 semanas de treinamento físico com frequência de 3 dias por semana. Os resultados mostraram reduções na PA após o treinamento, assim como redução nas concentrações da atividade da renina plasmática, sendo que não foram observadas diferenças para os outros componentes do SRAA. Contudo, a análise de meta-regressão não permitiu identificar qualquer relação entre a redução da PA com a redução da atividade plasmática da renina após o período de treinamento. Por fim, no terceiro estudo, foram incluídos 34 indivíduos hipertensos medicados. Os sujeitos realizaram uma sessão de caminhada (60-75% FCres) e uma sessão controle (sentado, sem exercício) em ordem aleatória. Em seguida, foi realizada a monitorização ambulatorial da PA de 24 h. Os resultados demonstraram que indivíduos portadores do alelo I (II/ID) apresentaram redução significativa na PA durante 5 h após a sessão de exercício comparado a sessão controle, enquanto nenhuma diferença foi observada para indivíduos DD. Sendo assim, considerando os achados dos estudos incluídos no presente trabalho, podemos concluir que o SRAA parece ter alguma influência na resposta da PA ao exercício, contudo, estudos com maior poder estatístico e delineamento experimental melhor controlado precisam ser realizados a fim de confirmar essa hipótese.

Palavras-chave: Sistema renina angiotensina aldosterona. Exercício Físico. Pressão arterial. Hipertensão. Hipotensão pós-exercício.

GOESSLER, Karla Fabiana. **Relationship between renin angiotensin aldosterone system and cardiovascular response to exercise** . 2015. 119p Tese de Doutorado (Educação Física) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2015.

ABSTRACT

It is widely accepted that both a single bout of exercise and exercise training promote changes in the cardiovascular system. These cardiovascular responses might be induced by changes in the renin angiotensin aldosterone system (RAAS), however, there have been only a small number of studies that have focused on the relation between blood pressure (BP) responses to exercise and RAAS. Thus, the aims of this doctoral research project were: 1) to perform a systematic review to investigate the involvement of RAAS and RAAS polymorphisms on BP responses during and after a single bout of exercise and following exercise training; 2) to perform a meta-analysis of randomized controlled trials investigating to effect of exercise training on BP and parameters of RAAS and 3) to investigate the effects of ACE-polymorphism on the BP response to a single walking session at moderate intensity in hypertensive medicated patients. The results of our systematic review, involving 37 studies, showed that the RAAS humoral components and polymorphisms have some influence on BP responses to exercise and exercise training, however, no clear relation could be established for any of these variables, mainly due to a lack power of the studies. For the meta-analysis, we were able to include 11 randomized controlled trials. Following a median of 12 weeks of training at moderate intensity we observed a reduction in BP and plasma renin activity, however, no significant relation could be found between both changes. Finally, 34 hypertensive medicated patients were asked to perform a single walking session (60-75% HR_{res}) or a non-exercise session (sitting) in random order. After each session patients were attached to an ambulatory blood pressure monitor, until waking the next morning. Our results showed that individuals carrier I allele (II-ID) had a greater reductions in BP 5hours following exercise, compares to a non-exercise control session, while no significant change could be observed in DD individuals. Therefore, we concluded that the RAAS might have some role in the BP response to exercise, however, larger randomized controlled trials are warranted to confirm our hypothesis.

Key words: Renin angiotensin aldosterone syste. Exercise. Blood pressure. Hypertension. Post-exercise hypotension.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Fluxograma do processo de seleção dos artigos – Estudo 1	20
Figura 2 –	Fluxograma para a seleção dos artigos – Estudo 2.....	56
Figura 3 –	Meta-análise para as alterações de média padronizada na atividade da renina plasmática em 5 ensaios clínicos aleatorizados	64
Figura 4 –	Meta-análise para as alterações da média padronizada para a angiotensina II em 3 ensaios clínicos aleatorizados	64
Figura 5 –	Meta-análise para as alterações da média padronizada para a aldosterona em 3 ensaios clínicos aleatorizados	64
Figura 6 –	<i>Funnel Plot</i> de cada ensaio clínico da atividade da renina plasmática para o tamanho do efeito padronizado <i>versus</i> erro padrão	66
Figura 7 –	<i>Funnel Plot</i> de cada ensaio clínico da Angiotensina II para o tamanho do efeito padronizado <i>versus</i> erro padrão	66
Figura 8 –	<i>Funnel Plot</i> de cada ensaio clínico da aldosterona para o tamanho do efeito padronizado <i>versus</i> erro padrão	67
Figura 9 –	Gel de agarose para identificação do polimorfismo da ECA.....	80
Figura 10 –	PAS (A) e PAD (B) de hora em hora durante 5h para as sessões controle e exercício na amostra total (N=34)	83
Figura 11 –	Média da alteração da PAS e PAD durante 5h de monitoramento após a sessão controle e exercício na amostra total (N=34)	83
Figura 12 –	PAS e PAD de hora em hora durante 5h para as sessões controle e exercício nos grupos II-ID (A-B) e DD (C-D)	84
Figura 13 –	Média de alteração da PAS e PAD durante 5h de monitoramento após a sessão exercício e controle para os grupos II-ID (A) e DD (B)	85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Estudos envolvendo a resposta da pressão arterial e dos componentes humorais e polimorfismos do SRAA durante o exercício	23
Tabela 2 –	Visão geral do efeito de uma sessão de exercício na PA e nos parâmetros e polimorfismos genéticos do SRAA	30
Tabela 3 –	Características dos estudos e adaptações da PA e do SRAA após um período de treinamento físico.....	38
Tabela 4 –	Características gerais dos 11 estudos incluídos na análise.....	60
Tabela 5 –	Pontuação de acordo com a escala PeDro para os estudos incluídos	63
Tabela 6 –	Média dos valores de delta para a PAS e PAD para os estudos que apresentaram dados de Angiotensina II, atividade da renina plasmática e aldosterona	65
Tabela 7 –	Características gerais da amostra total e de acordo com os polimorfismos do gene da ECA	81
Tabela 8 –	PAS e PAD na sessão exercício e controle nos momentos préintervenção, dia, noite e 24h de monitorização	82
Tabela S1 –	Características básicas dos 21 pacientes com doença arterial coronariana.....	105
Tabela S2 –	Pressão arterial e frequência cardíaca de consultório em 21 pacientes com doença arterial coronariana.....	107
Tabela S3 –	Pressão arterial ambulatorial e dados de atividade física para 17 pacientes com doença arterial coronariana após a sessão controle e a sessão de exercício físico isométrico de prensão manual.....	108

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGT	Angiotensinogêneo
Ang I	Angiotensina I
Ang II	Angiotensina II
Ang (1-7)	Angiotensina (1-7)
ANOVA	Analysis of variance
ARP	Atividade da renina plasmática
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
CVM	Contração voluntária máxima
DAC	Doença arterial coronariana
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio padrão
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECA 2	Enzima conversora de angiotensina 2
EPM	Erro padrão da média
FC	Frequência Cardíaca
H	Homens
HPE	Hipotensão pós-exercício
HT	Hipertenso ou hipertensão
IMC	Índice de massa corporal
LSD	<i>Fisher's least significance difference</i>
M	Mulheres
MAPA	Monitor ambulatorial da pressão arterial
NO	Nítric Oxide
NS	Não significativo
NT	Normotenso
PA	Pressão arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
RMANOVA	Análise de variância para medidas repetidas
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona

TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
VO2	Consumo de oxigênio
W	Watts

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL	10
2	JUSTIFICATIVA GERAL	13
3	OBJETIVOS	14
3.1	OBJETIVO GERAL.....	14
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
4	REFERÊNCIAS GERAIS	15
5	ESTUDO 1 – Associação entre o sistema renina angiotensina aldosterona – Parâmetros e Polimorfismos – e a resposta da pressão arterial ao exercício – Uma revisão	17
5.1	INTRODUÇÃO	17
5.2	MÉTODOS	18
5.2.1	Estratégia de Busca e Seleção dos Artigos	18
5.3	RESULTADOS	19
5.3.1	Estudos Incluídos na Revisão	19
5.3.2	Resposta da PA e do SRAA Durante o Exercício Físico.....	21
5.3.3	Resposta da PA e do SRAA Após Uma Sessão de Exercício Físico.....	27
5.3.4	Adaptação da PA e do SRAA Após um Período de Treinamento Físico...36	
5.4	DISCUSSÃO.....	42
5.5	CONCLUSÃO.....	48
5.6	REFERÊNCIAS.....	49
6	ESTUDO 2 – Efeito do treinamento físico no sistema renina angiotensina aldosterona em indivíduos saudáveis: Revisão sistemática e meta análise	54
6.1	INTRODUÇÃO	54
6.2	MÉTODOS	55
6.2.1	Estratégia de Busca e Seleção dos Artigos	55
6.2.2	Estudos Incluídos na Revisão	56

6.2.3	Extração de Dados e Análise de Qualidade.....	57
6.2.4	Análise Estatística	57
6.3	RESULTADOS	58
6.3.1	Características dos Estudos.....	58
6.3.2	Qualidade dos Estudos	63
6.3.3	Efeito do Treinamento Físico no Sistema Renina Angiotensina Aldosterona e na Pressão Arterial.....	63
6.3.4	Viés de Publicação.....	65
6.4	DISCUSSÃO.....	67
6.5	CONCLUSÃO.....	71
6.6	REFERÊNCIAS.....	72
7	ESTUDO 3 – Polimorfismo da ECA e resposta aguda da pressão arterial após uma sessão de caminhada em indivíduos hipertensos	75
7.1	INTRODUÇÃO	75
7.2	MÉTODOS	77
7.2.1	Indivíduos.....	77
7.2.2	Delineamento do Estudo	77
7.2.3	Sessão Controle e Sessão Exercício	78
7.2.4	Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial	78
7.2.5	Coleta de Sangue e Genotipagem da ECA.....	79
7.2.6	Análise Estatística	80
7.3	RESULTADOS	81
7.3.1	Características dos Indivíduos	81
7.3.2	Resposta da Pressão Arterial.....	82
7.3.2.1	Amostra Total.....	82
7.3.2.2	Polimorfismo da ECA (II-ID/DD)	84
7.4	DISCUSSÃO.....	85
7.5	CONCLUSÃO.....	89
7.6	REFERÊNCIAS.....	90
8	CONCLUSÃO GERAL.....	94

APÊNDICES	95
APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	96
ANEXOS	99
ANEXO A – Suplemento: Estudo desenvolvido no período de doutorado sanduíche.....	100
ANEXO B – Estratégia de busca para a base de dados Pubmed para o estudo	115
ANEXO C – Estratégia de busca para a base de dados Pubmed para o estudo 2	116
ANEXO D – Aprovação do comitê de ética em pesquisa com seres humanos da Universidade Estadual de Londrina	117
ANEXO E – Comprovante de aceite do estudo 2 para publicação no <i>Hypertension Research</i>	118
ANEXO F – Página inicial do estudo 3 aceito para publicação no <i>Journal of Renin Angiotensin Aldosterone System</i>	119

1 INTRODUÇÃO GERAL

A hipertensão arterial essencial é em uma doença de causa multifatorial, que é caracterizada pela manutenção de níveis elevados e sustentados da pressão arterial (PA) de repouso¹. A alta prevalência e baixo controle de níveis elevados de PA são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, as quais são diretamente responsáveis por aproximadamente 7 milhões de morte anualmente, representando um problema mundial de saúde pública¹⁻³. Estudos também demonstraram um aumento linear da pressão arterial sistólica (PAS) com a idade. Dessa forma, é estimado que 90% dos indivíduos normotensos com 55 anos passem a ser hipertensos em algum momento da vida³. Como consequência do envelhecimento da população, a prevalência da hipertensão deve aumentar significativamente nos próximos anos, sobrecarregando os sistemas saúde. No Brasil, pesquisas populacionais apontaram uma prevalência acima de 30% para indivíduos com PA elevada nos últimos 25 anos^{1,4,5}. Nesse sentido, elaborações de estratégias eficientes para a prevenção e tratamento da hipertensão são desafios da saúde pública mundial.

As recomendações atuais para o tratamento e controle da PA, além do tratamento farmacológico, sugerem mudanças no estilo de vida, as quais incluem principalmente a prática regular de exercício físico⁶. É amplamente aceito que, tanto uma sessão aguda de exercício físico ou o treinamento físico, reduzem a PA de repouso^{7,8}. A redução imediata da PA após uma sessão de exercício é denominada de hipotensão pós-exercício (HPE)⁹, e pode contribuir e/ou predizer adaptações após um período de treinamento¹⁰. Nesse sentido, uma sessão aguda de exercício, se repetida regularmente, pode ser uma importante estratégia não farmacológica para o tratamento e controle da PA¹¹. Nessa perspectiva, a HPE torna-se clinicamente relevante, principalmente para indivíduos hipertensos, pois consiste em um meio de estimular ajustes fisiológicos não medicamentosos que culminam com a queda da PA por até várias horas¹². Contudo, não são todos os indivíduos que respondem da mesma forma ao exercício físico para a redução da PA. Por exemplo, Forjaz et al.¹³, por exemplo, demonstraram que apenas 65% dos pacientes hipertensos apresentaram HPE após uma sessão de exercício aeróbio a 50% do VO_{2pico} . Características individuais, tais como VO_{2pico} , índice de massa corporal, massa peso corporal e idade podem influenciar na HPE e nos mecanismos fisiológicos envolvidos^{13,14}. Adicionalmente, a diferença existente inter-indivíduo na

resposta e/ou adaptação da PA após uma sessão de exercício físico ou um período de treinamento também pode ser explicada por fatores genéticos^{15,16}.

Em relação aos mecanismos envolvidos na redução da PA após exercício/treinamento físico, sabe-se que existem diferenças entre a resposta aguda e adaptações crônicas, mas que aquelas podem estar relacionadas^{10,17,18}. Como a PA é determinada pelo produto entre o débito cardíaco e a resistência vascular periférica, qualquer alteração em pelo menos um desses componentes resultará em alterações nos níveis de PA¹⁹. Assim, um dos fatores que influencia no débito cardíaco e na resistência vascular periférica para a manutenção de níveis adequados de PA é o exercício físico. Após uma sessão de exercício físico aeróbio, observa-se redução no retorno venoso, o que acarreta na redução no volume sistólico favorecendo a redução do débito cardíaco^{14,20}. Adicionalmente, a sustentação da HPE por várias horas está relacionada com aumento de substâncias vasodilatadoras e redução da atividade simpática, sendo que ambos favorecem uma menor resistência vascular e, conseqüentemente, contribuem para a redução da PA^{14,21}. Diferentemente das respostas agudas, as adaptações crônicas da PA após um período de treinamento físico apresentam como principais mecanismos, redução da atividade simpática e melhora na sensibilidade barorreflexa e na função endotelial^{17,22} e alterações estruturais dos vasos sanguíneos¹⁷. Dessa forma, o treinamento físico promove adaptações não apenas imediatas, mas também estruturais ao sistema cardiovascular, as quais apresentam relação com a resposta aguda¹⁷.

Independentemente dos mecanismos fisiológicos que estão envolvidos nas modificações da PA pelo exercício e/ou treinamento, existe a influência genética, que por sua vez impacta nas alterações fisiológicas. Dentre os polimorfismos que exercem influência sobre a PA, destacam-se os polimorfismos nos genes do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), por estarem relacionados tanto com a hipertensão²³⁻²⁵ quanto ao exercício e treinamento físico^{15,26,27}. Essa relação do SRAA com a hipertensão arterial e com as respostas/adaptações da PA após o exercício/treinamento ocorre porque esse sistema apresenta um importante papel no controle da homeostase cardiovascular²⁸. A via clássica do SRAA, e também mais conhecida, corresponde à formação da renina nas células justaglomerulares dos rins, seguida da ligação da renina ao angiotensinogênio, a qual irá formar a angiotensina I (Ang I) e, posteriormente, a formação da Ang II sob ação da enzima

conversora de angiotensina (ECA). Uma vez formada, a ligação da Ang II com o receptor AT₁ pode desencadear vários fatores que levam ao aumento da PA, tais como: vasoconstrição, aumento da atividade simpática e aumento da secreção de aldosterona pelas adrenais, o que contribui para aumento do volume extracelular e da resistência arterial periférica total²⁹.

Dentre os polimorfismos do SRAA, até o presente momento, o mais estudado é o gene de inserção/deleção (I/D) que codifica a ECA. Nessa perspectiva, Blanchard et al.¹⁵ demonstraram que a interação entre o polimorfismo da ECA e as reduções da PA dependem da intensidade do exercício físico. Os mesmo autores demonstraram ainda que indivíduos que possuem três ou mais alelos variantes de risco apresentam maiores reduções na PA após exercício de baixa intensidade, comparado a indivíduos com 0-2 alelos variantes de risco¹⁵. Nesse mesmo sentido, Izzicupo et al.²⁶ encontraram maiores magnitudes de redução na PAS para indivíduos DD comparado com II/ID após 13 semanas de treinamento aeróbio de moderada intensidade. Além da influência dos polimorfismos genéticos do SRAA nas respostas da PA após o exercício/treinamento, uma meta-análise demonstrou redução de 20% nas concentrações de renina plasmática após um período de treinamento³⁰. Sendo assim, as adaptações promovidas pelo treinamento físico podem estar relacionadas com alterações nos componentes do SRAA, os quais consequentemente podem exercer alguma influência na PA³¹. Nessa perspectiva, estudos em animais com hiperatividade simpática demonstraram redução de Ang II e aumento na expressão da óxido nítrico-sintase endotelial após um período de treinamento^{32,33}. Assim, o exercício/treinamento físico pode ser uma importante estratégia para o tratamento de diversas doenças no sistema cardiovascular, considerando sua possível ação no SRAA. Entretanto, futuros estudos os quais envolvam a avaliação dos componentes do SRAA, tais como angiotensinogênio, renina, angiotensinas e aldosterona, assim como seus respectivos polimorfismos genéticos e sua relação com as respostas cardiovasculares ao exercício/treinamento físico, são necessários para elucidar esse possível mecanismo.

2 JUSTIFICATIVA GERAL

É amplamente aceito que uma sessão de exercício físico e/ou um período de treinamento físico podem promover reduções significativas na PA de repouso^{7,34,35}, e que indivíduos hipertensos apresentam reduções com maiores magnitudes quando comparado a normotensos^{8,13}. Contudo, não são todos os indivíduos que respondem da mesma forma ao exercício/treinamento físico para o controle da PA¹³. Uma possível explicação para essas diferenças inter-indivíduo consiste na influência de fatores genéticos, a qual poderia explicar 17% da redução da PAS após o treinamento físico¹⁶. Apesar de diversos estudos investigarem os mecanismos envolvidos na redução da PA após o exercício/treinamento^{14,17,21,36}, ainda existem algumas lacunas na literatura como, por exemplo, uma possível participação do SRAA nessas respostas.

Nesse sentido, um estudo meta-analítico demonstrou reduções na PA após o treinamento físico e, além disso, uma redução de 20% nas concentrações de renina plasmática após o treinamento físico em normotensos, pré-hipertensos e hipertensos³⁰. São poucos os estudos que investigaram os efeitos dos polimorfismos genéticos do SRAA nas respostas da PA após uma sessão de exercício ou treinamento físico^{15,26,27,31}. Entretanto, apesar de existirem evidências de uma participação genética nas respostas da PA após o exercício/treinamento, os estudos ainda são pouco conclusivos e possuem limitações. Assim, destaca-se a falta da validade externa desses estudos como, por exemplo, a interação entre medicamentos antihipertensivos e exercício/treinamento físico. Todos os estudos que investigaram o efeito de polimorfismos genéticos na PA, a utilização de medicamentos anti-hipertensivos foi critério de exclusão ou os pacientes foram submetidos a um período de *wash-out* antes de iniciar o estudo^{15,26,27}. Dessa forma, a interação entre exercício/treinamento e influência genética em pacientes medicados ainda não foi testada.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a influência do SRAA nas respostas agudas e crônicas da PA relacionadas com o esforço físico.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Especificamente, a presente tese se propôs a:

- a) Verificar a influência dos componentes do SRAA, assim como dos polimorfismos genéticos nas alterações na PA promovidas pelo exercício e treinamento físico ;
- b) Verificar a influência do treinamento físico nos parâmetros do SRAA e na PA;
- c) Verificar a influência do polimorfismo do gene da ECA para a HPE em indivíduos hipertensos medicados.

Para a colimação dos objetivos apresentados, a presente tese foi dividida em três estudos independentes, sendo uma revisão sistemática da literatura, uma revisão sistemática com meta-análise e um estudo original. Cada estudo apresenta os próprios tópicos de introdução, desenvolvimento e conclusão.

Adicionalmente, foi inserido na presente tese como documento suplementar (ANEXO A) o estudo realizado junto ao *Research Group for Cardiovascular Rehabilitation* da Universidade Católica de Leuven, Bélgica, durante o período de doutorado sanduíche. O referido estudo teve como objetivo analisar o efeito do exercício isométrico de preensão manual na resposta pós-esforço da PA em pacientes com doença arterial coronariana.

4 REFERENCIAS GERAIS

1. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:1-51.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.
3. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-9.
4. Cesarino CB, Cipullo JP, Martin JF, et al. Prevalence and sociodemographic factors in a hypertensive population in Sao Jose do Rio Preto, Sao Paulo, Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2008;91:29-35.
5. Rosario TM, Scala LC, Franca GV, Pereira MR, Jardim PC. Prevalence, control and treatment of arterial hypertension in Nobres - MT. *Arq Bras Cardiol* 2009;93:622-8, 72-8.
6. 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;36:533-53.
7. Cardoso CG, Jr., Gomides RS, Queiroz AC, et al. Acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on ambulatory blood pressure. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65:317-25.
8. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e004473.
9. Kenney MJ, Seals DR. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension* 1993;22:653-64.
10. Liu S, Goodman J, Nolan R, Lacombe S, Thomas SG. Blood pressure responses to acute and chronic exercise are related in prehypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:1644-52.
11. Cornelissen VA, Fagard RH. Exercise intensity and postexercise hypotension. *J Hypertens* 2004;22:1859-61.
12. Ciolac EG, Guimaraes GV, D'Avila VM, Bortolotto LA, Doria EL, Bocchi EA. Acute aerobic exercise reduces 24-h ambulatory blood pressure levels in long-term-treated hypertensive patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2008;63:753-8.
13. Forjaz CL, Tinucci T, Ortega KC, Santaella DF, Mion D, Jr., Negrao CE. Factors affecting post-exercise hypotension in normotensive and hypertensive humans. *Blood Press Monit* 2000;5:255-62.
14. Brito LC, Queiroz AC, Forjaz CL. Influence of population and exercise protocol characteristics on hemodynamic determinants of post-aerobic exercise hypotension. *Braz J Med Biol Res* 2014;47:626-36.
15. Blanchard BE, Tsongalis GJ, Guidry MA, 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.
16. Rice T, An P, Gagnon J, et al. Heritability of HR and BP response to exercise training in the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:972-9.
17. Hamer M. The anti-hypertensive effects of exercise: integrating acute and chronic mechanisms. *Sports Med* 2006;36:109-16.
18. Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S438-45; discussion S52-3.
19. Irigoyen MC, Consolim-Colombo FM, Krieger EM. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. *Rev Bras Hipertens* 2001;8:55-62.

20. Brandao Rondon MU, Alves MJ, Braga AM, et al. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:676-82.
21. Halliwill JR. Mechanisms and clinical implications of post-exercise hypotension in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 2001;29:65-70.
22. Cleroux J, Kouame N, Nadeau A, Coulombe D, Lacourciere Y. Aftereffects of exercise on regional and systemic hemodynamics in hypertension. *Hypertension* 1992;19:183-91.
23. Burrell LM, Harrap SB, Velkoska E, Patel SK. The ACE2 gene: its potential as a functional candidate for cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)* 2013;124:65-76.
24. Kawai T, Ohishi M, Onishi M, et al. Influence of renin angiotensin system gene polymorphisms on visit-to-visit blood pressure variability in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2012;25:1249-55.
25. Vamsi UM, Swapna N, Usha G, Vishnupriya S, Padma T. Contribution of REN gene MBbo I polymorphism in conferring risk for essential hypertension: a case control study from South India. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012.
26. Izzicupo P, Ghinassi B, D'Amico MA, et al. Effects of ACE I/D polymorphism and aerobic training on the immune-endocrine network and cardiovascular parameters of postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4187-94.
27. Pescatello LS, Turner D, Rodriguez N, et al. Dietary calcium intake and renin angiotensin system polymorphisms alter the blood pressure response to aerobic exercise: a randomized control design. *Nutr Metab (Lond)* 2007;4:1.
28. Petriz BA, Cunha VN, Villeth GR, et al. Effects of acute exercise over heart proteome from monogenic obese (ob/ob) mice. *J Cell Physiol* 2013;228:824-34.
29. Brown MJ. Renin: friend or foe? *Heart* 2007;93:1026-33.
30. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005;46:667-75.
31. Goessler KF, Polito MD. Relação entre o sistema renina angiotensina e as respostas cardiovasculares promovidas pelo exercício físico. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2013;46:243-55.
32. Lee J, Cho HS, Park S, Kim WK. Regular exercise produced cardioprotective effects on rat's heart with hypertension induced by L-NAME administration. *Clin Exp Hypertens* 2009;31:364-75.
33. Pereira MG, Ferreira JC, Bueno CR, Jr., 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.
34. Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2013;31:639-48.
35. Gomes Anunciacao P, Doederlein Polito M. A review on post-exercise hypotension in hypertensive individuals. *Arq Bras Cardiol* 2011;96:e100-9.
36. MacDonald JR. Potential causes, mechanisms, and implications of post exercise hypotension. *J Hum Hypertens* 2002;16:225-36.

5ESTUDO 1 - ASSOCIAÇÃO ENTRE O SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA – PARÂMETROS E POLIMORFISMOS – E A RESPOSTA DA PRESSÃO ARTERIAL AO EXERCÍCIO: UMA REVISÃO

5.1 INTRODUÇÃO

O exercício físico tem um importante papel na prevenção e tratamento da hipertensão arterial¹. Atualmente, existem recomendações para que o exercício físico aeróbio seja associado com o exercício físico resistido para auxiliar no tratamento da pressão arterial (PA) elevada². Nesse sentido, essas recomendações são suportadas por análises que demonstraram que aproximadamente 10 semanas de treinamento físico aeróbio resultam em reduções de 3,2 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) e de 2,7 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD) durante o dia³; e reduções de 3,2 mmHg para a PAS e de 3,5 mmHg para a PAD após o treinamento resistido de intensidade moderada⁴. Além disso, fortes evidências demonstram os benefícios de uma sessão de exercício físico aeróbio ou de exercício resistido de intensidade moderada como importantes ferramentas para a redução da PA na vida diária^{5,6}.

Contudo, pouco se sabe a respeito dos mecanismos relacionados com essas alterações na PA promovidas pelo exercício/treinamento físico. A respeito da etiologia e patologia da hipertensão arterial, sabe-se que os mecanismos são complexos e de origem multifatorial. Dessa forma, é amplamente aceito que a ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) apresenta um importante papel na regulação da PA⁷. Em sua via patológica clássica, o SRAA é ativado a partir da conversão do angiotensinogênio (AGT) em angiotensina I (Ang I), a qual é clivada para a forma ativa angiotensina II (Ang II) por ação da enzima conversora de angiotensina (ECA)⁸. Uma vez acoplada ao receptor AT1, a Ang II desencadeia diversas ações fisiológicas que resultam no aumento da PA, tais como vasoconstrução, aumento na atividade simpática, liberação de vasopressina e secreção de aldosterona⁸. Dessa forma, a manipulação farmacológica desse sistema corresponde a uma importante estratégia para o tratamento da hipertensão arterial⁹. Entretanto, pouco se sabe sobre a ação e papel do exercício/treinamento físico no SRAA como uma ferramenta não farmacológica para a redução da PA elevada.

Embora existam evidências meta-analíticas as quais suportam de forma consistente os benefícios do treinamento físico em reduzir a hipertensão arterial¹⁰,

também está claro que os indivíduos não respondem da mesma forma ao exercício, havendo uma ampla variabilidade inter-indivíduo na resposta da PA após uma mesma sessão de exercício ou após o mesmo programa de treinamento. Sendo assim, essa variação inter-indivíduo pode ser explicada por influência ambiental, mas também por variações genéticas^{11,12}. Nesse sentido, 25% dos indivíduos hipertensos não apresentam reduções na PA após o treinamento físico¹¹, enquanto 65% dos pacientes hipertensos apresentam redução na PA ambulatorial após uma sessão de exercício físico¹². Nessa perspectiva, o *HERITAGE Family Study* demonstrou que 17% da redução da PAS após o treinamento físico pode ser explicado por fatores genéticos¹³.

Embora poucos estudos tenham investigado o papel dos componentes e do polimorfismo do SRAA nas alterações da PA promovidas pelo exercício/treinamento físico, os resultados ainda conflitantes desses estudos precisam ser analisados com critérios. O método de revisão sistemática utiliza critérios e estratégias de seleção específicos de referências e, por isso, consiste em um modelo que permite combinar os resultados de estudos previamente realizados. Assim, o objetivo do presente estudo foi revisar sistematicamente a literatura e 1) descrever as evidências relacionadas ao papel do SRAA nas modificações na PA induzidas pelo exercício físico, tanto durante o exercício físico, quanto após uma sessão e um período de treinamento e investigar a possível associação dos polimorfismos do SRAA com as alterações na PA promovidas pelo exercício/treinamento físico.

5.2 MÉTODOS

5.2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Foi realizada uma busca sistemática na literatura na base eletrônica de dados Pubmed até abril de 2015 com foco em estudos os quais avaliaram a resposta da PA e dos componentes e polimorfismos do SRAA em relação ao exercício físico. Os termos de busca incluíram uma combinação de termos em inglês para os principais conceitos relacionados a resposta da PA ao exercício/treinamento físico relacionados ao SRAA em ensaios clínicos. Adicionalmente, esses termos foram combinados com uma estratégia de busca sensível para identificar ensaios clínicos realizados com seres humanos. A estratégia completa de busca está apresentada no anexo B.

Adicionalmente, foram revisadas a lista de referências de artigos originais e revisões relacionadas a esse objeto de estudo a fim de identificar outros possíveis ensaios clínicos. Os seguintes critérios de inclusão foram adotados: 1) ensaios clínicos envolvendo resposta da PA durante o exercício, após uma sessão de exercício ou após um período de treinamento; 2) indivíduos saudáveis, adultos, homens ou mulheres, idade ≥ 18 anos, normotensos, pré-hipertensos ou hipertensos¹⁴ e sem qualquer outra doença concomitante; 3) dados disponíveis de renina plasmática, aldosterona plasmática e/ou Ang II e/ou informações relacionadas aos polimorfismos no SRAA; 4) dados de PA disponíveis; 5) em relação ao delineamento dos estudos, para estudos envolvendo respostas durante o exercício, a busca foi direcionada à ensaios não-aleatorizados e não controlados; para estudos envolvendo as respostas agudas e crônicas, foram incluídos ensaios clínicos aleatorizados, ensaios clínicos controlados e ensaios clínicos não aleatorizados e 6) artigos publicados até Abril de 2015. Foram excluídos todos os estudos que não atenderam os critérios mencionados acima. A extração de dados incluiu informações relacionadas ao delineamento do estudo, características da população e do exercício/treinamento físico e efeitos dos componentes do SRAA e/ou dos polimorfismos do SRAA na resposta da PA ao exercício/treinamento. Subsequentemente, os resultados da extração de dados estão apresentados em tabelas estruturadas, sendo uma para a resposta durante o exercício, outra para a resposta aguda de uma sessão de exercício e uma para a resposta ao do treinamento físico.

5.3 RESULTADOS

5.3.1 ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO

A Figura 1 apresenta o fluxograma do processo de seleção dos artigos. Inicialmente foram identificados 380 estudos. Além desses, identificamos manualmente 19 estudos adicionais. Entre os 399 estudos, 316 foram excluídos após a leitura do título e resumo e 2 estudos foram excluídos por falta de disponibilidade do texto completo. Sendo assim, dos 81 estudos restantes, foram excluídos 44 artigos, por diversas razões (i.e estudos sem grupo controle, estudos comparativos, curto período de treinamento, entre outros), restando para análise

final 11 estudos envolvendo respostas durante o exercício, 9 estudos relacionados a resposta aguda ao exercício físico e 17 estudos envolvendo a adaptações crônicas ao treinamento.

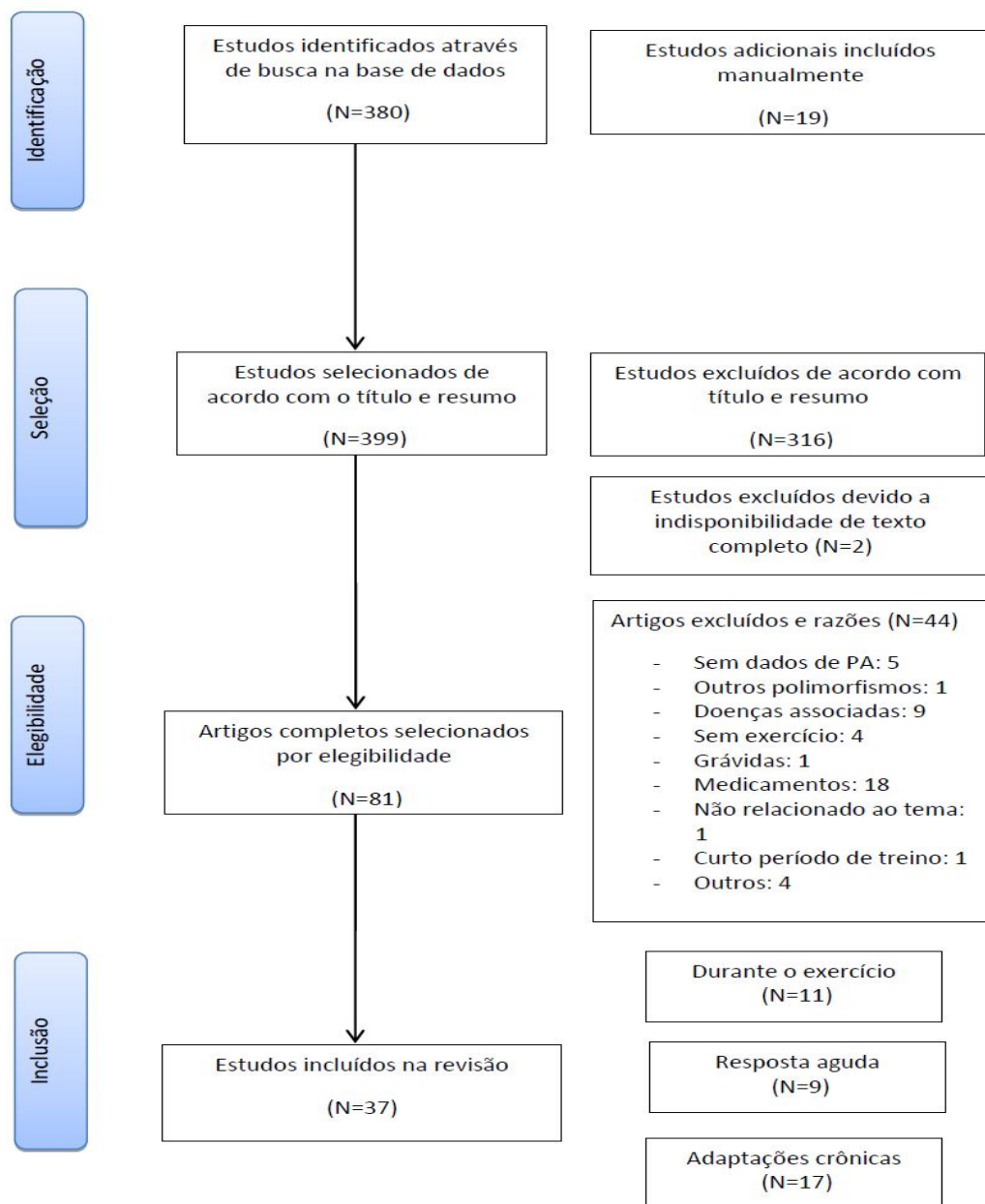


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

5.3.2 RESPOSTA DA PA E DO SRAA DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO

A Tabela 1 apresenta as características gerais para 11 ensaios clínicos não aleatorizados que investigaram a resposta da PA e do RAAS durante uma sessão de exercício¹⁵⁻²⁵. Cinco estudos investigaram apenas os componentes do SRAA^{15,18-20,25}, cinco estudos tiveram como foco os polimorfismos do SRAA^{16,17,21-23}, e um estudo restante teve foco em ambos²¹. Os componentes do SRAA avaliados foram atividade da renina plasmática (ARP)^{15,18-20,25}, aldosterona^{15,18-20,25} e Ang II.^{15,19,20,25}. A PA e os componentes do SRAA foram analisados em diferentes momentos durante o teste máximo (n=6) ou durante o teste submáximo com carga constante (n=5). Nenhum estudo investigou as modificações do SRAA durante o exercício resistido. Entre os estudos que analisaram o efeito dos polimorfismos do SRAA na resposta da PA durante o exercício, os genes avaliados foram ECA-I/D^{16,17,23,24} e/ou AGT-M/T²¹⁻²³. Em geral, os estudos incluíram indivíduos sedentários e treinados, homens e mulheres, normotensos^{15,18-20,23,25} ou hipertensos¹⁷⁻¹⁹.

Em geral, todos os estudos reportaram aumento na PA durante o exercício, a qual foi sistematicamente mais elevada em indivíduos hipertensos comparado a normotensos^{18,19}. Nessa perspectiva, a ARP e a Ang II também apresentaram aumento progressivo de acordo com o aumento da intensidade do exercício^{18,24,25}. Contudo, o único estudo que teve foco em investigar uma possível relação entre a resposta da PA e do SRAA durante o exercício, não demonstrou nenhuma associação entre as duas variáveis¹⁵. Adicionalmente, Kinugawa et al.²⁰ observaram maiores valores de PAS pico e ARP em homens quando comparado com mulheres, sendo que não foram observadas quaisquer alterações para a Ang II ou aldosterona durante o exercício entre os gêneros.

Como mostrado na Tabela 1, a maior parte dos estudos não observou diferenças na resposta da PA durante o exercício entre os polimorfismos da ECA-I/D^{17,23}. Houve exceção para o estudo de Hagberg et al.¹⁶ que demonstrou um pequeno aumento na PAS durante o exercício em indivíduos heterozigotos ID comparado com homozigotos II ou DD; e Rankinen et al.²³ que reportaram menor delta de variação para a PAD em indivíduos II comparado com DD. Em relação ao polimorfismo do AGT, foi possível observar maior PAS pico em indivíduos TT/MT sedentários comparado com MM também sedentários. Todavia, não foram

observadas diferenças entre indivíduos fisicamente ativos ou atletas²². Nesse sentido, durante o exercício submáximo, Rankinen et al.²³ também observaram maior PAD para indivíduos TT/MT comparado com indivíduos MM. Por outro lado, Krizanova et al.²¹ observaram maior PAD para indivíduos MM comparado com TT durante o teste de esforço submáximo.

Tabela 1. Estudos envolvendo a resposta da pressão arterial e dos componentes humorais e polimorfismos do SRAA durante o exercício.

Autor	Ano	Polimorfismo	Info Sujeitos	Estado de Treinamento	Classificação PA	Exercício	Método para avaliação da PA	Tempo das medidas	Parâmetros do SRAA avaliados	Resultados
Fagard ¹⁵	1985	-	7-H 23±1 anos	-	Normotensos	Teste máximo(cicloergômetro)	Emtra-arterial	Pico do exercício	ARP, Ang II e aldosterona	↑PA vs. repouso ↑ARP at exercise ↑aldosterona e Ang II durante o exercício não relacionada com ↑PA
Jindra ¹⁸	1990	-	21-H 39±3 anos	-	Normotensos	Teste máximo(cicloergômetro)	-	100W, 150W e 200W (ou exaustão)	ARPealdosterona	↑PA vs baseline ↑ARP e aldosterona na exaustão vs. baseline
		-	25-H 41±2 anos	-	Hipertensos	Teste máximo(cicloergômetro)	-	100W, 150W e 200W (ou exaustão)	ARPealdosterona	↑PA vs baseline ↑ARP e aldosterona à 150W e exaustão vs. baseline ↑PA em todos os momentos paraHTN vs NT
Kinugawa ¹⁹	1997 (a)	-	39-H/M 57±2 anos	-	Hipertensos	Exercício submáximo a 85% FC _{max} (esteira)	Automático	Fim do exercício	ARP, Ang II e aldosterona	↑PA em HTN vs. NT ↑Ang II em repouso em HTN vs. NT ↔ SRAA parâmetros imediatamente após o exercício
		-	13-H/M 43±3 anos	-	Normotensos	Exercício submáximo a 85% FC _{max} (esteira)	Automático	Fim do exercício	ARP, Ang II e aldosterona	↔ SRAA parâmetros imediatamente após o exercício
Kinugawa ²⁰	1997 (b)	-	20-H 31.9±1.3 anos	Sedentário	Normotensos	Exercício submáximo a 85% FC _{max} (esteira)	Automático	Fim do exercício	ARP, Ang II e aldosterona	↑ARP durante o exercício em homens vs. mulheres ↑ aldosterona repouso em homens vs. mulheres
		-	15-M 29.2±2.5 anos	Sedentário	Normotensos	Exercício submáximo a 85% FC _{max} (esteira)	Automático	Fim do exercício	ARP, Ang II e aldosterona	↑ PAS pico em mulheres vs. homens ↔Ang II e aldosterona em mulheres vs. homens
Staessen ²⁵	1987	-	43-H 21.6±0.4 anos	-	Normotensos	Teste máximo(cicloergômetro)	Emtra-arterial	30%VO _{2max} , 60%VO _{2max} e pico do exercício	ARP, Ang II e aldosterona	↑PA vs. baseline ↑ componentes SRAA vs. baseline ↑ dependente da intensidade para ARP e Ang II

Autor	Ano	Polimorfismo	Info Sujeitos	Estado de Treinamento	Classificação PA	Exercício	Método para avaliação da PA	Tempo das medidas	Parâmetros do SRAA avaliados	Resultados
Krizanova ²¹	1998	AGT-M/T	14-H 22±0.5 anos	Sedentário	Pré- hipertensos	Teste submáximo (cicloergômetro)	Automático	Três períodos de aumento da carga (1.0, 1.5 e 2.0 W/kg), ~6min/período ocorrendo 1min de repouso entre as medidas	ARPe Ang II	<u>Amostra total:</u> ↑PA e ARP de acordo com a carga <u>Polimorfismo:</u> ↔ PAS entre polimorfismos ↑DPB MM vs. TT
Hagberg ¹⁶	2002	ACE-II	12-F 62±1 anos	Sedentário e treinado	-	Teste máximo(esteira)	-	40, 60 e 80%VO _{2max}	-	<u>Amostra total:</u> - <u>Polimorfismo:</u> ↔ PAS para todos os polimorfismos em ativos e atletas ↑PAS II vs. ID e DD sedentário ↑PAS DD vs. ID sedentário ↔ PAD para todos os níveis de atividade física e polimorfismos
		ACE-ID	33-F 63±1 anos	Sedentário e treinado	-	Teste máximo(esteira)	-	40, 60 e 80%VO _{2max}	-	
		ACE-DD	17-F 66±1 anos	Sedentário e treinado	-	Teste máximo(esteira)	-	40, 60 e 80%VO _{2max}	-	
Jalil ¹⁷	2002	ACE-II	19-F/M 54±6 anos	-	Hipertensos	Exercício submáximo a 75% FC _{max} (esteira)	Auscultatorio	Fim do exercício	-	<u>Amostra total:</u> - <u>Polimorfismo:</u> ↔ PAS e PAD para II vs. DD
		ACE-DD	15-F/M 53±5 anos	-	Hipertensos	Exercício submáximo a 75% FC _{max} (esteira)	Auscultatorio	Fim do exercício	-	
McCole ²²	2002	AGT-TT	12-F 64±2 anos	Sedentário e treinado	-	Teste máximo(esteira)	Auscultatorio	Pico do exercício	-	<u>Amostra total:</u> - <u>Polimorfismo:</u> ↑PAS em sedentário TT/MT vs. MM ↔ PAS ativos ou atletas entre polimorfismos
		AGT-MT	30-F 63±1 anos	Sedentário e treinado	-	Teste máximo(esteira)	Auscultatorio	Pico do exercício	-	
		AGT-MM	19-F 65±1 anos	Sedentário e treinado	-	Teste máximo(esteira)	Auscultatorio	Pico do exercício	-	
		AGT-TT	12-F 64±2 anos	Sedentário e treinado	-	Teste máximo(esteira)	Auscultatorio	40, 60 e 80%VO _{2max}	-	<u>Amostra total:</u> - <u>Polimorfismo:</u> ↓PAD à 40%VO _{2max} vs. 60% ou 80%VO _{2max} para o grupo TT ↔ PAD at 40%VO _{2max} , 60% or 80%VO _{2max} para MT/MM ↔ PAS entre intensidades e polimorfismos
		AGT-MT	30-F 63±1 anos	Sedentário e treinado	-	Teste máximo(esteira)	Auscultatorio	40, 60 e 0%VO _{2max}	-	
		AGT-MM	19-F 65±1 anos	Sedentário e treinado	-	Teste máximo(esteira)	Auscultatorio	40, 60 e 80%VO _{2max}	-	

Autor	Ano	Polimorfismo	Info Sujeitos	Estado de Treinamento	Classificação PA	Exercício	Método para avaliação da PA	Tempo das medidas	Parâmetros do SRAA avaliados	Resultados
Rankinen ²³	2000	AGT-MM	84-M 36.4±1.0 anos	Treinado	Normotensos	Exercício submáximo a 50 W (cicloergômetro)	Automático	Final do exercício	-	<u>Amostra total:</u> - <u>Polimorfismo:</u> ↔ PAS entre polimorfismos ↑ Delta da PAD para o grupo MM/MT vs. TT
		AGT-MT	112-M 36.4±1.0 anos	Treinado	Normotensos	Exercício submáximo a 50 W (cicloergômetro)	Automático	Final do exercício	-	
		AGT-TT	30-M 36.4±1.0 anos	Treinado	Normotensos	Exercício submáximo a 50 W (cicloergômetro)	Automático	Final do exercício	-	
		ACE-II	54-M 36.4±1.0 anos	Treinado	Normotensos	Exercício submáximo a 50 W (cicloergômetro)	Automático	Final do exercício exercise	-	<u>Amostra total:</u> - <u>Polimorfismo:</u> ↔ PAS entre polimorfismos ↓ Delta para II vs. DD
		ACE-ID	101-M 36.4±1.0 anos	Treinado	Normotensos	Exercício submáximo a 50 W (cicloergômetro)	Automático	Final do exercício	-	
		ACE-DD	69-M 36.4±1.0 anos	Treinado	Normotensos	Exercício submáximo a 50 W (cicloergômetro)	Automático	Final do exercício	-	
		AGT-MM	78-F 35±0.9 anos	Treinado	Normotensos	Exercício submáximo a 50 W (cicloergômetro)	Automático	Final do exercício	-	<u>Amostra total:</u> - <u>Polimorfismo:</u> ↔ PAS e PAD entre polimorfismos
		AGT-MT	117-F 35±0.9 anos	Treinado	Normotensos	Exercício submáximo a 50 W (cicloergômetro)	Automático	Final do exercício	-	
		AGT-TT	47-F 35±0.9 anos	Treinado	Normotensos	Exercício submáximo a 50 W (cicloergômetro)	Automático	Final do exercício	-	
		ACE-II	59-F 35±0.9 anos	Treinado	Normotensos	Exercício submáximo a 50 W (cicloergômetro)	Automático	Final do exercício	-	<u>Amostra total:</u> - <u>Polimorfismo:</u> ↔ PAS e PAD entre polimorfismos
		ACE-ID	117-F 35±0.9 anos	Treinado	Normotensos	Exercício submáximo a 50 W (cicloergômetro)	Automático	Final do exercício	-	

Autor	Ano	Polimorfismo	Info Sujeitos	Estado de Treinamento	Classificação PA	Exercício	Método para avaliação da PA	Tempo das medidas	Parâmetros do SRAA avaliados	Resultados
Rankinen ²³ cont	2000	ACE-DD	66-F 35±0.9 anos	Treinado	Normotensos	Exercício submáximo a 50 W (cicloergômetro)	Automático	Final do exercício	-	
Roltsh ²⁴	2005	ACE-II	10-F 23.5±1.4 anos	Sedentário	-	Teste máximo(esteira)	-	40, 60 e 80%VO _{2max}	-	<u>Amostra total:</u> - <u>Polimorfismo:</u> ↔ PAS e PAD entre polimorfismos
		ACE-ID	11-F 23.7±1.3 anos	Sedentário	-	Teste máximo(esteira)	-	40, 60 e 80%VO _{2max}	-	
		ACE-DD	10-F 25.5±1.4 anos	Sedentário	-	Teste máximo(esteira)	-	40, 60 e 80%VO _{2max}	-	
		ACE-II	8-F 27.4±1.6 anos	Treinado	-	Teste máximo(esteira)	-	40, 60 e 80%VO _{2max}	-	<u>Amostra total:</u> - <u>Polimorfismo:</u> ↔ PAS e PAD entre polimorfismos
		ACE-ID	24-F 25.2±0.9 anos	Treinado	-	Teste máximo(esteira)	-	40, 60 e 80%VO _{2max}	-	
		ACE-DD	14-F 27.2±1.2 anos	Treinado	-	Teste máximo(esteira)	-	40, 60 e 80%VO _{2max}	-	
		ACE-II	10-F 23.5±1.4 anos	Sedentário	-	Teste máximo(esteira)	-	Pico do exercício	-	<u>Amostra total:</u> - <u>Polimorfismo:</u> ↔ PAS e PAD entre polimorfismos
		ACE-ID	11-F 23.7±1.3 anos	Sedentário	-	Teste máximo(esteira)	-	Pico do exercício	-	
		ACE-DD	10-F 25.5±1.4 anos	Sedentário	-	Teste máximo(esteira)	-	Pico do exercício	-	
		ACE-II	8-F 27.4±1.6 anos	Treinado	-	Teste máximo(esteira)	-	Pico do exercício	-	<u>Amostra total:</u> - <u>Polimorfismo:</u> ↔ PAS e PAD entre polimorfismos
		ACE-ID	24-F 25.2±0.9 anos	Treinado	-	Teste máximo(esteira)	-	Pico do exercício	-	
		ACE-DD	14-F 27.2±1.2 anos	Treinado	-	Teste máximo(esteira)	-	Pico do exercício	-	

AGT= angiotensinogênio, ECA= enzima conversora de angiotensina, M= mulheres, H= homens, PAS= pressão arterial sistólica, PAD= pressão arterial diastólica, ARP= atividade da renina plasmática, Ang II= angiotensina II, W= watts, (-)= dados não reportados.

5.3.3 RESPOSTA DA PA E DO SRAA APÓS UMA SESSÃO DE EXERCÍCIO FÍSICO

A Tabela 2 apresenta uma visão geral de 9 estudos que verificaram a resposta da PA após uma sessão de exercício em relação aos parâmetros e polimorfismos do SRAA. Em relação ao delineamento dos estudos, 6 foram ensaios clínicos aleatorizados controlados *cross-over*²⁶⁻³¹, 1 ensaio clínico controlado³² e 2 não aleatorizados e não controlados estudos^{33,34}. Entre esses estudos, quatro analisaram o efeito da PA e dos parâmetros do SRAA após uma sessão de exercício^{26,28,29,32}, seis estudos investigaram o efeito do polimorfismo do gene da ECA-I/D nas respostas da PA após o exercício^{26,27,30,31,33,34}, 2 estudos tiveram como foco o gene AT1-A/C receptor^{26,30} e um estudo restante reportou a resposta da PA após uma sessão de exercício em relação ao gene AGT-M/T³⁴. Quanto aos parâmetros do SRAA analisados, a ARP foi a única variável analisada em relação aos efeitos da hipotensão pós-exercício^{26,29,30,32}. Dentre esses estudos, a ARP foi mensurada por diferentes métodos, sendo eles radioimunoensaio^{29,30}, ensaio radioenzimático³² ou ensaio imunoradiométrico²⁶ imediatamente após o exercício^{29,32}, após um período de recuperação de 15 min²⁹, 30 min³² e/ou 45 min^{26,30}.

Como pode ser observado na Tabela 2, existe uma ampla variação relacionada ao protocolo de exercício utilizado entre os estudos os quais investigaram a hipotensão pós-exercício. Em cinco estudos, os pacientes foram orientados a realizar o exercício em cicloergômetro a uma intensidade leve^{26,28,30}, moderada^{26,28-30} ou a 90% do limiar anaeróbio³¹. Dois estudos utilizaram equipamentos diferentes do cicloergômetro, sendo esteira ergométrica a 70% VO_{2max} ³⁴ e intensidade máxima de uma sessão de natação³². Apenas dois estudos investigaram o efeito do treinamento resistido dinâmico nas respostas da PA em relação aos genótipos do SRAA^{27,33}. Quatro estudos avaliaram o efeito da hipotensão pós-exercício na PA de consultório^{27,31-33}, sendo que a média da duração do tempo de monitoramento foi de 49 min. Outros estudos investigaram a resposta de uma sessão de exercício físico na PA ambulatorial durante as atividades da vida diária (média 10h)^{26,28-30}, e um estudo investigou o a resposta aguda do exercício na PA ambulatorial de 24 h³⁴. Durante a sessão controle, os pacientes foram orientados

a permanecerem sentados em repouso²⁶⁻³² e não fazerem nenhum exercício físico³⁴. Contudo, um estudo não reportou as orientações para a sessão controle³³.

Todos os estudos incluídos reportaram redução na PA após uma sessão de 20 a 40 min de cicloergômetro de baixa a moderada intensidade^{26,28-31}, ou após uma sessão de caminhada à 70% do VO_{2max} comparado com a sessão controle em repouso³⁴. Por outro lado, Vigas et al.³² não encontraram diferenças entre a PA pré-intervenção e após 30 min de natação até a exaustão em indivíduos jovens com diferentes estados de treinamento. Contudo, este último estudo envolveu um ensaio clínico não aleatorizado e não controlado. Adicionalmente, foi observada hipotensão pós-exercício de maior magnitude em indivíduos hipertensos comparado a normotensos²⁹. Por outro lado, os estudos incluídos não observaram hipotensão pós-exercício após o exercício resistido dinâmico de intensidade moderada envolvendo de 1 a 6 exercícios^{27,33}.

Imediatamente após o exercício, foi observado aumento significativo nas concentrações de ARP, a qual persistiu até 45 min após ciclismo de intensidade moderada²⁸. Por outro lado, foi demonstrado que os níveis de ARP retornaram para os valores de baseline aos 30 min de recuperação, após 30 min de natação³². Apenas Pescatello et al.³⁰ investigaram o quanto as alterações nas concentrações de ARP poderiam estar relacionadas com a resposta da PA após exercício. No entanto, embora não tenha sido verificada relação entre as duas variáveis, é importante notar que a ARP foi mensurada 45 min após o exercício, enquanto que os valores de PA ambulatorial foram analisados em média de 9h.

Em relação à influência do polimorfismo do gene da ECA, Blanchard et al.²⁶ demonstraram redução significativa apenas na PAS, durante 14h em homens hipertensos homozigotos DD comparado com homens hipertensos portadores do alelo I (II/ID) após 45 min de exercício físico de baixa intensidade. No entanto, não foram observadas diferenças após o exercício físico de intensidade moderada. Nessa perspectiva, Pescatello et al.³⁰ investigaram o efeito do exercício físico de baixa e moderada intensidade associado com baixa e elevada dieta de cálcio, na PA ambulatorial de 10h após o exercício. Não foram observadas diferenças na PAD para ambas as intensidades entre os polimorfismos ECA-I/D em homens submetidos a baixa dieta de cálcio mas, por outro lado, o exercício físico de intensidade moderada associado com a dieta de baixo cálcio promoveu redução significativa na PAS em indivíduos II/ID comparado com DD³⁰. Apenas Taylor-Tolbert et al.³⁴

avaliaram a PA de 24h após o exercício aeróbio em sujeitos obesos e hipertensos. Nessa população específica, indivíduos homozigotos II e DD apresentaram uma leve redução (porém não significativa) na PAS, PAD e PAM durante o dia comparado com indivíduos ID após 45 min de ciclismo de intensidade moderada. No entanto, indivíduos homozigotos para o gene da ECA também apresentaram valores um pouco elevados para a PA durante a noite e, em geral, a PA de 24h não foi diferente entre os grupos de polimorfismos. Adicionalmente, apenas um estudo investigou o efeito dos polimorfismos genéticos da ECA na resposta da PA após o treinamento resistido²⁷. Os autores não observaram efeito do polimorfismo da ECA na PA uma hora após completarem a sessão de exercício. No entanto, quando a PA foi comparada entre as sessões controle e exercício, foi observado um pequeno tamanho do efeito para indivíduos II/ID, enquanto indivíduos DD apresentaram um tamanho do efeito moderado.

Quanto ao polimorfismo para o receptor AT1, Blanchard et al.²⁶ não encontraram diferença para a PA de 14h após o exercício de intensidade baixa ou moderada em homens pré-hipertensos sedentários entre os polimorfismos AA ou AC/CC. Por outro lado, Pescatello et al.³⁰ observaram redução para a PAS durante 10h em homens hipertensos AA após o exercício físico de intensidade moderada e baixa dieta de cálcio comparado com a sessão controle e com indivíduos AC/CC em mesma condição experimental. Apenas um estudo investigou o efeito da hipotensão pós-exercício no polimorfismo AGT-TT/MT³⁴. Foi observada significativa redução da PAS e da PAD para durante 24h ($P=0,02$ e $0,04$, respectivamente) após três sessões de exercício de intensidade moderada em hipertensos TT comparado à MT³⁴.

Tabela 2. Visão geral do efeito de uma sessão de exercício na PA e nos parâmetros humorais e polimorfismos genéticos do SRAA.

Autor	Ano	Design	Polimorfismo	Idade (anos)	Sexo M/F	Estado de treinamento	Categoria da PA	Protocolo de exercício	Controle	Parâmetros do SRAA avaliados	Tempo de medida PA e RAAS	Resultados
Pescatello ²⁹	1999	RCT Cross-over	-	34.1	0/11	-	NT	30min de ciclismo à 60%VO _{2max}	Sentado	ARP	PA: 7h ARP: Imediatamente e após 15min	↔ 7h PA na sessão controle e exercício ↑ARP imediatamente após o exercício vs. pré-exercício ↔ ARP após 15min
				38.1	0/7		HT					
Pescatello (a) ²⁸	2007	RCT Cross-over	-	43.7	48/0	Sedentário	HT	30 min de ciclismo à 40%VO _{2max}	Sentado	ARP	PA: 9h ARP: Após 45 min	↓PAS vs. Controle ↔ PAD vs. controle ↔ PA vs. 60%VO _{2max} ARP: dados não apresentados Nenhuma interação entre ARP e resposta da PA
								30 min de ciclismo à 60%VO _{2max}				
Autor	Ano	Design	Polimorfismo	Idade (anos)	Sexo M/F	Estado de treinamento	Categoria da PA	Protocolo de exercício	Controle	Parâmetros do SRAA	Tempo de medida PA e RAAS	Resultados

Autor	Ano	Design	Polimorfismo	Idade (anos)	Sexo M/F	Estado de treinamento	Categoria da PA	Protocolo de exercício	Controle	Parâmetros do SRAA	Tempo de medida PA e RAAS	Resultados
Vigas ³²	1998	NANCT	-	19	10/0	Treinado	NT	27 min de natação com os 3 minutos finais até o esforço máximo	Sentado	ARP	PA e ARP: Imediatamente e uma vez após 30min	↑PAS imediatamente pós-exercício vs. repouso ↓PAD imediatamente pós-exercício vs. repouso e controle sedentário ↑ARP imediatamente pós-exercício vs. repouso ↓ aumento na ARP vs. sedentário
				21	9/0	Sedentário	NT					
Blanchard ²⁶	2006	RCT Cross-over	ECA-II/ID	44.2	31/0	Sedentário	Pré-HT	40 min de ciclismo à 60%VO _{2max}	Sentado	ARP	PA: 14h ARP: 45 min	<u>Amostra total:</u> ↓PAS após ambas intensidade vs. controle ↓PAD apenas após 40% comparado com controle Dados não apresentados para ARP <u>Polimorfismo:</u> ↓PAS para DD vs. I/D após baixa intensidade (40% VO _{2max}) ↔ PAS após 60% e controle entre DD e II/ID ↔ PAD entre polimorfismos, intensidades e controle
			ECA-II/ID					40 min de ciclismo à 40%VO _{2max}				
			ECA-DD	44.2	16/0	Sedentário	Pré-HT	40 min de ciclismo à 60%VO _{2max}	Sentado	ARP	PA: 14h ARP: 45 min	
			ECA-DD					40 min de ciclismo à 40%VO _{2max}				
			AT ₁ -AA	44.2	25/0	Sedentário	Pré-HT	40 min de ciclismo à 60%VO _{2max}	Sentado	ARP	PA: 14h ARP: 45 min	
			AT ₁ -AA					40 min de ciclismo à 40%VO _{2max}				
			AT ₁ -AC/CC	44.2	20/0	Sedentário	Pré-HT	40 min de ciclismo à 60%VO _{2ma}	Sentado	ARP	PA: 14h ARP: 45 min	
			AT ₁ -AC/CC					40 min de ciclismo à 40%VO _{2max}				

Autor	Ano	Design	Polimorfismo	Idade (anos)	Sexo M/F	Estado de treinamento	Categoria da PA	Protocolo de exercício	Controle	Parâmetros do SRAA	Tempo de medida PA e	Resultados
De Souza ²⁷	2011	RCT Cross-over	ECA-II/ID	34.9	0/18	Sedentário	NT	6 exercício resistidos dinâmicos, e séries, 10 repetições, 60% 1RM	Sentado	-	PA: 60 min, à cada 10 min	<u>Amostra total:</u> ↔ PAS exercício vs. controle ↔ PAD após 40min recovery of exercício vs. controle <u>Polimorfismo:</u> ↔ PAS e PAD na sessão exercício vs. controle ↔ PAS e PAD entre II/ID e DD
			ECA-DD	30.1	0/9	Sedentário	NT				PA: 60 min, à cada 10 min	
Freire ³³	2014	NCNA	ECA-II	19	14/0	Sedentário	NT	1 exercício resistido dinâmico, 3 séries, 10 repetições, 62.5% 10 RM	-	-	PA: imediatamente após exercício	<u>Amostra total:?</u> <u>Polimorfismo:</u> ↔ PAS e PAD pré vs. pós ↔ PAS e PAD entre polimorfismo
			ECA-ID	19	29/0	Sedentário	NT				PA: imediatamente após exercício	
			ECA-DD	19	32/0	Sedentário	NT				PA: imediatamente após exercício	
Pescatello (b) ³⁰	2007	RCT Cross-over	ECA-II/ID	43.8	18/0	-	HT	30 min de ciclismo à 40%VO _{2max} Baixo Ca ²⁺	Sentado	-	PA: 10h	↔ PAS e PAD pré vs. pós e controle vs. exercício
			ECA-II/ID								30 min de ciclismo à 60%VO _{2max} Baixo Ca ²⁺	
			ECA-II/ID	43.8	13/0	-	HT	30 min de ciclismo à 40%VO _{2max} Alto Ca ²⁺	Sentado	PA: 10h	↔ PAS e PAD pré vs. pós e para a sessão controle vs. exercício	
			ECA-II/ID							30 min de ciclismo à 60%VO _{2max} Alto Ca ²⁺		Sentado

										avaliados	RAAS	
Pescatello (b) ³⁰ (cont)	2007	RCT Cross- over	ECA-DD	43.8	7/0	-	HT	30 min de ciclismo à 40%VO _{2max} Baixo Ca ²⁺	Sentado	-	PA: 10h	↔ PAS e PAD pré vs. pós e para a sessão controle vs. exercício ↓PAS vs. II/ID
			ECA-DD					30 min de ciclismo à 60%VO _{2max} Baixo Ca ²⁺	Sentado		PA: 10h	↔ PAS e PAD pré vs. pós e para a sessão controle vs. exercício
			ECA-DD	43.8	11/0	-	HT	30 min de ciclismo à 40%VO _{2max} Alto Ca ²⁺	Sentado		PA: 10h	↔ PAS e PAD pré vs. pós e para a sessão controle vs. exercício
			ECA-DD					30 min de ciclismo à 60%VO _{2max} Alto Ca ²⁺	Sentado		PA: 10h	↓PAS e PAD pós vs. pré-exercício
			AT ₁ -AA	43.8	16/0	-	HT	30 min de ciclismo à 40%VO _{2max} Baixo Ca ²⁺	Sentado		PA: 10h	↔ PAS e PAD pré vs. pós e para a sessão controle vs. exercício
			AT ₁ -AA					30 min de ciclismo à 60%VO _{2max} Baixo Ca ²⁺	Sentado		PA: 10h	↓PAS vs. sessão controle ↓PAS vs. AC/CC ↔ PAD pré vs. pós e para a sessão controle vs. exercício
			AT ₁ -AA	43.8	11/0		HT	30 min de ciclismo à 40%VO _{2max} Alto Ca ²⁺	Sentado		PA: 10h	↔ PAD pré vs. pós e para a sessão controle vs. exercício
			AT ₁ -AA					30 min de ciclismo à 60%VO _{2max} Alto Ca ²⁺	Sentado		PA: 10h	↓PAS vs. controle ↔ PAD pré vs. pós e para a sessão controle vs. exercício

Autor	Ano	Design	Polimorfismo	Idade (anos)	Sexo M/F	Estado de treinamento	Categoria da PA	Protocolo de exercício	Controle	metros do SRAA avaliados	Tempo de medida PA e RAAS	Resultados
Pescatello (b) ³⁰ (cont)	2007	RCT Cross-over	AT ₁ -AC/CC	43.8	9/0	-	HT	30 min de ciclismo à 40%VO _{2max} Baixo Ca ²⁺	Sentado	-	PA: 10h	↓PAS vs. controle ↔ PAD pré vs. pós e para a sessão controle vs. exercício
			AT ₁ -AC/CC					30 min de ciclismo à 60%VO _{2max} Baixo Ca ²⁺	Sentado	-	PA: 10h	↔ PAS pré vs. pós e para a sessão controle vs. exercício
			AT ₁ -AC/CC	43.8	12/0	-	HT	30 min de ciclismo à 40%VO _{2max} Alto Ca ²⁺	Sentado	-	PA: 10h	↔ PAS pré vs. pós e para a sessão controle vs. exercício
			AT ₁ -AC/CC					30 min de ciclismo à 60%VO _{2max} Alto Ca ²⁺	Sentado	-	PA: 10h	↔ PAS pré vs. pós e para a sessão controle vs. exercício
Santana ¹¹	2011	RCT Cross-over	ECA-II/ID	70.4	0/20	-	HT	Teste incremental máximo	Sentado	-	PA: 60min, à cada 15min	<u>Amostra total?</u> <u>Polymorphism:</u> II/ID ↓PAS pós-exercício vs. repouso ↑ Delta para a PAS no grupo II/ID vs. DD ↔ PAD
			ECA-DD	70.6	0/10	-	HT	Teste incremental máximo	Sentado	-	PA: 60min, à cada 15min	
			ECA-II/ID	70.4	0/20	-	HT	20 min de ciclismo à 90%TA	Sentado	-	PA: 60min, à cada 15min	
			ECA-DD	70.6	0/10	-	HT	20 min de ciclismo à 90%TA	Sentado	-	PA: 60min, à cada 15min	

Autor	Ano	Design	Polimorfismo	Idade (anos)	Sexo M/F	Estado de treinamento	Categoria da PA	Protocolo de exercício	Controle	Parâmetros do SRAA avaliados	Tempo de medida PA e RAAS	Resultados
Taylor-Tolbert ³⁴	2000	NCNA	ECA-II/DD/ID	60	11/0	Sedentário	HT	3 séries de 15min na esteira à 70% VO _{2max}	Sem exercício	-	PA: 24h	<u>Amostra total:</u> ↓ PAS e PAD 24h, dia e noite e pós-exercício comparado com controle <u>Polimorfismo:</u> ↔ECA I/D 24h PAS e PAD TT ↓24h PAS e PAD vs. MT após exercício
			AGT-TT/MT	60	11/0	Sedentário	HT			-	PA:24h	

RCT= ensaio clínico aleatório, NCNA= ensaio clínico não controlado e não aleatorizado, NT= normotenso, HT= hipertenso, Pré-HT= pré-hipertenso, RM= repetição máxima, TA= *Threshold* anaeróbio, ARP= atividade da renina plasmática

5.3.4 ADAPTAÇÃO DA PA E DO SRAA APÓS UM PERÍODO DE TREINAMENTO FÍSICO

A Tabela 3 demonstra os principais resultados para os estudos envolvendo o efeito do treinamento na PA e no SRAA. Nove estudos envolveram delineamento paralelo aleatorizado controlado³⁵⁻⁴³, dois estudos envolveram ensaio clínico aleatorizado *cross-over*^{44,45}, um estudo consistiu em ensaio clínico controlado⁴⁶ e cinco estudos que tiveram foco na associação entre os polimorfismos do SRAA e PA foram ensaios clínicos não aleatorizados e não controlados⁴⁷⁻⁵¹. A duração do período de treinamento entre os estudos foi entre 4-37 semanas. A frequência semanal do treinamento variou entre 3-7 vezes por semana, com média de duração de 30-60 min por dia em intensidade moderada. Sete estudos reportaram o efeito do treinamento físico na ARP^{38-42,44,45}, três estudos avaliaram o efeito da Ang II^{35,37,43}, quatro estudos reportaram o efeito da aldosterona^{36,40-42} e um estudo investigou o efeito da atividade da ECA⁴¹. Recentemente, um estudo meta-analítico⁵² envolvendo 11 dos 17 estudos incluídos nesta revisão demonstrou redução na PAS (-5,65 mmHg [-8,12 a -3,17]), PAD (-3,64 mmHg [-5,4 a -1,91]) e ARP (-0,25 [-0,5 a -0,001]) após o treinamento físico aeróbico, sem alterações para os demais parâmetros do SRAA. Entre esses 11 estudos, cinco reportaram reduções na PA^{38,40,41,44,45}, dois demonstraram aumento na ARP^{38,44} e um observou reduções na aldosterona⁴². Contudo, não foi possível estabelecer qualquer relação entre as mudanças na ARP e na PA após o treinamento. Adicionalmente, alguns estudos observaram que a ARP, a aldosterona e a atividade da ECA não foram alteradas após 10 ou 20 semanas de treinamento de intensidade moderada ou intensa^{53,54}, enquanto os níveis de Ang II foram maiores após 20 semanas de treinamento comparado ao baseline e a 10 semanas de treinamento em intensidade moderada⁵³.

Um limitado número de estudos investigou o efeito de um período de treinamento na PA de acordo apenas com os polimorfismos da ECA T/C e I/D⁴⁶⁻⁵¹. A qualidade desses estudos foi em geral baixa, considerando que apenas um estudo incluiu grupo controle⁴⁶, e os outros utilizaram o delineamento não aleatorizado e não controlado com a PA sendo avaliada antes e depois da intervenção⁴⁷⁻⁵¹. Em relação a característica da população, três estudos incluíram indivíduos normotensos e pré-hipertensos^{47,49,50}, enquanto os demais foram realizados com pacientes hipertensos^{46,48,51}. Hagberg et al.⁴⁸ demonstraram maiores reduções para a PAS e

PAD em indivíduos portadores do alelo I (II/ID) comparado com homozigotos DD após um período de treinamento aeróbio de 12 semanas em indivíduos sedentários hipertensos. Em indivíduos pré-hipertensos, para o polimorfismo da ECA T/C, nenhuma diferença foi observada após 12 semanas de treinamento de intensidade moderada⁴⁷. Após 12 semanas de caminhada de intensidade moderada, Izzicupo et al.⁴⁹ não observaram diferença para a PAS e PAD para a amostra em geral. Porém, quando os polimorfismos da ECA-I/D foi considerado, indivíduos homozigotos DD apresentaram maior PAS no momento de baseline comparado com indivíduos II/ID. Além disso, eles também apresentaram maiores reduções na PAS e PAD em relação ao momento de *baseline* e maior delta para a PAS comparado com portadores do alelo. Por outro lado, após um programa de treinamento combinado (aeróbio e resistido), apenas indivíduos homozigotos II apresentaram redução na PAD comparado com DD após 12 semanas de treino⁵⁰. Nesse sentido, em pacientes hipertensos, não foi observada interação entre polimorfismo e resposta da PA após um período de treinamento combinado⁴⁶. Por outro lado, após o treinamento físico aeróbio, Zhang et al.⁵¹ sugeriram uma possível interação entre o polimorfismo do gene da ECA-I/D com reduções na PAS e PAD após 10 semanas de treinamento apenas em indivíduos II/ID.

Tabela 3. Características dos estudos e adaptações da PA e do SRAA após um período de treinamento físico.

Autor	Ano	Design	Polimorfismo	Info Sujeito	Estado de treinamento	Categoria da PA	Protocolo de treinamento	Parâmetros do SRAA avaliados	Resultados
Anton ³⁵	2006	RCT	-	13-M/F 53±2 anos	Sedentário	NT	13 semanas de treinamento resistido, 3 d.s ⁻¹ , 75% 1RM, 1série/12 repetições	Ang II	↔ PA ↔ Ang II
			-	13-M/F 52±2 anos	Sedentário	NT	13 semanas de alongamento, 3 d.s ⁻¹	Ang II	
Carroll ³⁶	1995	RCT	-	29-M/F 68.4±5.2 anos	Sedentário	NT	26 semanas de caminhada em esteira ou <i>starlimbing machine</i> , 3 d.s ⁻¹ , 45 min, 75-85% FCres *19 indivíduos incluíram exercício resistido	Aldosterona	↔ PA ↔ aldosterona
			-	9-M/F 66.6±6.4 anos	Sedentário	NT	Nenhuma intervenção	Aldosterona	
Cortez-Cooper ³⁷	2008	RCT	-	13-M/F 52±2 anos	Sedentário	NT	13 semanas de treinamento resistido, 3 d.s ⁻¹ , 70% 1RM, 1 série/12 repetições	Ang II	↔ PA ↔ Ang II
				12-M/F 51±1 anos	Sedentário	NT	13 semanas de treinamento resistido, 2 d.s ⁻¹ , 70% 1RM, 1 série/12 repetições + ciclismo ou caminhada, 30-45min, 60-75% FCres	Ang II	
				12-M/F 54±2 anos	Sedentário	NT	13 semanas de alongamento, 3 d.s ⁻¹	Ang II	
Hagberg ³⁸	1989	RCT	-	21-M/F 64±3 anos	-	HT	37 semanas de caminhada, 3 d.s ⁻¹ , 60min, 50%VO _{2max}	ARP	↔ PA ↓ARP vs. baseline
					-	HT	37 semanas de caminhada, corrida, ciclismo ou caminhada na esteira, 45-60min, 70-85%VO _{2max}		↓PAD vs. baseline ↓ARP vs. baseline
					-	HT	Nenhuma intervenção		↔ PA ↓ARP vs. Baseline

Autor	Ano	Design	Polimorfismo	Info Sujeito	Estado de treinamento	Categoria da PA	Protocolo de treinamento	Parâmetros do SRAA avaliados	Resultados
Higashi ³⁹	1999	RCT	-	20-M/F 53±10 anos	-	HT	12 semanas de caminhada rápida, 5-7 d.s ⁻¹ , 30min, 52±6% VO _{2max}	ARP	↓ PA vs. baseline e vs. grupo controle ↔ ARP
				7-M/F 51±8 anos		HT	Nenhuma intervenção		↔ PA ↔ ARP
Jennings ⁴⁴	1986	Cross-over	-	12-M/F 22anos (19-27anos)	Sedentário	HT	4 semanas de ciclismo, 3 d.s ⁻¹ , 30 min, 60-70%Wmax	ARP	↓ARPe PA após treinamento vs. período sedentário
Nelson ⁴⁵	1986	Cross-over	-	13-M/F 44anos (25-62)	Sedentário	HT	4 semanas de ciclismo, 3 d.s ⁻¹ , 35min, 60-70%W	ARP	↓ PA após treinamento vs. período sedentário ↔ PA ↔ ARP
Sakai ⁴⁰	1998	RCT	-	16-M/F 56±2 anos	-	HT	4 semanas de ciclismo, 3 d.s ⁻¹ , 60min, 40-60%VO _{2max}	ARP e aldosterona	↓ PAD and PAM vs. controle ↔ RAAS parâmetros
				13-M/F 52±2 anos	-	HT	Nenhuma intervenção		↔ RAAS parâmetros
Urata ⁴¹	1987	RCT	-	10-M/F 51.4±2.8 anos	-	HT	10 semanas de ciclismo, 3 d.s ⁻¹ , 60min, 40-60%VO _{2max}	ARP, aldosteronaECA no soro	↓ PA vs. baseline e vs. grupo controle ↔ RAAS parâmetros
			-	10-M/F 51±2.9 anos	-	HT	Nenhuma intervenção		↔ PA ↔ RAAS parâmetros
Waib ⁴²	2011	RCT	-	55-M/F 49 (47-52) anos	Sedentário	HT	12 semanas de caminhada em esteira, 5 d.s ⁻¹ , 50 min, 50-70%VO _{2peak}	ARP e aldosterona	↔ PA eARP ↓ aldosterona vs. baseline
			-	24-M/F 53 (50-56) anos	Sedentário	HT	12 semanas de exercício isométrico calistênico, 3d.s ⁻¹		↔ PA ↔ aldosterona e ARP
Yoshizawa ⁴³	2009	RCT	-	12-F 57±1 anos	Sedentário	NT	8 semanas de caminhada/ciclismo, 3-5 d.s ⁻¹ , 25-45min, 60-75%FC _{max}	Ang II	↔ PA ↔ Ang II
				13-F 59±1 anos	Sedentário	NT	Nenhuma intervenção		

Autor	Ano	Design	Polimorfismo	Info Sujeito	Estado de treinamento	Categoria da PA	Protocolo de treinamento	Parâmetros do SRAA avaliados	Resultados
Bae ⁴⁷	2007	NANC	ECA-TT	5-F 53±6.5 anos	-	HT	12 semanas de ciclismo, 3d.s ⁻¹ , 30-50min à 55-75%VO _{2max}	-	↔ PA entre os polimorfismos ECA-TT e ECA TC/CC
			ECA-TC/CC	12-F 53±6.5 anos	-	HT	12 semanas de ciclismo, 3d.s ⁻¹ , 30-50min à 55-75%VO _{2max}	-	
Hagberg ⁴⁸	1999	NANC	ECA-II/ID	10-M 60±2 anos	Sedentário	HT	12 semanas de treinamento aeróbio, 3 d.s ⁻¹ , 40min at 75-85% VO _{2max}	-	II/ID ↓PAS e PAD vs. DD
			ECA-DD	8-M 63±2 anos	Sedentário	HT	12 semanas de treinamento aeróbio, 3 d.s ⁻¹ , 40min at 75-85% VO _{2max}	-	
Izzicupo ⁴⁹	2013	NANC	ECA-II/ID	21-F 56±4.6 anos	-	HT	13 semanas de caminhada, 4 d.s ⁻¹ , 45min em intensidade moderada (15 Escala de Borg)	-	Maior ↓ PAS, PAD no grupo DD vs II/ID
			ECA-DD	15-F 56±3.9 anos	-	HT	13 semanas de caminhada, 4 d.s ⁻¹ , 45min em intensidade moderada (15 Escala de Borg)	-	
Kim ⁵⁰	2009	PT	ECA-II	40-F 37.8±1.5 anos	Treinado	NT	12 semanas de treinamento à 60% HR _{Max} ou 30min de caminhada e uma série de treinamento resistido à 1RM, 2-3 d.s ⁻¹	-	II ↓PAD vs. DD
			ECA-ID	50-F 36.6±1.4 anos	Treinado	NT		-	
			ECA-DD	15-F 44.7±2.2 anos	Treinado	NT		-	
Mota ⁴⁶	2013	CT	ECA-II	21-F 67.1±6.2 anos	Sedentário	HT	16semanas de treinamento resistido dinâmico, 3 d.s ⁻¹ , 3 séries, 12 repetições, 10 exercícios	-	↓PAS e PAD após treinamento vs. baseline Nenhuma interação entre polimorfismo
			ECA-ID	20-F 67.1±6.2 anos	Sedentário	HT		-	
			ECA-DD	23-F 67.1±6.2 anos	Sedentário	HT		-	

Autor	Ano	Design	Polimorfismo	Info Sujeito	Estado de treinamento	Categoria da PA	Protocolo de treinamento	Parâmetros do SRAA avaliados	Resultados
Zhang ⁵¹	2002	NANC	ECA-II/ID	54-M/F 52.1±7.0 anos	-	HT	4semanas de ciclismo, 3d.s ⁻¹ , 60min à 50% VO _{2max}	ARP ealdosterona basal	↓PAS e PAD vs. baseline <u>Análise Multivariada</u> ↓PAS, PAD e PAM vs. baseline Interação tempo vs. genótipo para PAD e PAM
			ECA-DD	10-M/F 44.8±7.6 anos	-	HT			↓PAS vs. Baseline <u>Análise Multivariada</u> ↔ PAS, PAD e PAM vs. baseline
			ECA-II/ID	54-M/F 52.1±7.0 anos	-	HT	10semanas de ciclismo, 3 d.s ⁻¹ , 60min à 50% VO _{2max}		↓PAS and PAD vs. baseline <u>Análise Multivariada</u> ↓PAS, PAD e PAM vs. baseline Interação tempo vs. genótipo para PAD e PAM
			ECA-DD	10-M/F 44.8±7.6 anos	-	HT			↔ PAS e PAD <u>Análise Multivariada</u> ↔ PAS, PAD e PAM vs. baseline

PT= ensaio prospectivo, CT= ensaio controlado, RCT= ensaio clínico aleatorizado, NANC= ensaio clínico não aleatorizado e não controlado, M= masculino, F= feminino, NT= normotenso, HT= hipertenso, PAS= pressão arterial sistólica, PAD= pressão arterial diastólica, PAM= pressão arterial média, PA= pressão arterial, SRAA= sistema renina angiotensina aldosterona, ARP= atividade da renina plasmática, ECA= enzima conversora de angiotensina, Ang II = angiotensina II, ↔ = sem alterações.

5.4 DISCUSSÃO

Para o nosso conhecimento, o presente estudo consiste na primeira revisão sistemática da literatura com o objetivo de confrontar todos os dados relacionados com o papel do SRAA e o controle da PA durante o exercício, após uma sessão de exercício e após um período de treinamento físico. Durante o exercício submáximo ou máximo, todos os estudos reportaram aumento na PA e nos componentes do SRAA, sem nenhuma correlação direta entre as variáveis. Adicionalmente, indivíduos homocigotos para o gene da ECA-DD e/ou portadores do alelo T para o gene AGT-M/T apresentam maiores riscos para o desenvolvimento da hipertensão arterial^{55,56}. Nesse sentido, a partir dos estudos incluídos, foi possível observar maior aumento da PA durante o exercício para esses indivíduos de alto risco comparado com os alelos de baixo risco (II/ID e MM). Após uma sessão de exercício, a PA foi em geral reduzida comparado com o momento baseline ou com a sessão controle, enquanto que uma maior concentração de ARP foi demonstrada para medidas imediatamente após o exercício, sendo que em geral, não foram observadas mudanças em relação ao momento *baseline* após 15 min. Em relação a influência do polimorfismo, indivíduos com baixa predisposição para a hipertensão (II/ID) demonstraram melhor resposta a hipotensão pós-exercício comparado com indivíduos de alto risco para a hipertensão (DD). Após um período de treinamento, observamos reduções na PA e nos níveis de ARP. No entanto, não foi possível estabelecer associação entre alterações na PA e nas concentrações de ARP após o treinamento físico. Finalmente, esses resultados nos permitiram criar a hipótese de que indivíduos menos predispostos a hipertensão (II/ID) respondem melhor aos efeitos/adaptações na PA e ARP após o exercício/treinamento comparado com indivíduos de elevado risco (DD).

O SRAA consiste em um dos mais importantes sistemas de controle da PA⁵⁷. Consequentemente, muitas terapias tem como alvo o SRAA a fim de controlar a PA. Nesse sentido, o SRAA influencia a resposta da PA por meio de ações em diferentes tecidos, incluindo alterações no tônus vascular, aumento na atividade simpática, alterações na estrutura e função dos vasos cardiovasculares, além de influenciar a homeostase renal entre sódio e água⁵⁸. Portanto, parece razoável assumir que o SRAA também tem um importante papel no controle da PA durante e após o

exercício. No entanto, evidências relacionadas a esses mecanismos permanecem escassas e são baseadas em estudos com baixo poder e baixa qualidade.

Durante o exercício, observamos um aumento na PA e nos componentes do SRAA, o qual foi relacionado positivamente com o aumento da intensidade. Anteriormente foi demonstrado que o aumento da PA durante o exercício ocorre devido a um aumento na demanda de sangue para os músculos ativos, exigindo um aumento do débito cardíaco e da re-distribuição de sangue para os músculos (o que ocorre pela ativação do sistema nervoso simpático e também do SRAA)⁵⁹. Sendo assim, durante o exercício, o aumento da atividade simpática estimula a liberação de renina, a qual contribui para o aumento da atividade em geral do SRAA⁵⁹. Entretanto, a partir disso, está claro que a ativação do SRAA não é o único mecanismo envolvido no aumento da PA durante o exercício. De fato, Willians et al.⁶⁰ reportaram que o bloqueio do SRAA não foi suficiente para evitar o aumento da PA durante o exercício, suportando o envolvimento de outros mecanismos nessa resposta, especialmente a ativação do sistema nervoso simpático, alterações no débito cardíaco e na rigidez arterial. Nessa perspectiva, quatro estudos^{18-20,25} não reportaram relação entre alterações no SRAA durante o exercício e PA em 176 indivíduos, confirmando um possível envolvimento de outros mecanismos. Nesse contexto, estudos anteriores suportam o conceito de que a Ang II medeia a atividade simpática em modelos animais de hipertensão⁶¹. Adicionalmente, essa relação também foi observada em pacientes com hipertensão renovascular crônica⁶². Esses pacientes também apresentaram ativação simpática, a qual foi correlacionada com as concentrações de Ang II circulante. Nesse sentido, os medicamentos antihipertensivos com ação no SRAA também atuam suprimindo a atividade simpática em pacientes hipertensos^{63,64}. Nessa perspectiva, Pereira et al.⁶⁵ demonstraram que o treinamento físico reduziu as concentrações cardíacas de componentes do SRAA em animais com insuficiência cardíaca, sendo que essa redução pode ser explicada, pelo menos em partes, pela melhora da função cardíaca promovida pelo treinamento físico. No entanto, as informações obtidas a partir dos estudos incluídos nessa revisão não são muito claras em relação ao SRAA x atividade simpática x exercício. Por exemplo, Jindra et al.¹⁸ reportaram forte relação entre a atividade simpática e o SRAA, enquanto Kinugawa et al.¹⁹ não observaram nenhuma diferença para a norepinefrina e epinefrina durante o exercício em pacientes com diferentes níveis basais de ARP. Imediatamente após o exercício,

apenas um estudo investigou essa relação e demonstrou aumento nas concentrações de noradrenalina e ARP em indivíduos sedentários e treinados, a qual foi acompanhada por um aumento na PAS³². No entanto, os mecanismos que relacionam as ações do SRAA com a atividade simpática ainda são escassos, principalmente devido ao fato de esse tipo de estudo exigir condições de laboratório para serem realizados⁶⁶. Além disso, é importante considerar que uma variedade de mecanismos de ação periférica e central podem explicar mudanças na resposta a atividade simpática, sendo o SRAA apenas um dos mecanismos envolvidos. Dessa forma, a influência do exercício na atividade simpática não necessariamente precisa estar relacionada com SRAA, ou seja, outros mecanismos podem estar envolvidos.

De acordo com nosso conhecimento, apenas três estudos investigaram o efeito do polimorfismo AGT-M/T durante o exercício²¹⁻²³. O polimorfismo AGT-M/T foi previamente identificado como sendo um gene candidato associado com respostas cardiovasculares hemodinâmicas e hipertensão^{67,68}. Krizanova et al.²¹ e Rankinen et al.²³ sugeriram que o polimorfismo AGT-M/T está também associado com as respostas cardiovasculares durante o exercício. Por exemplo, observaram maior PAD durante o exercício em indivíduos MM comparado com TT. Em contraste, McCole et al.²² não observaram relação entre a PA e o polimorfismo AGT-M/T durante o exercício submáximo em indivíduos treinados e sedentários. Contudo, o método para aferir a PA durante o exercício pode ser um ponto relevante, e que pode promover diferenças significativas. Dessa forma, sabe-se que o melhor método consiste a partir do equipamento auscultatório, devido a uma série de erros encontrados a partir do aparelho automático, especialmente devido ao aumento significativo da PA. Sendo assim, é importante notar que apenas um estudo foi realizado com o método auscultatório²², sendo que esse estudo também foi o único que não identificou relação entre o polimorfismo e a PA durante o exercício. Dessa forma, os achados desses estudos podem indicar alguma influência genética do AGT-M/T na resposta da PA durante o exercício. No entanto, mais estudos que considerem características individuais são necessários para verificar o quanto esses polimorfismos estão relacionados com a resposta da PA ao exercício. A maior parte dos estudos incluídos nessa revisão teve como foco a influência do polimorfismo do gene da ECA-I/D. Provavelmente porque esse gene tem sido relacionado com funções fisiológicas e patológicas no sistema central e cardiovascular periférico^{69,70}. Ao contrário das nossas hipóteses, nenhum estudo reportou associação entre o

polimorfismo da ECA e alterações na PA, exceto Hagberg et al.¹⁶ que reportaram aumento significativo na PAS em indivíduos II sedentários, mas não em mulheres ativas durante o exercício.

A hipotensão pós-exercício, por exemplo, pode ser clinicamente relevante devido à redução da PA durante um prolongado período de tempo após o exercício². É amplamente aceito que após uma sessão de exercício, a redução da PA ocorre principalmente devido à redução do débito cardíaco, a qual é mais rápida do que a recuperação da resistência vascular⁷¹. Isso provavelmente é explicado devido a uma sustentada ativação do SRAA e estimulação da liberação de vasopressina⁷². Nossos achados suportam essa ideia e, por exemplo, Pescatello et al.^{28,29} observaram aumento nos componentes do SRAA 45 min após o exercício. Entretanto, em relação aos mecanismos envolvidos com a hipotensão pós-exercício, uma revisão sistemática recente sugere que essa redução da PA, mediada pela redução na resistência vascular periférica, ocorre na maior parte dos casos ao considerar as características do indivíduo e do exercício⁷³. No entanto, a hipotensão pós-exercício via redução do débito cardíaco ocorre em indivíduos idosos, com sobrepeso, hipertensos e quando as medidas de recuperação são aferidas na posição sentada. Nesse sentido, considerando as características da população dos estudos incluídos na presente revisão, assim como os métodos utilizados para as medidas de recuperação, provavelmente essas informações confirmam que a redução da PA pode ter sido mediada principalmente por uma redução no débito cardíaco. Anteriormente foi demonstrado que a magnitude da hipotensão pós-exercício é semelhante entre indivíduos treinados e sedentários e entre homens e mulheres, no entanto, os mecanismos envolvidos nessa redução são diferentes⁷⁴. Adicionalmente, essa diferença entre os mecanismos pode estar relacionada com o polimorfismo da ECA, ao menos durante o exercício, uma vez que foi observada interação entre ECA-I/D e nível de atividade física, a qual foi associada também com alterações no débito cardíaco e volume sistólico em resposta ao exercício¹⁶.

Taylor et al.³⁴ reportaram maior redução para a PAS e PAD durante 24h após uma sessão de exercício em indivíduos homocigotos para o alelo T comparado com MT, no entanto, a interpretação desses resultados deve ser cuidadosa, considerando que esses resultados são baseados em apenas 10 indivíduos (TT=7 e MT=3). Blanchard et al.²⁶ e Pescatello et al.³⁰ investigaram o efeito do polimorfismo AT1 A/C na hipotensão pós-exercício. Enquanto Blanchard et al.²⁶ não observaram

nenhuma diferença, Pescatello et al.³⁰ reportaram maiores reduções na PA após o exercício físico de intensidade moderada para indivíduos AC/CC comparado com AA, a qual foi também relacionada com as concentrações de cálcio na dieta. A maior parte dos estudos tiveram foco em investigar a influência do polimorfismo ACE-I/D após o exercício resistido^{27,33} ou aeróbio^{26,30-32,34}. Após o exercício resistido, não foram observadas correlações entre a resposta da PA e o polimorfismo. Embora não tenham observado diferença na análise de variância, de Souza et al.²⁷ reportaram maior tamanho do efeito para a redução da PA em indivíduos DD. Assim, os autores sugerem que a prescrição do treinamento resistido deve considerar os fatores genéticos. Em relação ao efeito da ECA I/D após o exercício aeróbio, não existe consenso na literatura. Enquanto Blanchard et al.²⁶ observaram que a hipotensão pós-exercício de acordo com os polimorfismos genéticos é influenciada pela intensidade do exercício. Enquanto Santana et al.³¹ demonstraram maior redução na PAS, após um teste incremental máximo ou após 20 min de exercício a 90% do limiar anaeróbio. Entretanto, apesar de ambas as intensidades terem demonstrado um papel protetor em prevenir o aumento da PA durante a recuperação em relação ao momento controle, a hipotensão pós-exercício e o aumento da liberação do óxido nítrico foram observados apenas em indivíduos II/ID³¹. Na mesma perspectiva dos resultados da presente revisão, recentemente nosso grupo observou redução significativa na PA em pacientes hipertensos medicados após uma caminhada de intensidade moderada apenas em indivíduos II/ID⁷⁵.

A redução crônica da PA após um período de treinamento pode estar associada com a redução do volume plasmático⁵⁴. Nessa perspectiva, Matsuaki et al.⁵⁴ observaram redução no volume plasmático sem alterações na PA após 4 semanas de treinamento de alta intensidade. Contudo, esses achados podem ser explicados por um aumento na concentração de norepinefrina e da ARP, sendo que esse aumento ocorre para compensar a redução do volume⁵⁴. Adicionalmente, os mesmos autores⁵⁴ demonstraram que a ARP basal foi positivamente correlacionada com as adaptações na PAS após 10 semanas de treinamento físico aeróbio de moderada ou alta intensidade. Nesse sentido, foi encontrada uma correlação negativa significativa entre a redução da PA e as concentrações basais de renina, com altas concentrações de ARP em pacientes não respondedores para redução da PA após o treinamento comparado com pacientes respondedores⁵³. É amplamente aceito que o SRAA e a atividade simpática não são independentes⁷⁶. Já foi

observado supressão da atividade simpática em pacientes com baixas concentrações de renina^{77,78} e elevada concentração de catecolamina em indivíduos com elevado nível basal de renina^{78,79}. Nesse sentido, Kiyonaga et al.⁵³ observaram redução significativa na catecolamina plasmática e aumento na epinefrina com redução significativa na PA após um período de treinamento. Entretanto, não foram encontradas relações significativas entre alterações humorais e a redução da PA após o treinamento. Assim, esses achados indicam que outros mecanismos podem estar envolvidos na adaptação da PA após o treinamento físico. De fato, estudos farmacológicos relacionaram o tratamento com betabloqueador com reduções nos componentes humorais do SRAA⁷² indicando, dessa forma, que a inibição simpática pode atenuar a ativação do SRAA. Considerando que a redução da PA após um período de treinamento físico também está relacionada com uma redução da atividade simpática, a hipótese de que a inibição do sistema nervoso simpático pode estar relacionada com as reduções nos componentes humorais do SRAA precisa ser investigada em futuros estudos. Atualmente, os mecanismos que explicam as adaptações crônicas pelo treinamento físico incluem redução nos níveis de catecolamina e resistência periférica total, melhora na sensibilidade à insulina e alterações na liberação de substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras.

Por fim, previamente, uma meta-análise demonstrou que em média 12 semanas de treinamento físico resulta em alterações significativas nas concentrações de ARP e na PA, mas sem correlação entre ambas⁵². Contudo, essa meta-análise não inclui estudos que investigaram o efeito dos polimorfismos genéticos do SRAA na resposta da PA após um período de treinamento⁵². Recentemente, Bruneau et al.⁸⁰ realizaram um estudo meta-analítico para investigar a resposta aguda da PA associada aos genes candidatos antes e após um período de treinamento. Ou seja, os autores investigaram o efeito agudo na adaptação crônica. Os autores encontraram associação significativa apenas para o polimorfismo AGT-M/T, com alterações na resposta aguda da PAD após o treinamento comparado com o momento pré-treinamento. No entanto, a variação genética explicou menos de 1% da variância dessa alteração⁸⁰. Em oposição a esses resultados, nossos achados reportam alguma influência do SRAA para ambos, durante o exercício e após uma sessão ou um período de treinamento. Nesse sentido, Rankinen et al.²³ reportaram que após de 20 semanas de treinamento físico aeróbio, indivíduos MM/MT apresentaram reduções na PAD durante o exercício físico. Porém, na presente revisão, não foi

possível realizar técnicas meta-analíticas, principalmente devido a baixa qualidade dos estudos. .

5.5 CONCLUSÃO

Em conclusão, nossa revisão demonstrou que as alterações nos componentes humorais do SRAA ocorrem paralelamente com modificações na PA durante o exercício, após uma sessão de exercício ou após um período de treinamento. No entanto, nenhum estudo foi capaz de estabelecer alguma relação entre as alterações na PA e no SRAA. Além disso, existem algumas evidências relacionadas a diferentes respostas da PA em relação ao exercício de acordo com diferentes polimorfismos da ECA e do AGT. Contudo, como muitos fatores podem influenciar a resposta da PA ao exercício⁷³, e considerando o baixo poder dos estudos até o momento, é altamente recomendado que futuros ensaios clínicos controlados e aleatorizados sejam realizados com o objetivo de verificar a relação entre fatores humorais e influência genética na PA. Com base em estudos anteriores,^{43,44} nós estimamos que uma amostra total de 112 pacientes ARP e de 52 pacientes para Ang II é necessária para identificar diferenças após o treinamento físico com um poder estatístico de 0.9 e alfa de 0.05.

5.6 REFERÊNCIAS

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
2. 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;36:533-53.
3. Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2013;31:639-48.
4. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005;23:251-9.
5. de Brito LC, Rezende RA, da Silva Junior ND, et al. Post-Exercise Hypotension and Its Mechanisms Differ after Morning and Evening Exercise: A Randomized Crossover Study. *PloS one* 2015;10:e0132458.
6. Melo CM, Alencar Filho AC, Tinucci T, Mion D, Jr., Forjaz CL. Postexercise hypotension induced by low-intensity resistance exercise in hypertensive women receiving captopril. *Blood Press Monit* 2006;11:183-9.
7. Moon JY. Recent Update of Renin-angiotensin-aldosterone System in the Pathogenesis of Hypertension. *Electrolyte Blood Press* 2013;11:41-5.
8. Mendoza A, Lazartiques E. The compensatory renin-angiotensin system in the central regulation of arterial pressure: new avenues and new challenges. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2015.
9. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *Bmj* 2013;346:f360.
10. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e004473.
11. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med* 2000;30:193-206.
12. Forjaz CL, Tinucci T, Ortega KC, Santaella DF, Mion D, Jr., Negrao CE. Factors affecting post-exercise hypotension in normotensive and hypertensive humans. *Blood Press Monit* 2000;5:255-62.
13. Rice T, An P, Gagnon J, et al. Heritability of HR and BP response to exercise training in the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:972-9.
14. Hypertension EETFFtMoA. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1925-38.
15. Fagard R, Lijnen P, Amery A. Effects of angiotensin II on arterial pressure, renin and aldosterone during exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1985;54:254-61.
16. Hagberg JM, McCole SD, Brown MD, et al. ACE insertion/deletion polymorphism and submaximal exercise hemodynamics in postmenopausal women. *J Appl Physiol* (1985) 2002;92:1083-8.

17. Jalil JE, Cordova S, Ocaranza M, et al. Angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and adrenergic response to exercise in hypertensive patients. *Med Sci Monit* 2002;8:CR566-71.
18. Jindra A, Jr., Savlikova J, Bultas J. Relationship between plasma catecholamines and the renin-aldosterone system during exercise in normal and essential hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertens A* 1990;12:415-35.
19. Kinugawa T, Endo A, Kato M, 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.
20. Kinugawa T, Ogino K, Miyakoda H, et al. Responses of catecholamines, renin-angiotensin system, and atrial natriuretic peptide to exercise in untrained men and women. *Gen Pharmacol* 1997;28:225-8.
21. Krizanova O, Koska J, Vigas M, Kvetnansky R. Correlation of M235T DNA polymorphism with cardiovascular and endocrine responses during physical exercise in healthy subjects. *Physiol Res* 1998;47:81-8.
22. McCole SD, Brown MD, Moore GE, et al. Angiotensinogen M235T polymorphism associates with exercise hemodynamics in postmenopausal women. *Physiol Genomics* 2002;10:63-9.
23. Rankinen T, Gagnon J, Perusse L, et al. AGT M235T and ACE ID polymorphisms and exercise blood pressure in the HERITAGE Family Study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H368-74.
24. Roltsch MH, Brown MD, Hand BD, et al. No association between ACE I/D polymorphism and cardiovascular hemodynamics during exercise in young women. *Int J Sports Med* 2005;26:638-44.
25. Staessen J, Fagard R, Hespel P, Lijnen P, Vanhees L, Amery A. Plasma renin system during exercise in normal men. *J Appl Physiol (1985)* 1987;63:188-94.
26. Blanchard BE, Tsongalis GJ, Guidry MA, 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.
27. de Souza JC, Tibana RA, de Sousa NM, et al. Association of cardiovascular response to an acute resistance training session with the ACE gene polymorphism in sedentary women: a randomized trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2013;13:3.
28. Pescatello LS, Blanchard BE, Tsongalis GJ, Maresh CM, O'Connell A, Thompson PD. The alpha-adducin Gly460Trp polymorphism and the antihypertensive effects of exercise among men with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)* 2007;113:251-8.
29. Pescatello LS, Miller B, Danias PG, et al. Dynamic exercise normalizes resting blood pressure in mildly hypertensive premenopausal women. *Am Heart J* 1999;138:916-21.
30. Pescatello LS, Turner D, Rodriguez N, et al. Dietary calcium intake and renin angiotensin system polymorphisms alter the blood pressure response to aerobic exercise: a randomized control design. *Nutr Metab (Lond)* 2007;4:1.
31. Santana HA, Moreira SR, Neto WB, et al. The higher exercise intensity and the presence of allele I of ACE gene elicit a higher post-exercise blood pressure reduction and nitric oxide release in elderly women: an experimental study. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:71.
32. Vigas M, Celko J, Jurankova E, Jezova D, Kvetnansky R. Plasma catecholamines and renin activity in wrestlers following vigorous swimming. *Physiol Res* 1998;47:191-5.

33. Freire IV, Machado M, Ribeiro IJ, Hackney AC, Barbosa AA, Pereira R. The D allele of angiotensin-converting enzyme gene is associated with greater hemodynamic response to resistance exercises. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2014.
34. Taylor-Tolbert NS, Dengel DR, Brown MD, et al. Ambulatory blood pressure after acute exercise in older men with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13:44-51.
35. Anton MM, Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Neidre DB, Cook JN, Tanaka H. Resistance training increases basal limb blood flow and vascular conductance in aging humans. *J Appl Physiol* (1985) 2006;101:1351-5.
36. Carroll JF, Convertino VA, Wood CE, Graves JE, Lowenthal DT, Pollock ML. Effect of training on blood volume and plasma hormone concentrations in the elderly. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:79-84.
37. Cortez-Cooper MY, Anton MM, Devan AE, Neidre DB, Cook JN, Tanaka H. The effects of strength training on central arterial compliance in middle-aged and older adults. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:149-55.
38. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH, 3rd, Ehsani AA. Effect of exercise training in 60- to 69-year-old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol* 1989;64:348-53.
39. Higashi Y, Sasaki S, Sasaki N, et al. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999;33:591-7.
40. Sakai T, Ideishi M, Miura S, et al. Mild exercise activates renal dopamine system in mild hypertensives. *J Hum Hypertens* 1998;12:355-62.
41. Urata H, Tanabe Y, Kiyonaga A, et al. Antihypertensive and volume-depleting effects of mild exercise on essential hypertension. *Hypertension* 1987;9:245-52.
42. Waib PH, Goncalves MI, Barrile SR. Improvements in insulin sensitivity and muscle blood flow in aerobic-trained overweight-obese hypertensive patients are not associated with ambulatory blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:89-96.
43. Yoshizawa M, Maeda S, Miyaki A, et al. Additive beneficial effects of lactotripeptides and aerobic exercise on arterial compliance in postmenopausal women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H1899-903.
44. Jennings G, Nelson L, Nestel P, et al. The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. *Circulation* 1986;73:30-40.
45. Nelson L, Jennings GL, Esler MD, Korner PI. Effect of changing levels of physical activity on blood-pressure and haemodynamics in essential hypertension. *Lancet* 1986;2:473-6.
46. Mota MR, Oliveira RJ, Terra DF, et al. Acute and chronic effects of resistance exercise on blood pressure in elderly women and the possible influence of ACE I/D polymorphism. *Int J Gen Med* 2013;6:581-7.
47. 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.
48. Hagberg JM, Ferrell RE, Dengel DR, Wilund KR. Exercise training-induced blood pressure and plasma lipid improvements in hypertensives may be genotype dependent. *Hypertension* 1999;34:18-23.
49. Izzicupo P, Ghinassi B, D'Amico MA, et al. Effects of ACE I/D polymorphism and aerobic training on the immune-endocrine network and cardiovascular parameters of postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4187-94.

50. Kim K. Association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism with obesity, cardiovascular risk factors and exercise-mediated changes in Korean women. *Eur J Appl Physiol* 2009;105:879-87.
51. Zhang B, Sakai T, Miura S, et al. Association of angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism with the depressor response to mild exercise therapy in patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Genet* 2002;62:328-33.
52. Goessler KF, Polito MD, Cornelissen VA. Effect of exercise training on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension Research* [accepted for publication] 2015;xx:xx.
53. Kiyonaga A, Arakawa K, Tanaka H, Shindo M. Blood pressure and hormonal responses to aerobic exercise. *Hypertension* 1985;7:125-31.
54. Matsusaki M, Ikeda M, Tashiro E, et al. Influence of workload on the antihypertensive effect of exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992;19:471-9.
55. Cheng JL, Wang AL, Wan J. Association between the M235T polymorphism of the AGT gene and cytokines in patients with hypertension. *Experimental and therapeutic medicine* 2012;3:509-12.
56. He Q, Fan C, Yu M, et al. Associations of ACE gene insertion/deletion polymorphism, ACE activity, and ACE mRNA expression with hypertension in a Chinese population. *PLoS one* 2013;8:e75870.
57. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirosou M, Coffman TM. Classical Renin-Angiotensin system in kidney physiology. *Compr Physiol* 2014;4:1201-28.
58. Weir MR, Dzau VJ. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens* 1999;12:205S-13S.
59. Fallo F. Renin-angiotensin-aldosterone system and physical exercise. *The Journal of sports medicine and physical fitness* 1993;33:306-12.
60. Williams B, Baschiera F, Lacy PS, Botha J, Prescott MF, Brunel P. Blood pressure and plasma renin activity responses to different strategies to inhibit the renin-angiotensin-aldosterone system during exercise. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2013;14:56-66.
61. Fink GD. Long-term sympatho-excitatory effect of angiotensin II: a mechanism of spontaneous and renovascular hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24:91-5.
62. Johansson M, Elam M, Rundqvist B, et al. Increased sympathetic nerve activity in renovascular hypertension. *Circulation* 1999;99:2537-42.
63. Johansson M, Elam M, Rundqvist B, et al. Differentiated response of the sympathetic nervous system to angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension. *Hypertension* 2000;36:543-8.
64. Struck J, Muck P, Trubger D, et al. Effects of selective angiotensin II receptor blockade on sympathetic nerve activity in primary hypertensive subjects. *J Hypertens* 2002;20:1143-9.
65. Pereira MG, Ferreira JC, Bueno CR, Jr., 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.
66. Osborn JW, Fink GD, Sved AF, Toney GM, Raizada MK. Circulating angiotensin II and dietary salt: converging signals for neurogenic hypertension. *Current hypertension reports* 2007;9:228-35.
67. Bennett CL, Schrader AP, Morris BJ. Cross-sectional analysis of Met235-->Thr variant of angiotensinogen gene in severe, familial hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;197:833-9.

68. Caulfield M, Lavender P, Farrall M, et al. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *N Engl J Med* 1994;330:1629-33.
69. Crisan D, Carr J. Angiotensin I-converting enzyme: genotype and disease associations. *J Mol Diagn* 2000;2:105-15.
70. Schunkert H. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and cardiovascular disease. *J Mol Med (Berl)* 1997;75:867-75.
71. Halliwill JR. Mechanisms and clinical implications of post-exercise hypotension in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 2001;29:65-70.
72. Wilcox RG, Bennett T, Macdonald IA, Broughton Pipkin F, Baylis PH. Post-exercise hypotension: the effects of epanolol or atenolol on some hormonal and cardiovascular variables in hypertensive men. *Br J Clin Pharmacol* 1987;24:151-62.
73. Brito LC, Queiroz AC, Forjaz CL. Influence of population and exercise protocol characteristics on hemodynamic determinants of post-aerobic exercise hypotension. *Braz J Med Biol Res* 2014;47:626-36.
74. Senitko AN, Charkoudian N, Halliwill JR. Influence of endurance exercise training status and gender on postexercise hypotension. *J Appl Physiol* (1985) 2002;92:2368-74.
75. Goessler KF, Cornelissen VA, Oliveira EM, Mota GF, Polito MD. ACE polymorphisms and the acute response of blood pressure to a walk in medicated hypertensive patients. *Journal of the Renin-Angiotensin Aldosterone System* 2015;xxx:xxx.
76. Saxena PR. Interaction between the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19 Suppl 6:S80-8.
77. Esler M, Randall O, Bennett J, Zweifler A, Julius S, Rydelek P. Suppression of sympathetic nervous function in low-renin essential hypertension. *Lancet* 1976;2:115-8.
78. Esler M, Zweifler A, Randall O, Julius S, DeQuattro V. The determinants of plasma-renin activity in essential hypertension. *Annals of internal medicine* 1978;88:746-52.
79. DeQuattro V, Campese V, Miura Y, Meijer DJ. Increased plasma catecholamines in high renin hypertension. *Am J Cardiol* 1976;38:801-4.
80. Bruneau ML, Jr., Johnson BT, Huedo-Medina TB, Larson KA, Ash GI, Pescatello LS. The blood pressure response to acute and chronic aerobic exercise: A meta-analysis of candidate gene association studies. *Journal of science and medicine in sport / Sports Medicine Australia* 2015.

6 ESTUDO 2. EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO NO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META ANÁLISE

6.1 INTRODUÇÃO

A pressão arterial elevada corresponde a um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo que aproximadamente 54% dos casos de acidente vascular cerebral, 47% dos casos de isquemia miocárdica, 75% dos casos de hipertensão e 25% dos casos de outras doenças cardiovasculares são atribuídas a níveis elevados de pressão arterial¹. No entanto, na literatura está bem estabelecido que a prática regular de exercícios físicos reduz a pressão arterial de repouso^{2,3} e a pressão arterial de 24 h³, principalmente em indivíduos hipertensos^{2,3}, dessa forma, a prática regular de exercícios físicos é recomendada para a prevenção e tratamento da hipertensão arterial^{4,5}. No entanto, os mecanismos que regulam a redução da pressão arterial pelo treinamento físico permanecem inconclusivos². A ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) está associada com desenvolvimento da hipertensão. Em sua via clássica, as ações do SRAA são mediadas pela angiotensina II, a qual é gerada a partir de uma ação enzimática do angiotensinogênio. O angiotensinogênio, por sua vez, é clivado pela renina, formando a angiotensina I (Ang I). A Ang I sofre ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) e forma a angiotensina II⁶. Dessa forma, o SRAA corresponde a um dos mais importantes sistemas de controle e regulação da pressão arterial, pois influencia no balanço de sódio, no volume de fluido extracelular e na resistência vascular renal e sistêmica⁶. Estudos anteriores que investigaram os efeitos do treinamento físico nos parâmetros do SRAA em indivíduos saudáveis, incluíram uma amostra pequena e os resultados são variáveis. Dessa forma, os achados desses estudos são inconclusivos quanto ao efeito do treinamento físico nas variáveis do SRAA e sua relação com a redução da pressão arterial após o treinamento físico⁷⁻¹⁷. Por outro lado, uma meta análise anterior sugeriu que, dentre os mecanismos de redução da pressão arterial após o treinamento físico, a redução da resistência vascular sistêmica guardaria relação com o SRAA². Assim, foram

observadas reduções significativas na pressão arterial e na atividade da renina plasmática após o treinamento físico. No entanto, foram selecionados para aquele estudo 8 ensaios clínicos com amostras pequenas, o que impossibilitou a realização de qualquer análise de meta regressão. Além disso, a atividade da renina plasmática foi a única variável do SRAA avaliada nesses ensaios clínicos. Dessa forma, o aumento na quantidade de ensaios clínicos elegíveis, possivelmente possibilitará uma estimativa mais precisa relacionada ao SRAA e sua relação com a redução da pressão arterial após o treinamento físico. Assim, os objetivos desse estudo foram realizar uma revisão sistemática com meta análise para: 1) investigar o efeito do treinamento físico em diferentes componentes do SRAA e 2) determinar a relação entre as alterações promovidas pelo treinamento físico na pressão arterial e nos componentes do SRAA.

6.2 MÉTODOS

6.2.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Foi realizada uma busca sistemática na literatura na base de dados eletrônica Pubmed até dezembro de 2013. Os termos de busca incluíram combinações dos descritores MeSH e as principais palavras chaves relacionadas ao treinamento físico e ao SRAA em ensaios clínicos. Assim, esses termos foram combinados com uma estratégia para identificar ensaios clínicos aleatorizados em seres humanos. Os critérios de busca para a base dados (Pubmed) estão apresentados no anexo C. Adicionalmente, foi revisada uma lista de referências de artigos originais e revisões dentro desse objeto de estudo para identificar outros possíveis estudos elegíveis. Os critérios de inclusão da presente meta análise foram: (1) ensaios clínicos aleatorizados envolvendo treinamento físico (aeróbico, resistido ou combinado) com 4 semanas de duração no mínimo; (2) adultos saudáveis (idade ≥ 18 anos) com pressão arterial normal, pré-hipertenso ou hipertenso, sem qualquer outra doença concomitante; (3) dados disponíveis de renina plasmática, aldosterona plasmática e/ou angiotensina II; e (4) artigos publicados até dezembro de 2013. Foram excluídos todos os estudos que não atenderam os critérios de inclusão citados acima.

6.2.2 ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO

Na busca inicial foram identificados 1246 artigos e 6 estudos adicionais foram incluídos manualmente^{10-13,18}. Desses 1252, 1198 foram excluídos após a leitura dos títulos e resumos; dos 54 artigos restantes foram excluídos 43 estudos, por diversos motivos (incluindo dois estudos que não permitiram o cálculo do tamanho do efeito)^{19,20}. Dessa forma, restaram 11 estudos na análise final como pode ser observado na Figura 1.

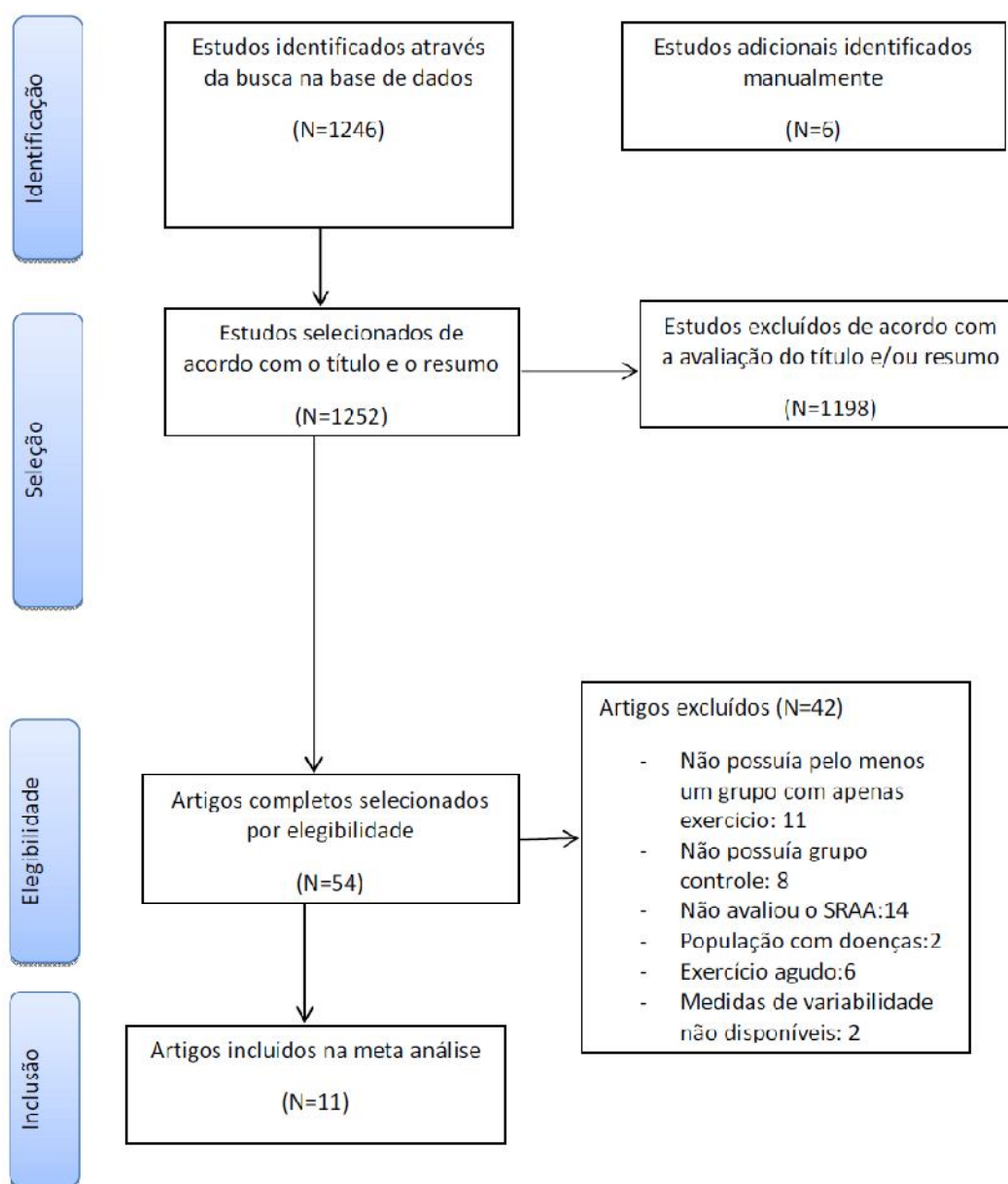


Figura 2. Fluxograma para a seleção dos artigos.

6.2.3 EXTRAÇÃO DE DADOS E ANÁLISE DE QUALIDADE

Os dados sobre referência do estudo, delineamento experimental, qualidade do estudo, tamanho da amostra, características dos participantes e dos programas de treinamento e resultados das intervenções foram extraídos por dois autores independentes (KG e VAC) utilizando uma planilha de extração de dados específica. O coeficiente Cohen's kappa demonstrou que a concordância foi de 0.92. Posteriormente, as discordâncias foram discutidas entre os autores. Inicialmente, os objetivos primários foram às alterações no SRAA (renina plasmática, aldosterona e angiotensina II).

Para o estudo de qualidade foi utilizada uma adaptação da escala PEDro²¹. Para isso, foram desconsiderados os critérios “ocultação dos participantes” e “ocultação dos avaliadores” por não serem aplicáveis para estudos envolvendo exercício físico. Todas as questões eram dicotômicas (sim ou não), sendo que a pontuação mínima foi 0 e o máxima 8, e o maior número refletiu no estudo de melhor qualidade. A escala PEDro é reportada como válida e confiável para essas análises^{22,23}. Todas as análises foram conduzidas em duplicata, por avaliadores independentes. As discordâncias foram resolvidas por consenso e os estudos não foram excluídos considerando a qualidade.

6.2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para as análises descritivas foi utilizado o programa SAS versão 9.3 (SAS institute, Inc), para a confiabilidade estatística foi utilizado o programa Excel 2010 e a estatística meta-analítica foi realizada através do programa *Comprehensive Meta-Analysis* (versão 2.2, Biostat Inc., Englewood, NJ). Os dados estão apresentados em média \pm desvio padrão (DP), mediana (mínimo – máximo) ou média ponderada e 95% de intervalo de confiança (IC). O tamanho do efeito para cada grupo de estudo e para cada ensaio clínico paralelo foi calculado subtraindo os valores pré-exercício com os valores pós-exercício, para os grupos exercício ($\Delta 1$) e controle ($\Delta 2$). Para os estudos *cross-over*¹², o efeito foi calculado pela da diferença do final do treinamento pelo período de sedentarismo, respectivamente. O peso de cada tamanho do efeito foi ponderado pelo inverso de sua variância^{9,12} e os dados dos grupos treinamento que apresentaram maior efeito sobre o parâmetro do SRAA estudado em seus

respectivos estudos foram incluídos. Considerando que os parâmetros do SRAA foram avaliados por diferentes métodos/unidades, as diferenças das médias foram padronizadas, dividindo-as pelo desvio padrão dentro do grupo. A diferença do desvio padrão da média foi calculada utilizando o modelo de efeito fixo. De acordo com as orientações Cohen, os valores para a diferença do desvio padrão da média de 0,2, 0,5 e 0,8 representam pequeno, médio e grande tamanho do efeito, respectivamente. A inconsistência estatística foi avaliada utilizando I^2 , sendo que valores entre 25% e 50% representam baixa inconsistência, e valores entre 50-75% e >75% representam de média a alta heterogeneidade. Como nenhuma heterogeneidade significativa foi encontrada para as variáveis, os resultados estão apresentados com base no modelo de efeito fixo, exceto para a aldosterona a qual utilizamos o modelo de efeito aleatorizado. A análise de meta regressão univariada foi conduzida para determinar a associação entre as alterações do tamanho efeito para a atividade da renina plasmática com a idade, pressão arterial de repouso, alterações na pressão arterial, alterações no peso corporal e duração da intervenção. O viés de publicação foi analisado de forma visual exploratória por meio do “*funnel plots*” por assimetria. Adicionalmente, os testes de Begg²⁴ e Egger²⁵ foram realizados. Foi considerado como significativo $P < 0,05$.

6.3 RESULTADOS

6.3.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

A Figura 2 apresenta o número total de estudos identificados e excluídos nos diferentes estágios do processo de seleção. Foram identificados 11 estudos^{7-10,12-16} os quais atenderam os critérios de inclusão. Assim, as características de cada estudo incluído para a meta análise podem ser observadas na Tabela 4. Os estudos foram conduzidos entre 1986 e 2011. Em cinco estudos incluídos os indivíduos eram dos Estados Unidos, um estudo incluiu indivíduos da América do Sul, três incluíram indivíduos da Ásia e dois estudos selecionaram indivíduos da Austrália. O tamanho da amostra no início do estudo variou entre 12 a 90 indivíduos (mediana 27), totalizando 375 pacientes aleatorizados. A média de idade dos participantes foi 52,5 anos (22-68). Um estudo incluiu apenas mulheres¹⁶, porém os outros 10 estudos incluíram homens e mulheres. Na análise final 112 indivíduos eram do sexo masculino, 181 do sexo feminino e 20 com gênero não relatado pelos autores¹⁰. A

pressão arterial de repouso no início do estudo foi descrita em 10 estudos e a média foi 136 mmHg (105-155)/ 78mmHg (51-99). Quanto a medicação, 7 estudos reportaram que nenhum dos participantes utilizaram antihipertensivos^{7,9,12-14,16}, em dois estudos os pacientes pararam o tratamento com antihipertensivos antes de iniciar o estudo^{10,15} e em dois estudos não foram apresentadas informações relacionadas aos medicamentos^{8,11}. Em 8 estudos os participantes foram considerados sedentários no momento inicial, porém em três estudos não foram reportados os níveis de atividade física habitual dos pacientes antes de iniciar a intervenção^{10,13,14}. A duração das intervenções variou entre 4 a 37 semanas (mediana 12) e a frequência de exercício entre 3 a 6 dias por semana (mediana 3). Quanto ao tipo de treinamento físico, 8 estudos realizaram exercício aeróbio isolado¹⁰⁻¹⁶, o treinamento resistido dinâmico foi realizado em um estudo⁷ e outros dois estudos utilizaram uma combinação de exercício resistido dinâmico com exercício aeróbio^{8,9}. Em 7 estudos os pacientes realizaram treinamento supervisionado^{7,10,12-15}, um estudo relatou que os participantes realizaram 1 sessão supervisionada e mais 4 não supervisionadas⁹ e em outro estudo os participantes realizaram 2 sessões supervisionadas com 1-3 sessões adicionais não supervisionadas¹⁶. Em outros dois estudos não foi especificado se houve ou não supervisão no treinamento^{8,11}. Nenhum estudo reportou se houve mudanças de hábitos para a prática de atividade física nos grupos controle e treinamento, no entanto, em ambos os grupos os participantes eram instruídos a não modificarem o estilo de vida, incluindo nutrição e atividade física. Adicionalmente, em três estudos^{7,9,15} o grupo controle recebeu intervenção placebo, as quais consistiam em sessões de supervisionadas de alongamento^{7,9} ou exercícios isométricos de relaxamento¹⁵.

Tabela 4. Características gerais dos 11 estudos incluídos na análise.

Primeiro autor (Ano)	Origem do estudo	Delineamento	Nº de indivíduos incluídos na análise final	Média da PA de baseline/ Horário da medida	Grupo treinamento	Grupo controle	Parâmetros avaliados
Jennings (1986) ¹⁷	Austrália	Cross-over	12 indivíduos (11 homens, 1 mulher, média de idade 22 anos)	PAS: 130 mmHg PAD: 70 mmHg ?	4 semanas de ciclismo supervisionado, 3 vezes por semana, 30 min/sessão, intensidade correspondente à 65% da carga máxima.	Nenhuma intervenção	Renina plasmática mensurada em posição supina por radioimunoensaio
Nelson (1986) ¹²	Austrália	Cross-over	13 indivíduos (7 homens, 6 mulheres, média de idade 44 anos)	PAS: 143 mmHg PAD: 96 mmHg ?	4 semanas de ciclismo supervisionado, 3 vezes por semana, 35 min/sessão, intensidade correspondente à 65% da carga máxima.	Nenhuma intervenção	Renina plasmática mensurada em posição supina por radioimunoensaio
Urata (1987) ¹⁴	Japão	Ensaio clínico aleatorizado	20 indivíduos aleatorizados para o grupo exercício (N= 10; 4 homens, 6 mulheres, média de idade 51.4 ± 2.8 anos) ou controle (N= 10; 4 homens, 6 mulheres, média de idade 51± 2.9 anos)	Exercício (PAS: 156,3 ± 12,8 mmHg/ PAD: 102,8 ± 11,2 mmHg) Controle (PAS: 154 ± 12,5 mmHg/ PAD: 98 ± 2,9 mmHg) ?	10 semanas de ciclismo supervisionado, 3 vezes por semana, 60 min/sessão, intensidade correspondente à 50% do VO ₂ pico	Nenhuma intervenção	Renina plasmática e aldosterona mensuradas em posição sentada (método de Haber)
Hagberg (1989) ¹⁰	USA	Ensaio clínico aleatorizado	21 indivíduos aleatorizados para o grupo exercício (N=11) ou controle (N=10) média de idade 64±3 anos	Baixa intensidade (PAS: 158 ± 18 mmHg/ PAD: 90 ± 10 mmHg) Controle (PAS: 152 ± 9 mmHg/ PAD: 90 ± 7 mmHg) ?	37 semanas de caminhada não supervisionada 3,1 vezes por semana por 51 min/sessão a 53% VO ₂ pico	Nenhuma intervenção	Renina plasmática mensurada em posição supina por radioimunoensaio

Primeiro autor (Ano)	Origem do estudo	Delineamento	Nº de indivíduos incluídos na análise final	Média da PA de baseline/ Horário da medida	Grupo treinamento	Grupo controle	Parâmetros avaliados
Carroll (1995) ⁸	USA	Ensaio clínico aleatorizado	38 indivíduos aleatorizados para o grupo exercício (N=29, média de idade 68,4 ± 5,2 anos) ou controle (N=9, média de idade 66,6 ± 6,4 anos)	Exercício (PAS: 125 ± 16 mmHg/ PAD: 76 ± 6 mmHg) Controle (PAS: 122 ± 10 mmHg/ PAD: 80 ± 8 mmHg) ?	26 semanas de caminhada (n=4) ou subir degraus (n=6) 3 vezes por semana, com aumento progressivo até 45 min/sessão e intensidade entre 75-85% da FC de reserva, 19 indivíduos adicionaram o treinamento resistido ao protocolo.	Nenhuma intervenção	Aldosterona mensurada em posição supina por radioimunoensaio
Sakai (1998) ¹³	Japão	Ensaio clínico aleatorizado	29 indivíduos aleatorizados para o grupo exercício (N=16; 3 homens, 13 mulheres, média de idade 56 ± 2 anos) ou controle (N=13; 2 homens, 11 mulheres, média de idade 52 ± 2 anos)	Exercício (PAS: 156 ± 2 mmHg/ PAD: 92 ± 2 mmHg) Controle (PAS: 150 ± 3 mmHg/ PAD: 93 ± 2 mmHg) ?	4 semanas de ciclismo 3 vezes por semana, 60 min/sessão a 50% VO ₂ pico	Nenhuma intervenção	Renina plasmática e aldosterona mensuradas em posição sentada por radioimunoensaio
Higashi (1999) ¹¹	Japão	Ensaio clínico aleatorizado	27 indivíduos aleatorizados para o grupo exercício (N=20, 14 homens, 6 mulheres, média de idade 53 ± 10 anos) ou controle (N=7, 6 homens, 1 mulher idade 51 ± 8 anos)	Exercício (PAS: 155 ± 6,6 mmHg/ PAD: 96 ± 4,9 mmHg) Controle (PAS: 155,4 ± 8,3 mmHg/ PAD: 97,6 ± 4,3 mmHg) ?	6 vezes por semana (caminhada, 30 min/sessão, 52% FC de reserva)	Nenhuma intervenção	Renina plasmática por radioimunoensaio
Anton (2006) ⁷	USA	Ensaio clínico aleatorizado	26 indivíduos aleatorizados para o grupo exercício (N=13; 4 homens, 9 mulheres, média de idade 53 ± 2 anos) ou controle (N=13; 3 homens, 10 mulheres, média de idade 52 ± 2 anos)	Exercício (PAS: 112 ± 3 mmHg/ PAD: 65 ± 2 mmHg) Controle (PAS: 120 ± 4 mmHg/ PAD: 65 ± 3 mmHg) ?	13 semanas de treinamento de força, 3 vezes por semana; 75% 1RM, 12 repetições/série, 1 série	13 semanas de sessões de alongamento, 3 vezes por semana (2 supervisionadas, 1 não supervisionada)	Angiotensina II mensurada por radioimunoensaio

Primeiro autor (Ano)	Origem do estudo	Delineamento	Nº de indivíduos incluídos na análise final	Média da PA de baseline/ Horário da medida	Grupo treinamento	Grupo controle	Parâmetros avaliados
Cortez-Cooper (2008) ³⁰	USA	Ensaio clínico aleatorizado	42 indivíduos aleatorizados para o grupo de treinamento resistido (N=13; 3 homens, 10 mulheres, média de idade 52 ± 2 anos), aeróbio + resistido (N=12; 3 homens, 9 mulheres, média de idade 51 ± 1 anos) ou controle (N=12; 4 homens, 8 mulheres, média de idade 54 ± 2 anos)	Resistido (PAS: 113 ± 3 mmHg/ PAD: 66 ± 2 mmHg) Aeróbio + resistido (PAS: 118 ± 3 mmHg/ PAD: 68 ± 2 mmHg) Controle (PAS: 122 ± 4 mmHg/ PAD: 66 ± 3 mmHg) Entre 7:00 – 8:00 am	13 semanas de treinamento resistido supervisionado; 3 vezes por semana; 70% 1RM; 1 série; 12 repetições/série ou 13 semanas de treinamento resistido combinado com sessões de ciclismo ou caminhada, 37,5 min/sessão, 67,5% HRreserva	13 semanas de alongamento supervisionado, 3 vezes por semana	Angiotensina II mensurada por radioimunoensaio
Yoshizawa (2009) ¹⁶	USA	Ensaio clínico aleatorizado	25 mulheres aleatorizadas para o grupo exercício (N=12, média de idade 57 ± 1 anos) ou controle (N=13, média de idade 59±1 anos)	Exercício (PAS:120 ± 10,5 mmHg/ PAD: 74 ± 10,5 mmHg) Controle (PAS: 114 ± 14,4 mmHg/ PAD: 72 ± 10,8 mmHg) ?	8 semanas de caminhada/ciclismo parcialmente supervisionadas; 4.4 vezes por semana, 45 min/sessão; intensidade correspondente a 70-75% da FCmáx	Nenhuma intervenção	Angiotensina II mensurada por radioimunoensaio
Waib (2011) ¹⁵	Brasil	Ensaio clínico aleatorizado	79 indivíduos aleatorizados para o grupo exercício (N=55; 25 homens, 30 mulheres, média de idade 49 anos) ou controle (N=24; 6 homens, 18 mulheres, média de idade 53 anos)	Exercício (PAS: 138,6 ± 15,1 mmHg/ PAD: 84,5 ± 9,3 mmHg) Controle (PAS: 134,6 ± 12,8 mmHg/ PAD: 80,1 ± 7,3 mmHg) ?	12 semanas de corrida supervisionada, 5 vezes por semana, 50 minutos por sessão a 50-70% VO ₂ pico	Exercícios isométricos	Renina plasmática e aldosterona mensuradas por radioimunoensaio

6.3.2 QUALIDADE DOS ESTUDOS

A Tabela 5 apresenta os resultados da qualidade dos estudos utilizando a escala PEDro adaptada. Em geral, a qualidade dos estudos incluídos foi alta, com uma mediana de 6 (5-7). No entanto, os estudos incluídos não reportaram a ocultação da alocação e a análise de intenção de tratar foi utilizada em apenas 45% dos estudos.

Tabela 5. Pontuação de acordo com a escala PeDro para os estudos incluídos

Autor (Ano)	Critério de elegibilidade	Distribuição aleatória	Alocação secreta	Valores iniciais semelhantes	Avaliadores cegos	Resultado chave em 85%	Intenção de tratar	Inter grupos	Medidas de precisão e variabilidade	Pontuação total
Hagberg (1989)	0	1	0	1	1	1	0	1	1	6
Jennings (1986)	0	1	0	1	1	1	1	1	0	6
Nelson (1986)	0	1	0	1	1	1	1	1	0	6
Waib (2011)	0	1	0	1	1	1	0	1	1	6
Yoshizawa (2009)	0	1	0	1	1	1	1	1	1	7
Cortez-Cooper (2008)	1	1	0	1	1	1	0	1	1	6
Sakai (1998)	0	1	0	1	1	1	1	1	1	7
Urata (1987)	0	1	0	1	1	1	1	1	1	7
Carroll (1995)	0	1	0	1	1	0	0	1	1	5
Anton (2006)	0	1	0	1	1	1	0	1	1	6
Higashi (1999)	0	1	0	1	1	1	1	1	1	7

6.3.3 EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO NO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA E NA PRESSÃO ARTERIAL

Como demonstrado nas Figuras 3 a 5, o treinamento físico reduz a atividade da renina plasmática [-0,254 (-0,50 à -0,001), P=0,049; n=7 estudos; I²=8; p para heterogeneidade = 0,37], mas não altera os níveis de angiotensina II [-0,16 (0,61 à +0,30); n=3 estudos; I²=0; P para heterogeneidade =0,68] ou aldosterona [-0,79 (-1,97 à +0,39); n=3 estudos; I²=86,1; P para heterogeneidade =0,001]. A heterogeneidade e a inconsistência foram baixas para todos os parâmetros, exceto para a aldosterona.

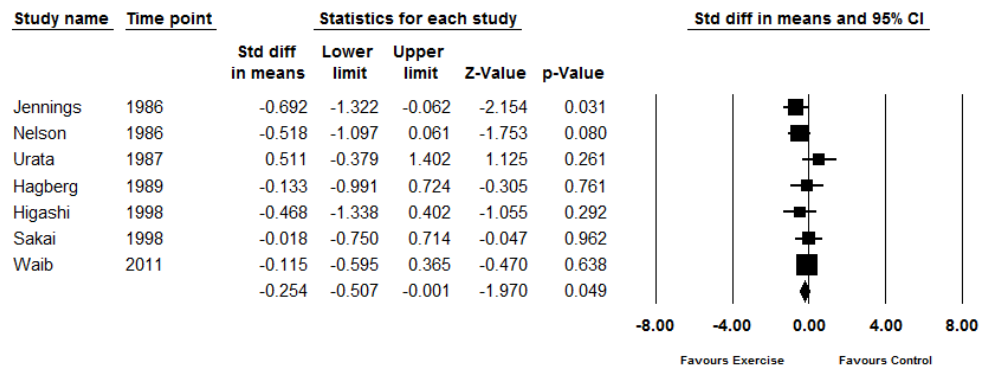


Figura 3. Meta análise para as alterações da média padronizada na atividade da renina plasmática em 7 ensaios clínicos aleatorizados.

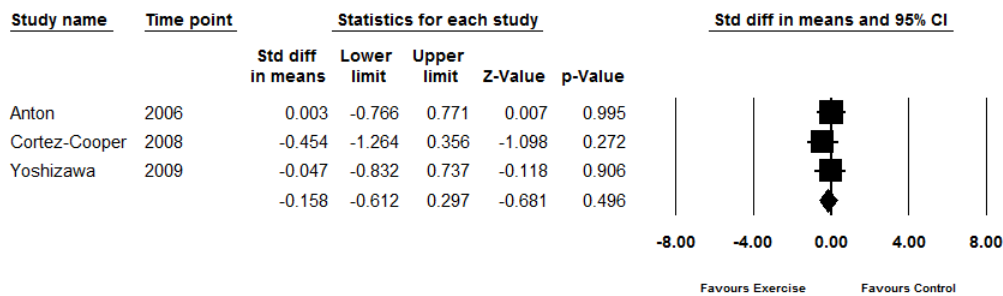


Figura 4. Meta análise para as alterações da média padronizada para a angiotensina II em 3 ensaios clínicos aleatorizados.

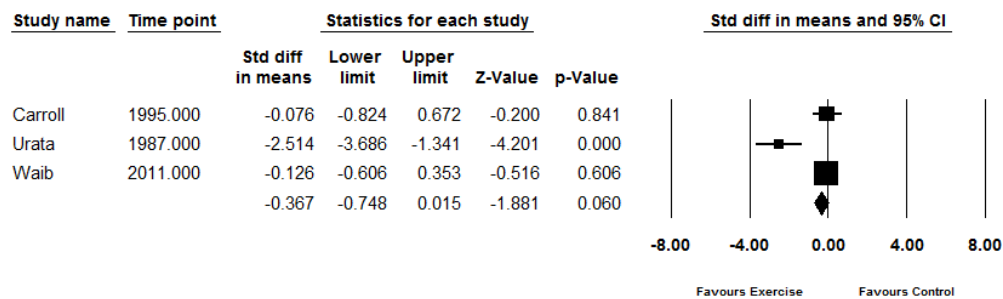


Figura 5. Meta análise para as alterações da média padronizada para a aldosterona em 3 ensaios clínicos aleatorizados.

A Tabela 6 demonstra os resultados do efeito do treinamento físico na pressão arterial para todos os estudos incluídos e em cada componente do SRAA. Em geral, foram observadas reduções significativas para PAS (-5,65 mmHg [-8,12 a -3,17] e PAD (-3,64 mmHg [-5,4 a -1,91] após o treinamento físico. Por fim, a análise de meta regressão ponderada não demonstrou associações significativas entre os valores iniciais de pressão arterial, idade, duração da intervenção, alterações na pressão arterial de repouso e na massa corporal e mudanças nos níveis de atividade da renina ($P > 0.5$ para todas as variáveis; dados não demonstrados).

Tabela 6. Média dos valores de delta para a PAS e PAD para os estudos que apresentaram dados de Angiotensina II, atividade da renina plasmática e aldosterona.

	N	PAS			PAD		
		Média de variação(95% IC)	Q (p)	I ²	Média de variação(95% IC)	Q (p)	I ²
Geral	11	-5,65 (-8,12 a -3,17)	14,2 (0,16)	29,7	-3,64(-5,4 a -1,91)	12,6 (0,24)	20,6
Estudos com dados de renina plasmática (9-13;15;16)	7	-7,50 (-10,3 a -4,66)	6,55 (0,36)	8,39	-4,71 (-6,76 a -2,66)	8,34 (0,21)	28,1
Estudos com dados de Ang II (17-19)	3	+0,26 (-5,39 a +5,90)	0,68 (0,71)	0	-1,53 (-5,94 a +2,88)	0,30 (0,86)	0
Estudos com dados de aldosterona (9;12;14)	3	-2,94 (-8,24 a +2,36)	3,85(0,15)	48	-0,53 (-3,76 a +2,70)	0,39 (0,82)	0

6.3.4 VIÉS DE PUBLICAÇÃO

A análise do “*funnel plots*” para a angiotensina II, atividade da renina plasmática e aldosterona não demonstrou nenhum viés de publicação significativo para todas as variáveis, o que significa que não houve uma relação assimétrica entre os efeitos do treinamento e o tamanho do estudo (Figuras 6-8).

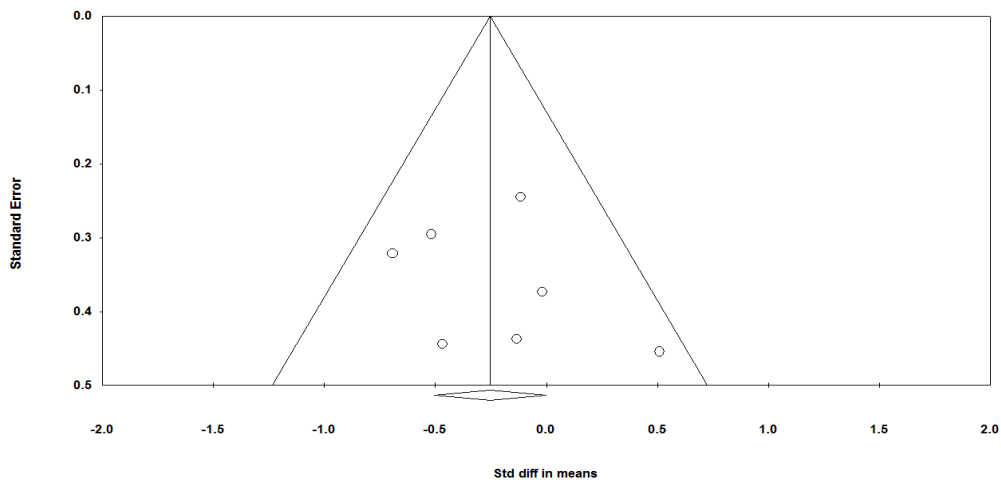


Figura 6. *Funnel plot* de cada ensaio clínico da atividade da renina plasmática para o tamanho do efeito padronizado *versus* o erro padrão. Nenhum ajuste para o viés de publicação foi necessário.

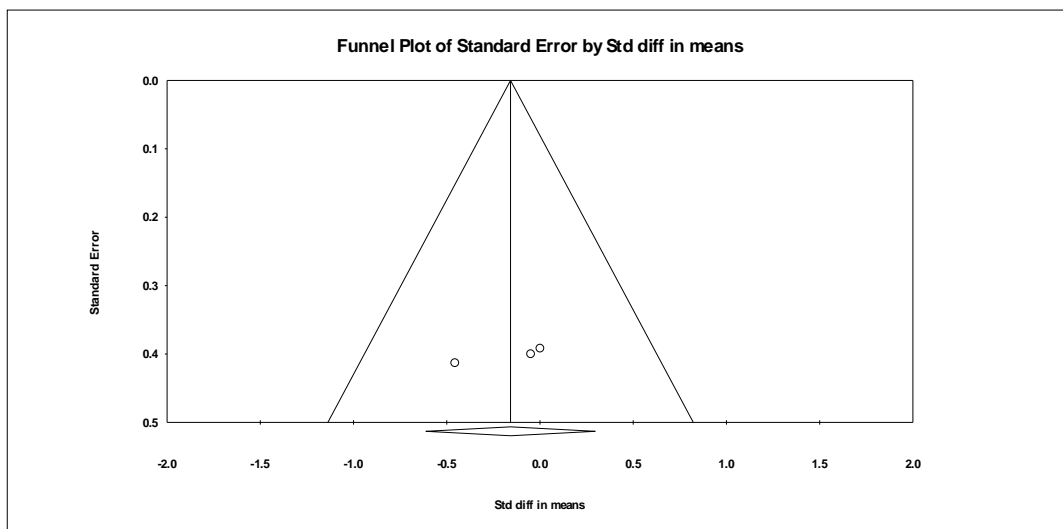


Figura 7. *Funnel plot* de cada ensaio clínico da angiotensina II para o tamanho do efeito padronizado *versus* o erro padrão. Nenhum ajuste para o viés de publicação foi necessário.

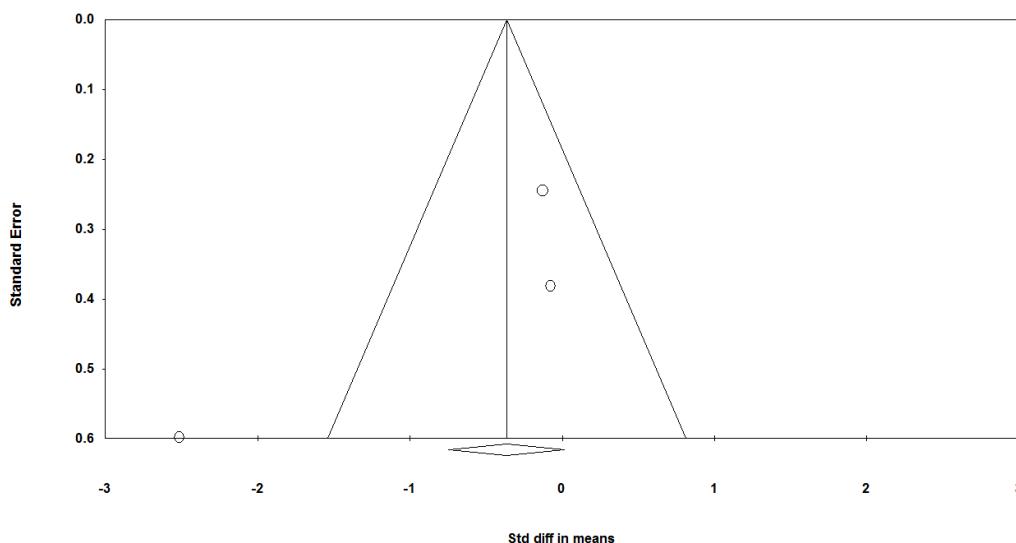


Figura 8. *Funnel plot* de cada ensaio clínico da aldosterona para o tamanho do efeito padronizado *versus* o erro padrão. Nenhum ajuste para o viés de publicação foi necessário.

6.4 DISCUSSÃO

A presente meta-análise composta por 11 ensaios clínicos aleatorizados identificou reduções significativas nas concentrações de renina plasmática após o treinamento físico em indivíduos saudáveis, com reduções paralelas para a PAS e PAD, no entanto, não foram observadas associações entre as alterações no SRAA e os valores de pressão arterial. Além disso, não foi observado nenhum efeito do treinamento físico para os níveis de angiotensina II e aldosterona.

A atividade da renina plasmática pode ser afetada por inúmeros fatores ambientais, dentre eles o exercício físico agudo e crônico. Nesse sentido, alguns estudos transversais demonstram que a concentração de renina plasmática em atletas é menor comparada a indivíduos não treinados^{26,27}. Adicionalmente, uma relação inversa entre as concentrações de renina plasmática e os níveis de atividade física tem sido demonstrada em indivíduos pré hipertensos²⁸ e também entre os níveis de renina plasmática e a aptidão física²⁹. No entanto, resultados de estudos longitudinais¹² e ensaios clínicos aleatorizados^{7-11,13-16} são pouco conclusivos, sendo que alguns estudos demonstram reduções na concentração de renina plasmática após o treinamento físico¹² enquanto outros não observaram diferenças^{7,8,10-16,30}. No presente estudo, observamos reduções nas concentrações de renina plasmática

após o treinamento físico, como demonstrado anteriormente em uma meta análise² a qual verificou o efeito treinamento físico na pressão arterial e demonstrou uma redução de 20% na concentração de renina plasmática após o treinamento físico em indivíduos saudáveis normotensos, pré hipertensos e hipertensos. Alguns estudos demonstraram que o aumento da atividade simpática durante o exercício estimula a liberação de renina³¹, entretanto, após o exercício físico a atividade simpática é reduzida, assim pode ocorrer uma redução no estímulo para a liberação/formação da renina plasmática, promovendo um equilíbrio entre a via do SRAA e o sistema simpático³². Contudo, a via do SRAA correspondente a angiotensina (1-7) pode ser ativada, sendo assim, a maior liberação/produção de angiotensina (1-7) pode melhorar a modulação simpática e a facilitação barorreflexa³³ e esses mesmos mecanismos também são observados em resposta ao treinamento físico^{34,35}. Enquanto a Ang II apresenta efeitos excitatórios, a Ang 1-7 apresenta efeitos inibitórios para a atividade simpática, dessa forma, o balanço entre a ECA e ECA2 pode ser importante no tratamento da hipertensão devido à melhora na função autonômica^{32,36}. Nessa perspectiva, um estudo que utilizou coelhos com insuficiência cardíaca demonstrou que esses animais apresentaram alta expressão para ECA e baixa expressão para ECA2 em áreas de controle central, porém, após o treinamento físico as concentrações foram similares ao grupo controle *sham*³⁷. Recentemente, um estudo demonstrou que o tratamento oral com Ang (1-7) promoveu os mesmos benefícios comparado ao treinamento físico em ratos hipertensos, incluindo a melhora na função autonômica³⁴, o que pode indicar uma possível ação desse eixo do SRAA nas respostas promovidas pelo treinamento físico.

Na mesma perspectiva do estudo de Cornelissen e Fagard² nós também observamos reduções significativas para pressão arterial após os programas de treinamento físico. Contudo, não encontramos nenhuma relação entre as alterações na pressão arterial e com a concentração de renina plasmática através da análise de meta regressão. No entanto, esse resultado não exclui um possível envolvimento do RAAS no controle da pressão arterial em resposta ao treinamento. Uma combinação de liberação de fatores locais derivados do endotélio, sistema nervoso simpático, alterações endócrinas e mudanças hemodinâmicas renais são responsáveis pelo controle da pressão arterial. Sendo assim, as alterações na pressão arterial induzidas pelo treinamento físico parecem resultar de uma combinação desses

diferentes mecanismos³⁵, embora muitas questões precisem ser elucidadas quanto às relações casuais e também quanto às diferenças entre as populações e aos diferentes programas de treinamento.

O SRAA é considerado um sistema endócrino, no qual a renina derivada do rim regula a produção de Ang II³⁸. Dessa forma, é importante ressaltar que a renina isolada não altera a pressão arterial de repouso, e ao ligar-se ao angiotensinogênio transforma-se em Ang I. A Ang I pode promover alguma alteração na pressão arterial, no entanto, quando convertida para Ang II essas alterações são maiores, uma vez que este hormônio atua nas adrenais para estimular a produção de aldosterona no sistema cardiovascular e em outros sistemas para regular a pressão arterial^{6,38}. No presente estudo, apesar de termos observado redução significativa nas concentrações de renina após o treinamento físico, o mesmo não foi observado para Ang II ou aldosterona, sendo que uma explicação para esse achado não é clara. No entanto, o fato de apenas três pequenos estudos incluídos nesta revisão terem reportado esses parâmetros, provavelmente tenha resultado em uma falta de poder para detectar alterações após o treinamento físico. Além disso, dois dos três estudos que avaliaram a Ang II em resposta a um protocolo de treinamento resistido demonstraram menores reduções na pressão arterial³ comparado com o treinamento aeróbio, como também observado em nosso estudo. Dessa forma, pode ser que os estudos que investigaram os efeitos de um programa de treinamento na aldosterona e Ang II não tenham sido os mais adequados para induzir alterações nesses parâmetros. Além disso, os níveis iniciais de renina também podem interferir nas respostas do treinamento físico. Nessa perspectiva, Kohno et al³⁹ demonstraram que indivíduos com níveis basais de renina elevados apresentam maiores reduções na pressão arterial e renina plasmática pós-exercício. Os autores concluíram que o treinamento físico altera a pressão arterial via um efeito supressor no SRAA apenas em indivíduos que apresentam o sistema mais ativo³⁹. Assim, a ausência de alterações para Ang II e aldosterona pode sugerir que não há hiperatividade do sistema. Dessa forma, reduções ou aumentos nas concentrações de renina não acarretam necessariamente alterações em outros componentes do SRAA. Recentemente, Vanhees et al⁴⁰ e Geysant A et al⁴¹ não observaram efeitos nas concentrações plasmáticas de Ang I, Ang II ou aldosterona em pacientes com doença arterial coronariana⁴⁰ e em pacientes saudáveis controle⁴¹ após o treinamento físico apesar de observarem reduções significativas para as

concentrações de renina. Outros estudos transversais também não encontraram alterações nas concentrações de Ang II e aldosterona, apesar de observarem reduções nas concentrações de renina plasmática em atletas comparado a indivíduos saudáveis controle⁴². Por outro lado, Braith et al⁴³ demonstraram reduções significativas para Ang II e aldosterona após 16 semanas de treinamento aeróbio em 19 pacientes com insuficiência cardíaca, no entanto, não apresentaram nenhum dado para a renina plasmática. Contudo, sabe-se que a insuficiência cardíaca crônica está associada com a ativação do SRAA, o que pode resultar em respostas diferentes ao treinamento físico quando comparado a indivíduos saudáveis. Nos últimos anos tem se tornado mais clara a fisiologia do SRAA, a qual é mais complexa e composta por mais vias do que se pensava^{38,44}. Dessa forma, existem diferentes vias que compõem o sistema (por exemplo: Ang I, Ang II, Ang III, Ang IV, Ang 1-7 e Ang 1-9) em combinação com diferentes receptores os quais engatilham diferentes respostas^{38,44}. Com isso, estudos que investiguem os possíveis efeitos do treinamento físico nessas vias alternativas do SRAA são necessários.

No entanto, sabe-se que alguns polimorfismos do SRAA estão associados com a resposta da pressão arterial ao exercício agudo^{45,46}. Sendo assim, uma participação do SRAA não pode ser excluída, ao menos para alguns indivíduos geneticamente predispostos. Por exemplo, indivíduos com genótipo DD apresentam concentrações mais elevadas de ECA quando comparados com indivíduos heterozigotos⁴⁷. Assim, níveis elevados de ECA promovem aumento na formação de Ang II e paralelamente reduções na formação ou degradação da bradicinina e óxido nítrico, favorecendo o aumento da pressão arterial. Nessa mesma perspectiva, em resposta ao treinamento físico, indivíduos ID/II apresentaram maiores reduções na PAS comparado a indivíduos DD, acompanhada por um aumento na concentração de óxido nítrico⁴⁸.

Por fim, apesar dos níveis de renina plasmática apresentarem-se normalmente elevados em indivíduos com sobrepeso^{30,49}, nenhuma relação entre alterações na massa corporal e nas concentrações de renina foi observada no presente estudo. Dessa forma, futuros estudos devem investigar se a perda de peso é um mecanismo do treinamento físico induzido por alterações no SRAA, como observado anteriormente⁵⁰.

6.5 CONCLUSÃO

Na presente meta análise foi possível observar redução na pressão arterial e na renina plasmática após o treinamento físico, porém o mesmo não foi observado para a Ang II e aldosterona. Além disso, a análise de meta regressão não demonstrou relação entre as alterações na pressão arterial induzidas pelo treinamento físico com as alterações nos níveis de renina plasmática. Dessa forma, são necessários estudos maiores e mais rigorosos para confirmar os resultados desta meta análise. Sendo assim, futuros ensaios clínicos aleatorizados devem garantir uma metodologia sólida, principalmente através de um tamanho da amostra adequado, aleatorização adequada, ocultação da alocação e análise com intenção de tratar. Por fim, estes futuros estudos devem avaliar o efeito do treinamento físico em diversos componentes do SRAA e considerar os diferentes programas de treinamento bem como as características dos pacientes.

6.6 REFERÊNCIAS

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371:1513-8.
2. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005;46:667-75.
3. Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2013;31:639-48.
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;36:533-53.
5. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1005-33.
6. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.
7. Anton MM, Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Neidre DB, Cook JN, Tanaka H. Resistance training increases basal limb blood flow and vascular conductance in aging humans. *J Appl Physiol* (1985) 2006;101:1351-5.
8. Carroll JF, Convertino VA, Wood CE, Graves JE, Lowenthal DT, Pollock ML. Effect of training on blood volume and plasma hormone concentrations in the elderly. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:79-84.
9. Cortez-Cooper MY, Anton MM, Devan AE, Neidre DB, Cook JN, Tanaka H. The effects of strength training on central arterial compliance in middle-aged and older adults. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:149-55.
10. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH, 3rd, Ehsani AA. Effect of exercise training in 60- to 69-year-old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol* 1989;64:348-53.
11. Higashi Y, Sasaki S, Sasaki N, et al. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999;33:591-7.
12. Nelson L, Jennings GL, Esler MD, Korner PI. Effect of changing levels of physical activity on blood-pressure and haemodynamics in essential hypertension. *Lancet* 1986;2:473-6.
13. Sakai T, Ideishi M, Miura S, et al. Mild exercise activates renal dopamine system in mild hypertensives. *J Hum Hypertens* 1998;12:355-62.
14. Urata H, Tanabe Y, Kiyonaga A, et al. Antihypertensive and volume-depleting effects of mild exercise on essential hypertension. *Hypertension* 1987;9:245-52.
15. Waib PH, Goncalves MI, Barrile SR. Improvements in insulin sensitivity and muscle blood flow in aerobic-trained overweight-obese hypertensive patients are not associated with ambulatory blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:89-96.
16. Yoshizawa M, Maeda S, Miyaki A, et al. Additive beneficial effects of lactotripeptides and aerobic exercise on arterial compliance in postmenopausal women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H1899-903.
17. Jennings G, Nelson L, Nestel P, et al. The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function,

- and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. *Circulation* 1986;73:30-40.
18. Cornelissen VA, Arnout J, Holvoet P, Fagard RH. Influence of exercise at lower and higher intensity on blood pressure and cardiovascular risk factors at older age. *J Hypertens* 2009;27:753-62.
 19. Hespel P, Lijnen P, Van Hoof R, et al. Effects of physical endurance training on the plasma renin-angiotensin-aldosterone system in normal man. *J Endocrinol* 1988;116:443-9.
 20. Warburton DE, Haykowsky MJ, Quinney HA, et al. Blood volume expansion and cardiorespiratory function: effects of training modality. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:991-1000.
 21. Centre for Evidence-Based Physiotherapy Physiotherapy TCfE-B. Physiotherapy evidence database (PEDro). In: 7-4-2014 ed; 2014.
 22. de Morton NA. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Aust J Physiother* 2009;55:129-33.
 23. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther* 2003;83:713-21.
 24. Begg CB. A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis by P. Macaskill, S. D. Walter and L. Irwig, *Statistics in Medicine*, 2001; 20:641-654. *Stat Med* 2002;21:1803; author reply 4.
 25. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
 26. Fagard R, Grauwels R, Groeseneken D, et al. Plasma levels of renin, angiotensin II, and 6-ketoprostaglandin F1 alpha in endurance athletes. *J Appl Physiol* (1985) 1985;59:947-52.
 27. Lijnen P, Hespel P, Van Oppens S, et al. Erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate and serum enzyme concentrations in trained and sedentary men. *Med Sci Sports Exerc* 1986;18:174-9.
 28. Palatini P, Canali C, Graniero GR, et al. Relationship of plasma renin activity with caffeine intake and physical training in mild hypertensive men. HARVEST Study Group. *Eur J Epidemiol* 1996;12:485-91.
 29. M'Buyamba-Kabangu JR, Fagard R, Lijnen P, Amery A. Relationship between plasma renin activity and physical fitness in normal subjects. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1985;53:304-7.
 30. Cooper R, McFarlane-Anderson N, Bennett FI, et al. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens* 1997;11:107-11.
 31. Williams B, Baschiera F, Lacy PS, Botha J, Prescott MF, Brunel P. Blood pressure and plasma renin activity responses to different strategies to inhibit the renin-angiotensin-aldosterone system during exercise. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2013;14:56-66.
 32. Zucker IH, Xiao L, Haack KK. The central renin-angiotensin system and sympathetic nerve activity in chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2014;126:695-706.
 33. Santos RA. Angiotensin-(1-7). *Hypertension* 2014;63:1138-47.
 34. Bertagnolli M, Casali KR, De Sousa FB, et al. An orally active angiotensin-(1-7) inclusion compound and exercise training produce similar cardiovascular effects in spontaneously hypertensive rats. *Peptides* 2014;51:65-73.
 35. Hamer M. The anti-hypertensive effects of exercise: integrating acute and chronic mechanisms. *Sports Med* 2006;36:109-16.

36. Xia H, Suda S, Bindom S, et al. ACE2-mediated reduction of oxidative stress in the central nervous system is associated with improvement of autonomic function. *PLoS One* 2011;6:e22682.
37. 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* (1985) 2010;108:923-32.
38. Aroor AR, Demarco VG, Jia G, et al. The role of tissue Renin-Angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:161.
39. Kohno K, Matsuoka H, Takenaka K, Miyake Y, Nomura G, Imaizumi T. Renal depressor mechanisms of physical training in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:859-68.
40. Vanhees L, Fagard R, Lijnen P, Moerman E, De Geest H, Amery A. Influence of physical training on blood pressure, plasma renin, angiotensin and catecholamines in patients with ischaemic heart disease. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1984;53:219-24.
41. Geysant A, Geelen G, Denis C, et al. Plasma vasopressin, renin activity, and aldosterone: effect of exercise and training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1981;46:21-30.
42. Melin B, Eclache JP, Geelen G, et al. Plasma AVP, neurophysin, renin activity, and aldosterone during submaximal exercise performed until exhaustion in trained and untrained men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1980;44:141-51.
43. Braith RW, Welsch MA, Feigenbaum MS, Kluess HA, Pepine CJ. Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance exercise training. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1170-5.
44. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med* 2008;264:224-36.
45. Blanchard BE, Tsongalis GJ, Guidry MA, 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.
46. Pescatello LS, Turner D, Rodriguez N, et al. Dietary calcium intake and renin angiotensin system polymorphisms alter the blood pressure response to aerobic exercise: a randomized control design. *Nutr Metab (Lond)* 2007;4:1.
47. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343-6.
48. Santana HA, Moreira SR, Neto WB, et al. The higher exercise intensity and the presence of allele I of ACE gene elicit a higher post-exercise blood pressure reduction and nitric oxide release in elderly women: an experimental study. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:71.
49. Egan BM, Stepniakowski K, Goodfriend TL. Renin and aldosterone are higher and the hyperinsulinemic effect of salt restriction greater in subjects with risk factors clustering. *Am J Hypertens* 1994;7:886-93.
50. Dall'Asta C, Vedani P, Manunta P, et al. Effect of weight loss through laparoscopic gastric banding on blood pressure, plasma renin activity and aldosterone levels in morbid obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:110-4.

7. ESTUDO 3. POLIMORFISMO DA ECA E RESPOSTA AGUDA DA PRESSÃO ARTERIAL APÓS UMA SESSÃO DE CAMINHADA EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS

7.1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é considerada o maior fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, aumentando a chance de mortalidade¹⁻⁴ e afetando mundialmente aproximadamente 1 bilhão de indivíduos⁵. Para o ano de 2025, estima-se que este número aumente para mais de 1,56 bilhões⁶ de indivíduos, o que sobrecarrega os sistemas de saúde⁶⁻⁹. Entretanto, a hipertensão é uma patologia complexa, a qual é influenciada por fatores genéticos e ambientais¹⁰. Quanto aos fatores ambientais, mudanças no estilo de vida, como a inclusão da prática regular de atividade física, apresentam um papel importante na prevenção e tratamento de níveis elevados de pressão arterial (PA)^{11,12}. Nesse contexto, evidências na literatura mostram os benefícios do treinamento físico aeróbico na PA de repouso e na PA ambulatorial de 24 h¹³⁻¹⁸. Além disso, está bem estabelecido na literatura que uma sessão de exercício aeróbico pode reduzir a PA por várias horas durante o dia^{11,19-23}. Este fenômeno é conhecido como hipotensão pós-exercício (HPE)^{11, 21, 22}, e a magnitude e duração das reduções podem variar de acordo com as características do exercício^{16,24,25}. Entretanto, alguns indivíduos não respondem da mesma forma a uma sessão de exercício ou ao treinamento físico, sendo que essas variações podem ser explicadas, em partes, por variações genéticas²⁶. Nesse sentido, o *HERITAGE Family Study* sugere que os fatores genéticos podem explicar 17% da redução da PA sistólica (PAS) após o treinamento físico²⁷.

O sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) apresenta um importante papel no controle e regulação da PA, especialmente por meio da Ang II que corresponde a um importante e potente vasoconstrictor, o qual aumenta as concentrações renais de sódio e a reabsorção de fluídos pela liberação de aldosterona, resultando no aumento da PA¹⁰. Dessa forma, é esperado que variações genéticas no SRAA possam influenciar as respostas da PA pós-exercício. Estudos prévios demonstraram que indivíduos com polimorfismo de deleção -DD

para a ECA, apresentam elevados níveis de ECA circulante comparado a indivíduos com polimorfismo de inserção - II²⁸⁻³⁰, o que resulta em maiores valores de PA e aumento no risco para o desenvolvimento de hipertensão em homocigotos DD³¹⁻³⁴. Pouco se sabe em relação ao papel do SRAA e polimorfismos na redução da PA após uma sessão de exercício. Quanto aos mecanismos, é geralmente aceito que, na maior parte dos indivíduos, a HPE ocorre devido a consistente redução da resistência vascular, a qual não é completamente compensada pelo aumento do débito cardíaco³⁵. Contudo, embora os mecanismos relacionados a HPE ainda precisem ser elucidados, alterações na atividade simpática e nas concentrações de óxido nítrico parecem estar envolvidas³⁵⁻³⁸ com estudos demonstrando associação entre o SRAA e esses mecanismos^{39,40}. Da mesma forma, o polimorfismo da ECA também apresentou relação com a liberação de óxido nítrico pós-exercício, sendo que indivíduos portadores do alelo I apresentaram melhor biodisponibilidade de óxido nítrico após uma sessão de exercício aeróbio comparado com indivíduos DD e, conseqüentemente, maior HPE⁴⁰. Por fim, o exercício físico também desencadeia um aumento nas concentrações de Ang (1-7) assim como na liberação de ECA2, os quais são vasodilatadores e que promovem melhora na produção de óxido nítrico, resultando na redução da PA³⁶. De acordo com nosso conhecimento, poucos estudos investigaram diretamente os efeitos do polimorfismo da ECA na hipotensão hipotensão pós-exercício aeróbio^{19,26,40,41}. Por exemplo, Blanchard et al.²⁶ observaram redução na PAS em indivíduos DD comparado a indivíduos II-ID após exercício de baixa intensidade (40% VO₂max), mas os autores não encontraram reduções após exercício de intensidade moderada (60% VO₂max). Por outro lado, Santana et al.⁴⁰ observaram reduções significativas na PAS durante 1 hora após teste incremental máximo em cicloergômetro e após uma sessão de exercício a 90% do limiar anaeróbio em indivíduos II/ID comparado à indivíduos DD.

Nos estudos disponíveis na literatura, os pacientes eram saudáveis e não tomavam medicamentos, ou então a medicação foi descontinuada para iniciar o estudo. No entanto, atualmente, 58,9% da população utiliza medicamento antihipertensivo⁴². Dessa forma, torna-se interessante investigar o quanto o exercício físico apresenta efeitos na redução da PA de pacientes tratados com medicamentos. Considerando essas limitações e resultados inconsistentes, os objetivos do presente estudo foram investigar: 1) o efeito agudo de uma sessão de caminhada de

intensidade moderada na HPE e 2) verificar o quanto polimorfismos no gene da ECA podem contribuir com a variação de PA pós-exercício.

7.2 MÉTODOS

7.2.1 INDIVÍDUOS

Os participantes do estudo foram recrutados por meio de anúncios em jornais e internet. Após a seleção inicial e assinatura do termo de consentimento, 34 indivíduos foram aleatorizados para uma sessão controle e uma sessão exercício. Os critérios de inclusão foram: homens ou mulheres saudáveis sem doenças pulmonares ou cardíacas, idade ≥ 40 anos, não fumantes, e ter diagnóstico de pré-hipertensão ou hipertensão de acordo com o *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*⁵ e em tratamento com medicamentos antihipertensivos nos últimos três meses antes de iniciar o estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina (232/2013) (Anexo D)

7.2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O presente estudo foi realizado em um modelo aleatório *cross-over*. Durante a primeira visita, os pacientes receberam informações sobre o estudo e preencheram um questionário contendo informações sobre atividade física habitual, medicamentos e histórico médico. Adicionalmente, medidas antropométricas (altura e peso) e PA de repouso foram tomadas e após a realização de teste máximo ergoespirométrico em esteira até a exaustão máxima voluntária (T170, h/p/cosmos, Traunstein, Germany) utilizando um protocolo de rampa individualizado⁴³. Os critérios para interrupção do teste seguiram as recomendações da *American Heart Association*⁴⁴. O consumo de oxigênio foi avaliado pela quantidade gases expirados, respiração a respiração (QuarkCPET, Cosmed, Rome, Italy), e um cardiofrequencímetro (FS1, Polar, Kempele, Finland) foi utilizado para medir a frequência cardíaca (FC) durante o teste. O consumo de oxigênio pico ($VO_{2\text{pico}}$) foi definido pela média do consumo de oxigênio nos 30 s finais do teste. A duração máxima do teste foi entre 7-12 minutos.

Esse teste foi utilizado para determinar a faixa de esforço por meio da FC na sessão de exercício e para avaliar o condicionamento físico dos participantes.

Após a primeira visita e assinarem o termo de consentimento, os participantes retornaram ao laboratório duas vezes, com intervalo mínimo de uma semana entre as visitas, para realizarem a sessão controle e exercício. A ordem de aleatorização foi determinada por um programa computadorizado (<http://www.random.org/>). Todos os testes foram realizados no período da manhã (9-12 AM) e no mesmo horário do dia para cada indivíduo para controlar a variação diurna na PA e para evitar qualquer influência do tempo de ingestão do medicamento. Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo investigador (KG).

7.2.3 SESSÃO CONTROLE E SESSÃO EXERCÍCIO

As sessões foram iniciadas com os pacientes sentados 10 minutos em repouso. Após, a PA e a FC foram mensuradas por um aparelho automático (Omron HEM 742 INT, Comfort, Japão). A PA pré-intervenção foi aferida três vezes com 5 minutos de intervalo entre as medidas. Após as medidas pré-intervenção, cada voluntário realizou em ordem aleatória: sessão controle, sentado em repouso durante 55 minutos e sessão exercício que consistiu em caminhada durante 55 minutos, incluindo 5 minutos de aquecimento e 5 minutos de volta à calma e 45 minutos de caminhada a 60-75% da FC de reserva. A intensidade de treino na sessão de exercício foi controlada utilizando um cardiofrequencímetro (FT1, Polar, Kempele, Finlândia).

7.2.4 MONITORAMENTO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL

Após as sessões controle e exercício, os indivíduos deixaram o laboratório com o monitor ambulatorial da pressão arterial (MAPA) (Meditech, ABPM04, Budapest, Hungria), os quais foram colocados no braço esquerdo, e os voluntários deveriam permanecer com o equipamento até a manhã seguinte para completar 24 h de monitoramento. O MAPA foi programado para realizar leituras a cada 30 minutos, sendo que a primeira leitura foi realizada 30 minutos após cada sessão. Os pacientes foram instruídos a manterem sua rotina diária normal e foram convidados a preencherem um diário com informações de atividades durante as medidas. A PA-dia foi determinada por meio da média de todos os valores de PA recordados entre

06:00 – 22:00 e o PA-noite foi definida pela média de todos os valores entre 22:00 – 06:00. Todas as medidas de PA foram manualmente verificadas e medidas inválidas foram excluídas. Foram consideradas inválidas leituras com diferenças maiores do que 40 mmHg em relação a medida anterior e a medida seguinte e que não fosse possível de ser explicada por alterações promovidas por atividade física. Posteriormente, a média para PA em cada hora foi calculada manualmente.

7.2.5 COLETA DE SANGUE E GENOTIPAGEM DA ECA

As amostras de sangue (5 mL) foram coletadas da artéria braquial durante a primeira visita em um laboratório de análises clínicas independente (Novaes Centro de Análises Clínicas). Posteriormente as amostras de sangue foram congeladas a -80°C até a realização das análises. A genotipagem foi realizada no Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular (Universidade de São Paulo). O DNA foi extraído a partir do sangue e o gene da ECA (II – ID e DD) foram determinados a partir de *primers* específicos, sendo eles: Forward: 5' CTG GAG ACCACT TCC CAT CCTTTC T 3' e reverse: GATGTGGCCATCACATTCGTCAGA T 3' e I: Forward: 5' TGGGACCAGACCGCCCCGCCA CTA C 3' e reverse: 5' TCGCCAGCCCTC CAT GCC CAT AA 3') pelo método de reação em cadeia polimerase⁴⁵ com 12.5µl de cada *primer*. Adicionalmente, uma solução contendo 0.3 µl MgCl₂, 0.2 µl dNTP mix, 1 unidade de Taq polimerase, 10 µl de PCR buffer 10x livre de Mg²⁺ e 6.3 µl de H₂O livre de RNAase foi preparada. O DNA foi amplificado por 30 ciclos com desnaturação à 94°C por 1 min, anelamento à 58°C por 1 min, e extensão à 72°C por 2 min utilizando um termociclador (MJ Research, PTC-200, Peltier Thermal Cycler). O produto da PCR consiste em um fragmento de 190 bp na ausência da inserção e 490 bp na presença de inserção. Um terceiro fragmento com um peso molecular intermediário foi visualizado para indivíduos heterozigotos que provavelmente corresponde a um fragmento de DNA heteroduplex⁴⁶. O produto da amplificação foi visualizado após a eletroforese em gel de agarose 1% com um *loading buffer* (Figura 9).

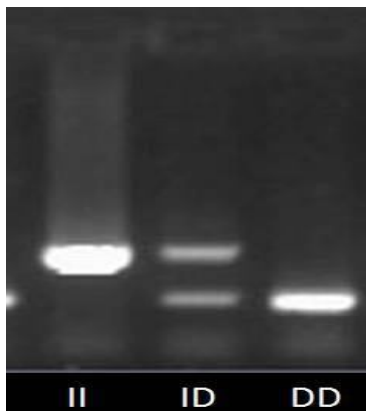


Figura 9. Gel de agarose para identificação do polimorfismo da ECA.

7.2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística foi utilizado o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS 17.0, Chicago, EUA). Os dados estão apresentados em média e erro padrão da média para variáveis contínuas e em porcentagem (%) para dados dicotômicos. O teste Shapiro-Wilk foi inicialmente aplicado para verificar a normalidade dos dados, seguido dos testes de esfericidade de Mauchly's e Greenshouse-Geiser. O teste t de Student para amostras dependentes foi aplicado para comparar os valores pré-intervenção entre as duas sessões e o teste t de Student para amostras independentes para comparar os valores pré-intervenção entre os diferentes grupos de polimorfismos. O teste de Qui-quadrado foi utilizado para comparar os valores pré-intervenção entre os polimorfismos para as variáveis categóricas. Para comparar os valores de PA ambulatorial (PAS e PAD) entre os diferentes tempos e entre as duas sessões experimentais foi aplicado o teste ANOVA Two-way para medidas repetidas. Quando aplicável, o post-hoc LSD foi utilizado. Os dados de PA foram reportados durante 5 h de monitorização porque esse foi o período em que a HPE foi sustentada após a sessão de exercício. Para testar se as frequências dos genótipos estão de acordo com a expectativa do equilíbrio de Hardy-Weinberg foi aplicado um teste de χ^2 com grau de liberdade. O nível de significância estatística adotado foi de $P < 0.05$ (unicaudal).

7.3 RESULTADOS

7.3.1 CARACTERÍSTICAS DOS INDIVÍDUOS

As características gerais dos indivíduos estão demonstradas na Tabela 7. Em geral, os indivíduos (35,3% homens, 61 anos (40 a 79 anos) apresentavam sobrepeso ou obesidade, PA controlada (n=20) ou não controlada (n=14) e apresentaram valores acima da média para o condicionamento físico de acordo com a idade⁴⁷. Além disso, as frequências para o alelo e genótipo da ECA para essa população não apresentou diferença estatística significativa de acordo com equilíbrio de Hardy-Weinberg (P frequência alelo = 0,49; q frequência alelo = 0,51).

Tabela 7. Características gerais da amostra total e de acordo com os polimorfismos do gene da ECA.

	Total	II/ID	DD	P (II/ID vs. DD)
N	34	24	10	-
Homens	12 (35,3%)	8 (33,3%)	4 (40%)	NS
Mulheres	22 (64,7%)	16 (66,7%)	6 (60%)	NS
Idade	61,3±1,7	62,9±2,1	58,2±3,1	NS
Peso (kg)	76,1±2,7	73,7±3,9	80,3±3,0	NS
Altura (cm)	160±1,6	160±1,9	161±3,0	NS
IMC (kg.m ²)	29,2±0,8	28,5±1,2	31±0,9	NS
PAS repouso (mmHg)	132,1±2,6	133,8±3,0	128±5,3	NS
PAD repouso (mmHg)	84,3±1,6	84,3±1,8	84,5±3,8	NS
VO ₂ pico(ml.kg)	24,9±1,6	24,9±2,1	25,6±2,6	NS
% valor VO ₂ normalizado (%)*	116,2±7,0	108,8±7,0	128,6±14,2	NS
FC pico (bpm)	142,6±5,2	140,8±5,6	145,3±10,3	NS
Medicamentos				
Diuréticos	10(29,4%)	6(25%)	4 (40%)	NS
β-bloqueadores	6(25,6%)	5(20,8%)	1 (10%)	NS
Antagonistas de Cálcio	2 (5,8%)	1(4,1%)	0 (0%)	NS
Inibidores da ECA	17 (50%)	10 (41,6%)	7 (70%)	NS
BRA	21 (61,7%)	17 (70,8%)	4 (40%)	NS
Outros fatores de risco cardiovascular				
Diabetes	3(8,8%)	2(8,3%)	1 (10%)	NS

Abreviações: IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; VO₂: consumo de oxigênio pico; FC: frequência cardíaca; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; ECA: enzima conversora de angiotensina; NS: não significativo. Dados reportado em média ± EPM ou número (%), *definido de acordo com Wasserman et al.⁴².

7.3.2 RESPOSTA DA PRESSÃO ARTERIAL

7.3.2.1 AMOSTRA TOTAL

Como mostrado na Tabela 8, os valores pré-intervenção para a PA não foram diferentes entre as duas sessões (P>0,05). Após a sessão de caminhada, não foram observadas diferenças para a média da PA ambulatorial durante o dia, noite ou 24 h (P>0,05) comparado à sessão controle. A média de hora em hora para PA durante 5 h após as intervenções para a amostra total estão mostradas na Figura 10. Ao decorrer de 5 h, uma sessão de caminhada promoveu redução significativa na PA comparado a sessão controle, para PAS (P-interação=0,04) e DBP (P-interação=0,001). Adicionalmente, quando calculamos o delta para o período de 5 h, como podemos observar na Figura 11, a redução para a PAD (-6,5±1,5mmHg) foi significativamente maior após o exercício físico (P=0,01) comparado com a sessão controle (-3,1±1,5mmHg), sendo que a redução da PAS foi *borderline* não significante após o exercício (-5,7±2,6mmHg) comparado com a sessão controle (-1,3±2,6mmHg).

Tabela 8. PAS e PAD na sessão exercício e controle nos momentos pré-intervenção, dia, noite e 24 h de monitorização.

	Sessão exercício	Sessão controle
Pré-intervenção PA de repouso		
PAS (mmHg)	134,8±2,8	134,7±3,2
PAD (mmHg)	84,3±1,5	82,5±2,3
Dia		
PAS (mmHg)	129±2,1	132,3±2,9
PAD (mmHg)	77,4±1,5	78,5±1,7
Noite		
PAS (mmHg)	121,3±2,6	119,8±2,4
PAD (mmHg)	68,7±1,7	67,3±1,4
24 h		
PAS (mmHg)	125,8±2,1	127,3±2,6
PAD (mmHg)	73,7±1,4	74,6±1,6

Abreviações: PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica. Dados reportados em média ± EPM. *P<0,05 vs. sessão controle.

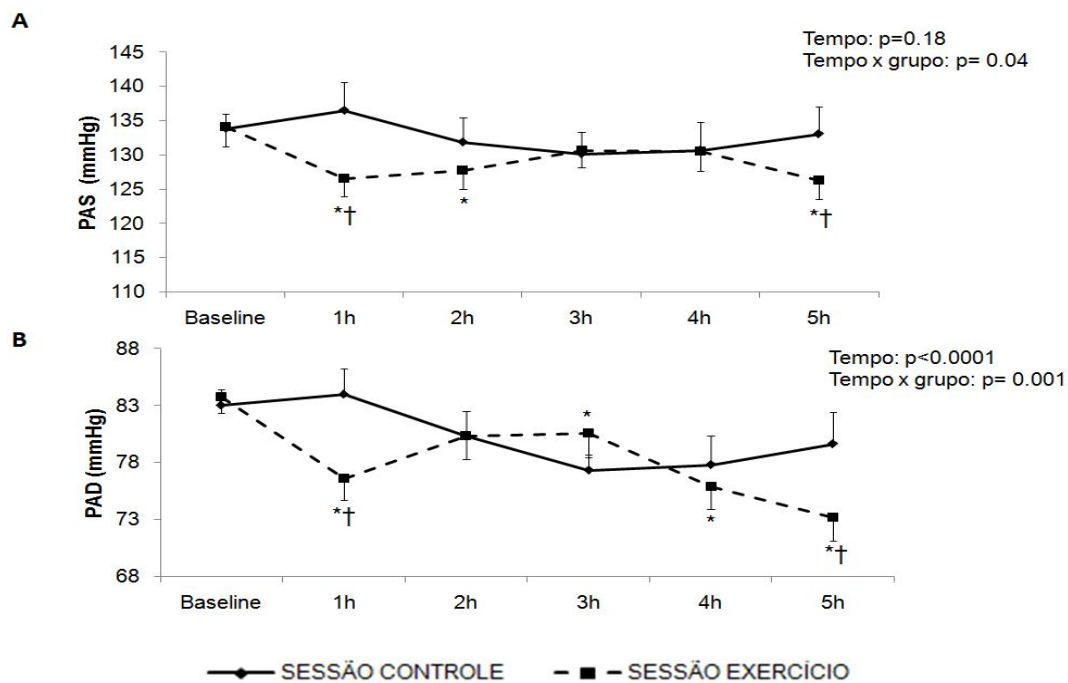


Figura 10:: PAS (A) e PAD (B) de hora em hora durante 5 h para as sessões controle e exercício na amostra total (N=34). * $P<0,05$ vs. pré-intervenção; † $P<0,05$ vs. sessão controle. Dados reportados em média±EPM.

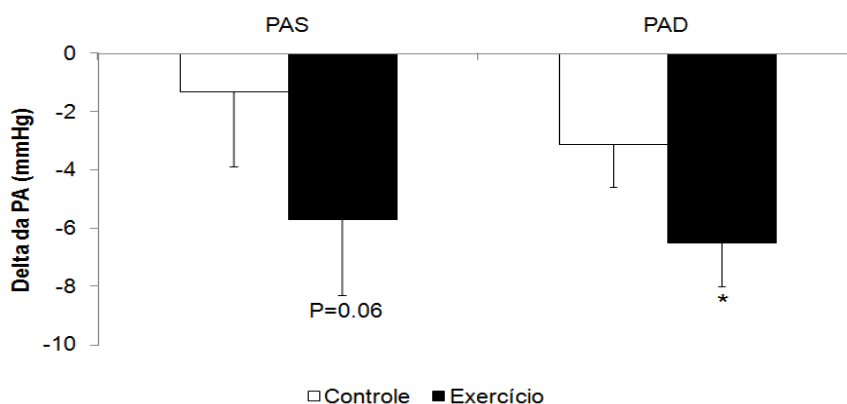


Figura 11:Média da alteração da PAS e PAD durante 5 h de monitoramento após a sessão exercício e controle na amostra total (N=34). $P=0,06$ vs. sessão controle. Dados reportados em média±EPM.

7.3.2.2 POLIMORFISMO DA ECA (II-ID / DD)

A Figura 12 (A-D) apresenta os valores de PA nos momentos basais e após a sessão de exercício e controle durante 5 h de monitoramento para os grupos de polimorfismos da ECA. Entre os 24 indivíduos portadores do alelo I (II e ID), foi possível observar efeito significativo no tempo, para a PAS (P-tempo<0,05) e PAD (P-tempo<0,001) e também efeito significativo do exercício (P-interação PAS=0,02; P-interação PAD=0,002) (Figura 12A-B). Como demonstrado na Figura 13 A, o exercício físico promoveu redução na PAD ($6,3\pm 1,9\text{mmHg}$) e essa redução foi significativamente maior comparada a sessão controle ($-2,9\pm 1,9\text{mmHg}$) (P=0,01 para o grupo II/ID). No entanto, como pode ser observado na Figura 12C-D e Figura 5B, indivíduos homocigotos DD não apresentaram diferenças significativas na PA após as intervenções (P-tempo>0,05 para ambas; P-interação> 0,05 para ambas).

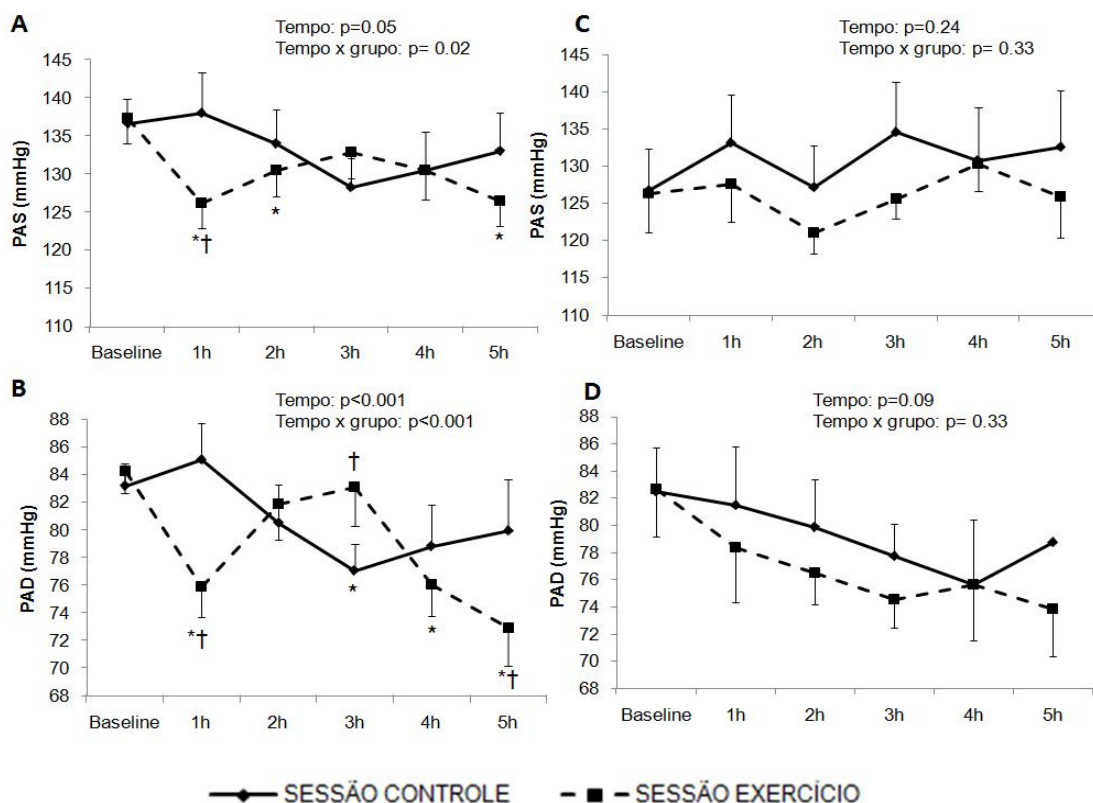


Figura 12: PAS e PAD de hora em hora durante 5 h para as sessões controle e exercício nos grupos II-ID (A-B, N=24) e DD (C-D, N=10). *P<0,05 vs. pré-intervenção; † P<0,05 vs. sessão controle. Dados reportados em média±EPM.

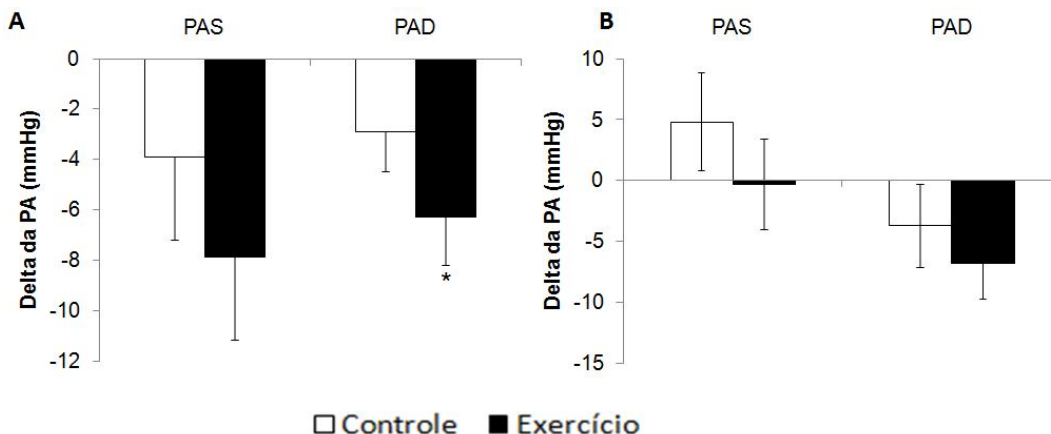


Figura 13: Média da alteração da PAS e PAD durante 5 h de monitoramento após a sessão exercício e controle para os grupos II-ID (A, N=24) e DD (B, N=10). * $P < 0,05$ vs. sessão controle. Dados reportados em média \pm EPM.

7.4 DISCUSSÃO

Os objetivos do presente estudo foram 1) verificar o efeito agudo de uma sessão de caminhada de intensidade moderada na resposta da PA pós-exercício e 2) avaliar os efeitos dos polimorfismos da ECA na HPE em 34 indivíduos medicados hipertensos, homens e mulheres. Os resultados demonstram que 45 min de caminhada de intensidade moderada promove reduções significativas por 5 h em comparação com a sessão controle. Adicionalmente, nossos resultados demonstram que apenas indivíduos portadores do alelo I apresentam HPE após uma sessão de caminhada, tendo que vista que não foram observadas reduções na PA em indivíduos homozigotos DD.

O efeito agudo do exercício físico aeróbico na PA está bem estabelecido e estudado entre diferentes populações⁴⁸⁻⁵² e utilizando diferentes protocolos de exercício^{25,53,54}. Nessa perspectiva, Guidry et al.⁵⁵ sugeriram que a HPE após o exercício aeróbico é um fenômeno de baixo limiar. Os autores demonstraram que a redução imediata da PA com efeitos de curta duração (15 min) e baixa intensidade de exercício (40% $VO_{2\text{pico}}$) é comparável ao efeito observado em exercícios de maior duração e intensidade (30 min a 60% do $VO_{2\text{pico}}$)⁵⁵. Nessa perspectiva, Mach et al.⁵⁶ reportaram HPE que qualquer duração de exercício realizado em laboratório em intensidade moderada promove HPE. No presente estudo, nós utilizamos caminhada de intensidade moderada, a qual pode ser incorporada facilmente na vida diária, além de ser segura de ser realizada pela maioria da população. Nossos resultados

estão de acordo com estudos anteriores, os quais demonstraram que a HPE é um fenômeno de baixo limiar de intensidade. Dessa forma, durante 5 h após a sessão de caminhada, observamos reduções significativas para a PAS ($-5,7 \pm 2,6$ mmHg) e PAD ($-6,5 \pm 1,5$ mmHg) em comparação com a sessão controle, sugerindo que uma atividade física acessível pode resultar em benefícios significativos para a saúde. De acordo com as recomendações atuais, a primeira linha de tratamento para a PA elevada é iniciada com mudanças no estilo de vida. No entanto, se a PA não reduz suficientemente, intervenções com medicamentos antihipertensivos são necessárias⁵. Nesse sentido, estudos anteriores demonstraram que a manutenção de níveis controlados de PA ocorre em apenas 25 a 62% dos pacientes hipertensos^{13,57-59}, conseqüentemente, a maioria desses pacientes são orientados a utilizarem medicamentos antihipertensivos. No Brasil, 76% dos pacientes estão sob tratamento com medicamentos⁶⁰. Considerando a importância da validade externa para contribuir com estratégias de controle da PA em pacientes hipertensos, o presente estudo incluiu pacientes medicados. De acordo com nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo a investigar o efeito agudo do exercício na PA em pacientes tratados com inibidores da ECA ou bloqueador do receptor de angiotensina. Ciolac et al.¹³ investigaram o efeito de uma sessão de exercício aeróbio na PA ambulatorial em pacientes hipertensos tratados por longo período. Os autores demonstraram pela primeira vez que uma sessão de exercício aeróbio reduziu a PA ambulatorial desses pacientes. Nesse sentido, Melo et al.⁶¹ demonstraram reduções na PA durante 10h após uma sessão de exercício resistido de baixa intensidade em mulheres tratadas com captopril.

No entanto, alguns indivíduos não respondem da mesma forma em relação ao exercício físico, e as razões para esse fato ainda precisam ser elucidadas. Nesse sentido, Forjaz et al.⁴⁸ reportaram que apenas 65% dos pacientes com hipertensão apresentam reduções na PA ambulatorial após uma sessão de exercício, indicando que 35% não respondem de forma favorável. Assim, Fagard¹⁷ concluiu que as características do exercício, tais como intensidade, frequência e duração podem explicar apenas 4,9% na variação da PAS e 1,1% da PAD em resposta ao exercício. Adicionalmente, o *HERITAGE Family Study*⁶² concluiu que 30% da variação na PA de repouso pode ser explicada por influências genéticas. Sendo assim, essas evidências sugerem que variações genéticas podem explicar em partes as

diferenças entre os indivíduos para as respostas agudas e crônicas ao exercício físico^{10,27}.

No presente estudo, o objetivo foi investigar o efeito do polimorfismo na ECA na HPE. Sendo assim, observamos reduções na PA após uma sessão de caminhada apenas em indivíduos portadores do alelo I (II-ID), enquanto não observamos esse mesmo efeito para indivíduos DD. Nessa perspectiva, outros estudos demonstraram que indivíduos portadores do alelo I são menos predispostos ao desenvolvimento da hipertensão arterial e os nossos resultados sugerem que eles também são mais responsivos ao efeito hipotensivo comparado aos indivíduos DD. Esses achados podem ser explicados pelo fato de que indivíduos DD apresentam maiores níveis de ECA circulante comparado aos indivíduos portadores do alelo I²⁸. Entretanto, nossos resultados sugerem que o baixo risco para o desenvolvimento da hipertensão em indivíduos portadores do alelo I pode ser explicado também por esses indivíduos apresentarem melhor resposta ao exercício. Contudo, por se tratar de uma hipótese, há a necessidade de confirmação por ensaios clínicos aleatórios maiores. Nossos resultados estão de acordo com os encontrados por Santana et al.⁴⁰, os quais demonstraram que apenas indivíduos portadores do alelo I apresentaram reduções na PAS após um teste incremental máximo e também após 20 min de exercício a 90% do limiar anaeróbio. Estudos anteriores também investigaram o efeito crônico do exercício físico na PA e encontraram resultados semelhantes^{63,64}. Assim, Zhang et al.⁶⁴ encontraram reduções significativas na PA após 10 semanas de treinamento apenas em indivíduos portadores do alelo I, mas não para indivíduos DD. Na mesma perspectiva, Hagberg et al.⁶³ observaram reduções significativas após o exercício para indivíduos II e ID comparado à indivíduos DD.

Por outro lado, Blanchard et al.²⁶ demonstraram que a PAS é menor 14 h após uma sessão de exercício de baixa intensidade mas não após uma sessão de exercício de intensidade moderada apenas para indivíduos DD comparado à II-ID, sendo assim, os autores sugerem uma possível relação entre os polimorfismos do gene da ECA e a intensidade de exercício. Por fim, Taylor-Tolbert et al.⁴¹ reportaram reduções significativas na PA em indivíduos II e DD em comparação com indivíduos ID, 24 h após uma sessão de exercício vigoroso. No entanto, não é possível comparar esses achados com os outros estudos, considerando que os autores compararam homocigotos (II e DD) com heterocigotos (ID).

O presente estudo não teve como objetivo verificar os mecanismos que podem explicar as diferentes respostas na PA após o exercício físico considerando o polimorfismo no gene da ECA. No entanto, foi demonstrado anteriormente que existe uma associação entre indivíduos DD e concentração elevadas de ECA circulante, culminando no aumento da PA devido ao aumento de Ang I e Ang II, que desencadeiam vasoconstrição, retenção de líquido e reabsorção de sódio resultando no aumento do volume plasmático²⁸. Outros estudos demonstraram que o aumento da atividade da Ang II pode inibir a vasodilatação induzida pela bradicinina, resultando na redução da biodisponibilidade do óxido nítrico³¹. Embora não tenhamos avaliado a biodisponibilidade de óxido nítrico no presente estudo, um estudo anterior demonstrou que indivíduos ID apresentaram aumento na liberação de óxido nítrico após um teste incremental comparado com indivíduos DD⁴⁰. Adicionalmente, Tanriverdi et al.⁶⁵ observaram que a vasodilatação endotélio-dependente é melhor em atletas homocigotos II comparado com atletas DD ou ID, devido ao aumento nas concentrações de NO e bradicinina. Sendo assim, esses mecanismos podem explicar em partes a HPE, considerando que a bradicinina e o NO estão relacionados com a resposta hipotensora ao exercício^{20,66}.

Independentemente dos resultados, o presente estudo possui algumas limitações. Nós avaliamos apenas os polimorfismos de inserção/deleção para o gene da ECA e não incluímos outros polimorfismos ou parâmetros do SRAA, tais como níveis de renina plasmática, níveis plasmáticos de ECA, angiotensinas e angiotensinogênio. Com base em uma revisão prévia de Pescatello et al.⁶⁷, nós calculamos que seria necessário um tamanho de amostra com 33 pacientes para detectar valores absolutos de alterações de 4,7 mmHg assumindo um desvio padrão de 8,5 mmHg, poder estatístico de 0,8 e alfa de 0,05. Embora seja esperada em números percentuais a quantidade de indivíduos no grupo DD com relação a população geral, o baixo número de indivíduos nesse grupo pode ter resultado em baixo poder para detectar alterações na PA após o exercício. Conseqüentemente, nós não tivemos poder suficiente para realizar ANOVA de três entradas, a qual possibilitaria a inclusão dos polimorfismos como co-variável. Dessa forma, sugerimos que os resultados deste estudo devem ser interpretados como geradores de hipóteses para estudos futuros, os quais devem ser realizados para confirmar nossos achados.

7.5 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo permitem concluir que uma sessão de caminhada de moderada intensidade promove reduções na PA em pacientes hipertensos recebendo medicação com ação no SRAA. Além disso, tais reduções pode ser influenciadas por fatores genéticos.

7.6 REFERENCIAS

1. Wang D, Zhou Y, Guo Y, et al. Arterial pre-hypertension and hypertension in intracranial versus extracranial cerebrovascular stenosis. *Eur J Neurol* 2014.
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-60.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
4. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371:1513-8.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, 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. Chockalingam A, Campbell NR, Fodor JG. Worldwide epidemic of hypertension. *Can J Cardiol* 2006;22:553-5.
7. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1925-38.
8. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.
9. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-9.
10. Rankinen T, Gagnon J, Perusse L, et al. AGT M235T and ACE ID polymorphisms and exercise blood pressure in the HERITAGE Family Study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H368-74.
11. 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;36:533-53.
12. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1005-33.
13. Ciolac EG, Guimaraes GV, D'Avila VM, Bortolotto LA, Doria EL, Bocchi EA. Acute aerobic exercise reduces 24-h ambulatory blood pressure levels in long-term-treated hypertensive patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2008;63:753-8.
14. Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2013;31:639-48.
15. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005;46:667-75.
16. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e004473.
17. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S484-92; discussion S93-4.

18. Kelley GA, Sharpe Kelley K. Aerobic exercise and resting blood pressure in older adults: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M298-303.
19. Pescatello LS, Turner D, Rodriguez N, et al. Dietary calcium intake and renin angiotensin system polymorphisms alter the blood pressure response to aerobic exercise: a randomized control design. *Nutr Metab (Lond)* 2007;4:1.
20. Moraes MR, Bacurau RF, Ramalho JD, et al. Increase in kinins on post-exercise hypotension in normotensive and hypertensive volunteers. *Biol Chem* 2007;388:533-40.
21. Charastek KJJ, Adamirova J. The hypotensive effect of physical activity. In: Rabb W, ed. *Prevention of Ischemic Heart Disease: Principles and Practice*. Springfield; 1996:359-71.
22. Fitzgerald W. Labile hypertension and jogging: new diagnostic tool or spurious discovery? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:542-4.
23. Angadi SS, Bhammar DM, Gaessser GA. Postexercise hypotension after continuous, aerobic interval, and sprint interval exercise. *J Strength Cond Res* 2015.
24. Cornelissen VA, Fagard RH. Exercise intensity and postexercise hypotension. *J Hypertens* 2004;22:1859-61.
25. Brito LC, Queiroz AC, Forjaz CL. Influence of population and exercise protocol characteristics on hemodynamic determinants of post-aerobic exercise hypotension. *Braz J Med Biol Res* 2014;47:626-36.
26. Blanchard BE, Tsongalis GJ, Guidry MA, 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.
27. Rice T, An P, Gagnon J, et al. Heritability of HR and BP response to exercise training in the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:972-9.
28. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343-6.
29. Ljungberg L, Alehagen U, Lanne T, et al. The association between circulating angiotensin-converting enzyme and cardiovascular risk in the elderly: a cross-sectional study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011;12:281-9.
30. Danser AH, Batenburg WW, van den Meiracker AH, Danilov SM. ACE phenotyping as a first step toward personalized medicine for ACE inhibitors. Why does ACE genotyping not predict the therapeutic efficacy of ACE inhibition? *Pharmacol Ther* 2007;113:607-18.
31. Fornage M, Amos CI, Kardia S, Sing CF, Turner ST, Boerwinkle E. Variation in the region of the angiotensin-converting enzyme gene influences interindividual differences in blood pressure levels in young white males. *Circulation* 1998;97:1773-9.
32. Henskens LH, Spiering W, Stoffers HE, et al. Effects of ACE I/D and AT1R-A1166C polymorphisms on blood pressure in a healthy normotensive primary care population: first results of the Hippocrates study. *J Hypertens* 2003;21:81-6.
33. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;97:1766-72.

34. Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertens* 1997;15:1579-92.
35. Halliwill JR, Buck TM, Lacewell AN, Romero SA. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise? *Exp Physiol* 2013;98:7-18.
36. Petriz Bde A, de Almeida JA, Migliolo L, Franco OL. Pharmacological potential of exercise and RAS vasoactive peptides for prevention of diseases. *Curr Protein Pept Sci* 2013;14:459-71.
37. Chen CY, Bonham AC. Postexercise hypotension: central mechanisms. *Exerc Sport Sci Rev* 2010;38:122-7.
38. O'Sullivan SE, Bell C. The effects of exercise and training on human cardiovascular reflex control. *J Auton Nerv Syst* 2000;81:16-24.
39. Ashley EA, Kardos A, Jack ES, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype predicts cardiac and autonomic responses to prolonged exercise. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:523-31.
40. Santana HA, Moreira SR, Neto WB, et al. The higher exercise intensity and the presence of allele I of ACE gene elicit a higher post-exercise blood pressure reduction and nitric oxide release in elderly women: an experimental study. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:71.
41. Taylor-Tolbert NS, Dengel DR, Brown MD, et al. Ambulatory blood pressure after acute exercise in older men with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13:44-51.
42. Murphy CM, Kearney PM, Shelley EB, Fahey T, Dooley C, Kenny RA. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in the over 50s in Ireland: evidence from The Irish Longitudinal Study on Ageing. *J Public Health (Oxf)* 2015.
43. Barbosa e Silva O, Sobral Filho DC. Uma nova proposta para orientar a velocidade e inclinação no protocolo em rampa na esteira ergométrica. *Arq Bras Cardiol* 2003;81.
44. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694-740.
45. Pereira AC, Mota GF, Cunha RS, Herbenhoff FL, Mill JG, Krieger JE. Angiotensinogen 235T allele "dosage" is associated with blood pressure phenotypes. *Hypertension* 2003;41:25-30.
46. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 1992;20:1433.
47. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Normal values. *Principles of exercise testing and interpretation*. 5 ed; 2012.
48. Forjaz CL, Tinucci T, Ortega KC, Santaella DF, Mion D, Jr., Negro CE. Factors affecting post-exercise hypotension in normotensive and hypertensive humans. *Blood Press Monit* 2000;5:255-62.
49. Cleroux J, Kouame N, Nadeau A, Coulombe D, Lacourciere Y. Aftereffects of exercise on regional and systemic hemodynamics in hypertension. *Hypertension* 1992;19:183-91.
50. Legramante JM, Galante A, Massaro M, et al. Hemodynamic and autonomic correlates of postexercise hypotension in patients with mild hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:R1037-43.

51. Liu S, Goodman J, Nolan R, Lacombe S, Thomas SG. Blood pressure responses to acute and chronic exercise are related in prehypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:1644-52.
52. Raine NM, Cable NT, George KP, Campbell IG. The influence of recovery posture on post-exercise hypotension in normotensive men. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:404-12.
53. Gomes Anunciacao P, Doederlein Polito M. A review on post-exercise hypotension in hypertensive individuals. *Arq Bras Cardiol* 2011;96:e100-9.
54. MacDonald JR. Potential causes, mechanisms, and implications of post exercise hypotension. *J Hum Hypertens* 2002;16:225-36.
55. Guidry MA, Blanchard BE, Thompson PD, et al. The influence of short and long duration on the blood pressure response to an acute bout of dynamic exercise. *Am Heart J* 2006;151:1322 e5-12.
56. Mach C, Foster C, Brice G, Mikat RP, Porcari JP. Effect of exercise duration on postexercise hypotension. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:366-9.
57. Zanchetti A, Waeber B. Hypertension: which aspects of hypertension should we impact on and how? *J Hypertens Suppl* 2006;24:S2-5.
58. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
59. Niiranen TJ, Kantola IM, Vesalainen R, Johansson J, Ruuska MJ. A comparison of home measurement and ambulatory monitoring of blood pressure in the adjustment of antihypertensive treatment. *Am J Hypertens* 2006;19:468-74.
60. Akashi D, Issa FK, Pereira AC, et al. [Antihypertensive treatment. Prescription and cost of drugs. Survey in a tertiary care hospital]. *Arq Bras Cardiol* 1998;71:55-7.
61. Melo CM, Alencar Filho AC, Tinucci T, Mion D, Jr., Forjaz CL. Postexercise hypotension induced by low-intensity resistance exercise in hypertensive women receiving captopril. *Blood Press Monit* 2006;11:183-9.
62. Rice T, Rankinen T, Chagnon YC, et al. Genomewide linkage scan of resting blood pressure: HERITAGE Family Study. Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics. *Hypertension* 2002;39:1037-43.
63. Hagberg JM, Ferrell RE, Dengel DR, Wilund KR. Exercise training-induced blood pressure and plasma lipid improvements in hypertensives may be genotype dependent. *Hypertension* 1999;34:18-23.
64. Zhang B, Sakai T, Miura S, et al. Association of angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism with the depressor response to mild exercise therapy in patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Genet* 2002;62:328-33.
65. Tanriverdi H, Evrengul H, Tanriverdi S, et al. Improved endothelium dependent vasodilation in endurance athletes and its relation with ACE I/D polymorphism. *Circ J* 2005;69:1105-10.
66. Santana HA, Moreira SR, Asano RY, et al. Exercise intensity modulates nitric oxide and blood pressure responses in hypertensive older women. *Aging Clin Exp Res* 2013;25:43-8.
67. Pescatello LS, Kulikowich JM. The aftereffects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:1855-61.

8. CONCLUSÃO GERAL

A partir dos objetivos expostos na presente tese, os quais foram apresentados no formato de três artigos independentes, concluímos que: 1) As modificações na PA durante o exercício físico e após uma sessão de exercício físico ou um período de treinamento ocorrem paralelamente com alterações nas concentrações hormonais dos componentes do SRAA, sendo que a resposta da PA ao exercício/treinamento físico também pode ser influenciada por polimorfismos genéticos do SRAA. Contudo, nenhuma relação entre o SRAA e a PA em resposta ao exercício/treinamento físico foi possível de ser estabelecida; 2) O estudo de meta-análise permitiu identificar redução na PA e nas concentrações de renina plasmática após um período de treinamento. No entanto, não houve relação entre essas modificações, confirmando os achados do estudo anterior; 3) Indivíduos hipertensos medicados e portadores do alelo I para o gene da ECA (II-ID) apresentam melhor redução na PA após uma sessão de caminhada de intensidade moderada comparado a indivíduos DD. Esses achados, nos permitem concluir que o polimorfismo no gene da ECA parece exercer alguma influencia na resposta da hipotensão pós-exercício.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Titulo da pesquisa:

“Influência genética do sistema renina angiotensina nas respostas cardiovasculares agudas pós-exercício em hipertensos”

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) a participar da pesquisa **“Influência do sistema renina angiotensina nas respostas cardiovasculares agudas pós-exercício em hipertensos”**, realizada em Londrina, no Centro de Educação Física e Esportes da Universidade Estadual de Londrina. O objetivo da pesquisa é verificar a relação entre fatores genéticos do sistema renina angiotensina, com a hipotensão pós-exercício e com as respostas cardiovasculares após um período de caminhada ou alongamento em hipertensos. A sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma:

- 1ª visita ao laboratório: responder a uma anamnese (perguntas relacionadas à idade, ao uso de medicamentos, a prática de atividades físicas, etc), avaliação antropométrica (peso, estatura, IMC), aferição da pressão arterial de repouso, coleta sanguínea e realização do teste de esforço máximo em esteira (para determinar a intensidade do exercício).
- 2ª visita ao laboratório: realização da primeira sessão de exercício físico – Treinamento aeróbio, de intensidade moderada (60-75% da FCmáx) durante 45 min contínuos, realizado em pista de atletismo, com a intensidade controlada pelo avaliador. Após o término do esforço será aferida a pressão arterial durante 60 min e coletada uma amostra de sangue nesse período.
- 2º visita ao laboratório: realização da segunda sessão de exercício físico – Treinamento aeróbio, de intensidade moderada (60-75% da FCmáx) durante 45 min contínuos, realizado em pista de atletismo, com a intensidade controlada pelo avaliador. Após o término do esforço será colocado o monitor ambulatorial da pressão arterial no qual deverá permanecer por um período igual a 24 h.
- 3º visita ao laboratório: realização da sessão controle, a qual deverá permanecer em repouso por 45 min e após será colocado o monitor ambulatorial da pressão arterial no qual deverá permanecer por um período igual a 24 h.

Gostaríamos de esclarecer que sua participação é totalmente voluntária, podendo você: recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Informamos ainda que as informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. O sangue coletado será armazenado em -80°C até que as análises sejam realizadas, sendo que todo o conteúdo das amostras será destinado às análises estabelecidas neste estudo.

Os benefícios esperados são reduções na pressão arterial de repouso e, além disso, por meio do mapeamento genético, fornecer informações sobre a prescrição de exercício físico mais adequada para cada indivíduo. Essa pesquisa não oferece riscos aos participantes, tendo em vista que todos devem apresentar liberação médica para a realização de exercício físico de intensidade moderada.

Informamos que o(a) senhor(a) não pagará nem será remunerado por sua participação.

Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos pode nos contactar: Karla Fabiana Goessler, Rua Adolfo Schaeffer, nº511, Jd. Caviúna – Rolândia/PR. Email: karlagoessler@gmail.com. Tel: (43) 9646-4598, ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, na Avenida Robert Kock, nº 60, ou no telefone 3371-2490. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida e assinada entregue a você.

Rolândia, ____ de _____ de 2013.

Karla Fabiana Goessler

RG:9.444.011 4

_____ (nome por extenso do sujeito de pesquisa), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

Data: _____

ANEXOS

ANEXO A
SUPLEMENTO - ESTUDO DESENVOLVIDO NO PERÍODO DE DOUTORADO
SANDUÍCHE NO EXTERIOR

O exercício isométrico de preensão manual não apresenta efeito na hipotensão pós-exercício em pacientes com doença arterial coronariana.

INTRODUÇÃO.

A hipertensão arterial consiste em um fator de risco independente para a doença cardiovascular e mortalidade¹ e está presente em aproximadamente 69% dos pacientes com infarto do miocárdio e em 74% dos pacientes com doença cardíaca crônica². Nesse sentido, o controle adequado da hipertensão pode reduzir significativamente os eventos cardiovasculares e a mortalidade, além de ser melhor em relação ao custo/benefício comparado aos tratamentos para eventos cardiovasculares, os quais resultam da hipertensão arterial descontrolada³. Resultados do estudo Internacional Verapamil SR Trandolapril demonstraram que em 16.893 pacientes após um período de *follow-up*, 12,6% dos eventos cardiovasculares ocorreram em pacientes com pressão arterial controlada, enquanto que para pacientes com pressão arterial descontrolada esse valor aumentou para 19,8%⁴. Contudo, mais de 43 milhões de pessoas com doenças cardiovasculares ainda apresentam hipertensão descontrolada⁵. Nesse sentido, o tratamento da pressão arterial continua sendo um dos principais componentes para o tratamento de pacientes com doença arterial coronariana (DAC), o qual inclui o tratamento medicamentos e também a inclusão de um estilo de vida saudável⁶. Atualmente, está bem estabelecido na literatura que a reabilitação cardíaca em centros especializados está associada com a redução da mortalidade cardíaca e por todas as causas⁷⁻⁹. Além disso, está claro que esta intervenção resulta em reduções significativas na pressão arterial sistólica comparado com a sessão controle para a maioria dos pacientes^{10,11}, embora alguns pacientes não sejam responsivos ao treinamento físico em reduzir a pressão arterial^{12,13}. Entretanto, outro aspecto importante para considerar a inclusão do exercício físico como tratamento para o controle da pressão arterial em pacientes com DAC é devido a redução aguda da pressão arterial após uma sessão de exercício^{14,15}, sendo que essa redução pode durar por várias horas após a sessão de exercício conhecida como hipotensão pós-

exercício. Contudo, a hipotensão pós-exercício é frequentemente estudada em indivíduos normotensos¹⁶ e hipertensos¹⁷, e pouco se sabe a respeito da pressão arterial após uma sessão de exercício em pacientes cardíacos. Atualmente, os estudos analisaram a hipotensão pós-exercício em pacientes com DAC tiveram como principal foco os primeiros 2-5 min após o exercício, a fim de diagnosticar isquemia ou para avaliar a severidade da doença, mas não para avaliar a magnitude e duração da resposta¹⁸⁻²⁰. De acordo com nosso conhecimento, apenas um estudo investigou o efeito do exercício físico na pressão arterial a longo prazo em pacientes com DAC²¹. Fagard e Vanhees²¹ não observaram diferenças na pressão arterial ambulatorial após uma sessão de reabilitação cardíaca comparado a uma sessão controle sem exercício em sete pacientes com DAC. Apesar da principal recomendação ser o treinamento físico aeróbio¹⁷, têm sido demonstrado que o treinamento físico resistido dinâmico e isométrico consistem em alternativas efetivas para reduzir a pressão arterial²²⁻²⁴. Recentemente, uma meta-análise mostrou ainda que o treinamento físico isométrico de preensão manual é mais eficaz que o treinamento resistido dinâmico e aeróbio em reduzir a pressão arterial de repouso em pacientes normotensos e hipertensos²⁴. No entanto, não se sabe o quanto uma sessão de exercício físico isométrico de preensão manual pode ser uma ferramenta eficiente em reduzir a pressão arterial em pacientes fisicamente ativos e estáveis com DAC. A comprovação da hipótese sobre os benefícios desse tipo de exercício pode ser uma ferramenta importante para o controle da pressão arterial, especialmente porque os pacientes podem realizar o exercício em qualquer tempo e espaço por meio de um equipamento simples e de fácil transporte. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi investigar o efeito de uma sessão de exercício físico isométrico na pressão arterial em um período curto (60 min no consultório) e durante as atividades da vida diária (24 h) em pacientes com DAC.

Métodos

Pacientes

Trinta indivíduos com DAC foram recrutados a partir de um programa de reabilitação cardíaca fase III (HARPA vzw, Leuven, Bélgica) para participarem do estudo a partir de um delineamento aleatorizado controlado *cross-over*. Os critérios de elegibilidade foram 1) pacientes com histórico de DAC (infarto agudo do miocárdio, intervenção coronária percutânea ou revascularização coronária); 2) não fumantes; 3) idade superior a 40 anos; 4) estáveis em relação aos sintomas; 5) tratamento farmacológico estável por no mínimo 6 semanas e 6) apresentar pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 120 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 80 mmHg ou ambas. Os pacientes que trocaram os medicamentos durante o período do estudo foram excluídos.

Delineamento Experimental e Procedimentos

O presente estudo foi conduzido de acordo com um delineamento *cross-over* controlado aleatorizado, sendo que os pacientes foram orientados a realizarem uma sessão controle e outra de exercício isométrico de preensão manual em ordem aleatória. A aleatorização foi realizada a partir de um programa computacional (<http://www.randomization.com>). Na primeira visita, os pacientes receberam informações relacionadas aos riscos e potenciais benefícios do estudo e foram orientados a preencherem um questionário sobre o estado geral de saúde. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento antes da aleatorização. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da KU Leuven e seguiu as orientações do *World Medical Association Declaration of Helsinki on ethics in medical research*. Todos os testes foram realizados entre 8h e 12h da manhã em um ambiente silencioso e com temperatura controlada pelo mesmo avaliador (KG). A fim de controlar a variação diurna e a influência do medicamento, os testes foram realizados no mesmo horário do dia para cada paciente. Entre as duas sessões experimentais, houve um intervalo de pelo menos 4 dias (variação: 4 à 15 dias).

Cada sessão foi iniciada com 15 min em repouso na posição supina (pre-intervenção). Após esse período, a PA e FC de repouso foram mensuradas duas vezes a partir de um aparelho automático (Watch BP O3; Microlife, Widnau, Suíça). Subsequentemente, durante a sessão de exercício físico isométrico de preensão manual os pacientes foram orientados a realizarem um protocolo bilateral de

preensão manual, correspondente a 2 contrações sustentadas à 30% da contração voluntária máxima (CVM) em cada mão com duração de 2 min cada e separadas por um intervalo de 1 min de repouso, utilizando um dinamômetro digital previamente programado (Zona Plus, ZonaHealth, Boise, ID, USA). Antes de iniciar a sessão de treinamento, o equipamento é previamente programado para solicitar ao paciente que realize uma CVM com ambas as mãos, em seguida, o cálculo de 30% CVM é realizado automaticamente. Durante a sessão de exercício, os pacientes tinham *feedback* visual e sonoro a partir do equipamento para manterem a intensidade adequada correspondente à 30% da CVM. Durante a sessão controle, os participantes permaneceram por 15 min sentados em uma cadeira confortável. Após ambas intervenções, os pacientes retornaram para a posição supina durante 1 hora para as medidas pós-intervenção. Consecutivamente, a PA e a FC foram medidas imediatamente após as intervenções e a cada 15 min durante uma hora após o período de exercício ou sessão controle (Microlife® Watch® 03).

Após uma hora, os pacientes retornaram a rotina diária, utilizando o monitor ambulatorial da PA (MAPA) (Microlife® Watch® 03) no braço esquerdo, o qual deveriam permanecer até a manhã seguinte. Sendo assim, as medidas de PA foram programadas para serem realizadas a cada 20 min. Adicionalmente, os pacientes foram orientados a permanecerem com as atividades normais, contudo, a pararem qualquer atividade muscular e a permanecerem com os braços em repouso durante as medidas. Além disso, os pacientes foram orientados a repetirem a sessão de exercício isométrico uma hora antes de dormir, a fim de investigar um possível efeito do treinamento isométrico na PA no período da noite. Para corrigir possíveis diferenças na PA relacionadas a atividade física, os pacientes foram orientados a utilizarem junto com o MAPA um Mini SenseWear® Mini armband (Body Media Inc., Pittsburgh, PA, USA) na parte superior do braço direito, por um período de 24 h. O SenseWear consiste em um sistema não invasivo, via wireless, que inclui cinco sensors: um acelerômetro triaxial, dois sensores galvânicos, um sensor para a temperatura da pele, além de um sensor do fluxo de calor para permitir uma avaliação válida da atividade física. O *download* dos dados obtidos do MAPA foram obtidos a partir dos computadores do laboratório por meio do *software* Microlife (Watch BP O3; Microlife, Widnau, Suíça). Consecutivamente, todos os arquivos foram revisados manualmente para verificação de erros. Foram definidos como erro PAS menor do que a PAD, PAS >240 mmHg ou <50 mmHg, ou PAD >140 mmHg ou

<40 mmHg. Os valores de PA também foram excluídos se fosse encontrada uma variação correspondente a ± 50 mm Hg para a PAS, ou ± 20 mm Hg para PAD a partir dos valores anterior e posterior e não pudessem ser explicadas por mudanças na atividade física. Como critério de inclusão, os pacientes deveriam ter no mínimo uma medida por hora na análise final. As médias para cada hora foram calculadas manualmente e o período do dia e da noite foram definidos de acordo com o horário em que o paciente foi para a cama e levantou no dia seguinte, a partir de informações fornecidas pelo SenseWear.

Análise Estatística

Para a análise de dados foi utilizado o programa estatístico *Statistical Package for the Social Science* (SPSS, 17.0, Chicago, USA). Os dados foram reportados em média e desvio padrão (DP). Inicialmente, foi testada a normalidade dos dados utilizando o teste de Shapiro-Wilk test, ou para a homogeneidade dos dados, foram utilizados os testes de ou Greenhouse-Geiser. Para comparar os valores de PA durante o dia e durante a noite e FC da sessão controle com a sessão de exercício isométrico foi utilizado o teste t de Student para amostras dependentes. Considerando que os dados relacionados a atividade física não foram normais, foi utilizado o teste de Wilcoxon. Para a comparação das medidas de PA no consultório, a análise de variância para medidas repetidas (RMANOVA) foi aplicada. Para cada valor de significante entre o momento de baseline e os momentos consecutivos (0', 15', 30', 45' e 60') intra e inter grupo, foram utilizados os testes de pos-hoc de Bonferroni ou LSD. O nível de significância estatística adotado foi de $P < 0,05$ (bi caudal).

RESULTADOS

Trinta homens com DAC iniciaram de forma voluntária a participação no estudo, sendo que 21 (70 [55-80] anos) foram incluídos na análise final. Todos os pacientes concluíram ambas as sessões experimentais, no entanto, a porcentagem de medidas válidas para a PA foi baixa para três pacientes (<50%), essa variável foi reportada apenas para os 18 pacientes restantes. Doze pacientes iniciaram o estudo com a sessão controle e os outros nove iniciaram com a sessão de exercício físico isométrico. As características gerais dos pacientes e medicamentos estão mostrados na Tabela S1. Todos os pacientes eram fisicamente ativos e participavam do programa de reabilitação cardíaca fase III por no mínimo uma vez por semana. Todos os pacientes eram tratados com pelo menos um medicamento antihipertensivo (Tabela S1).

Tabela S1. Características básicas dos 21 pacientes com doença arterial coronariana

Característica	Valor
Idade (anos)	68,4±7,0
Altura (cm)	172±5,9
Peso (kg)	78,4±9,8
IMC (kg/m ²)	26,5±3,0
PAS (mmHg)	136,1±11,1
PAD (mmHg)	78,3±6,8
FC de repouso (bpm)	55,4±9,9
Medicamento (número)	
Inibidores da ECA	10 (48%)
B-bloqueadores	14 (67%)
Bloqueadores dos canais de cálcio	4 (19%)
Diuréticos	1 (4,8%)
Antiagregantes plaquetários	15 (71%)

Abreviações: IMC, índice de massa corporal; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; FC, frequência cardíaca; ECA, enzima conversora de angiotensina.

Como demonstrado na Tabela S2, os valores de PA e HR em repouso no momento pré-intervenção não foi estatisticamente significante entre as duas sessões ($P>0,05$). A PAS e PAD variou entre $135\pm 11/78\pm 7$ mm Hg na sessão controle e entre $134\pm 8/76\pm 6$ mm Hg na sessão de exercício isométrico. Após ambas as visitas, foi observado efeito significativo do tempo ($p<0,01$) para a PAS, PAD e FC, no entanto, não foram observadas diferenças significativas entre a sessão controle e a sessão de exercício isométrico (P -interação $>0,05$).

Tabela S2. Pressão arterial e frequência cardíaca de consultório em 21 pacientes com doença arterial coronariana.

	Pré- intervenção	Pos 1'	Pos 30'	Pos 60'	P-tempo	P-grupo	P-interação
FC (bpm)							
Controle	53,5±8,5	55,4±11,4	49,1±7,8	49,9±7,4	F=12,907	F=3,671	F=0,591
Exercício	55,0±9,4	55,1±9,6	51,7±8,9	51,2±8,7	0,000	0,05	0,62
Isométrico							
PAS (mmHg)							
Controle	135,4±11,2	132,3±13,2	127,8±9,9	130,2±10,2	F=5,612	F=0,03	F=0,524
Exercício	133,6±8,4	138,4±13,5	129,8±8,5	131,8±9,1	0,001	0,85	0,66
Isométrico							
PAD (mmHg)							
Controle	77,7±7,2	76,9±7,0	74,5±7,0	75,3±6,9	F=4,589	F=0,588	F=1,024
Exercício	76,3±6,4	79,1±7,0	75,0±6,8	77,1±7,6	0,004	0,44	0,38
Isométrico							
PAM (mmHg)							
Controle	96,9±7,9	96,9±9,4	93,1±7,7	94,1±7,5	F=6,099	F=0,326	F=0,852
Exercício	95,4±6,3	98,6±10,1	93,3±6,5	95,5±7,0	0,001	0,56	0,46
Isométrico							

Não foram observadas diferenças entre as duas intervenções para os valores de PA ambulatorial. A Tabela S3 sumariza os resultados para a PA e HR durante o dia e a noite. Não houve diferença significativa para a PAS, PAD e HR entre os dois dias de teste ($p>0,05$). Adicionalmente, não houve diferença para o comportamento relacionado à atividade física para ambos os dias, considerando que o número de passos e de calorias gastas foram semelhantes ($p>0,05$).

Tabela S3. Pressão arterial ambulatorial e dados de atividade física para 17 pacientes com doença arterial coronariana após a sessão controle e a sessão de exercício físico isométrico de prensão manual.

	Controle	Isométrico	P
Dia			
- PAS (mmHg)	125,6±14,2	128,1±13,0	0,24
- PAM(mmHg)	89,6±10,7	91,3±9,4	0,27
- PAD (mmHg)	71,7±9,3	72,9±8,0	0,31
- FC (bpm)	57,9±7,1	59,4±7,1	0,32
Noite			
- PAS (mmHg)	114,9±10,9	112,5±11,2	0,60
- PAM (mmHg)	77,2±12,8	78,3±6,9	0,69
- PAD (mmHg)	61,8±6,4	61,3±5,5	0,76
- FC (bpm)	53,2±7,2	53,7±8,9	0,71
Comportamento relacionado à atividade física			
- Gasto calórico (kcal)	2010(623 -3566)	2197(534-3689)	0,31
- Passos (n)	4765(1289-14850)	5827(1302-16655)	0,56

Abreviações: PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; FC, frequência cardíaca. Dados de PA e FC reportados como média±DP, dados de atividade física reportados em mediana (mínimo-máximo).

DISCUSSÃO

De acordo com o nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo com o objetivo de investigar os efeitos de uma sessão de treinamento físico isométrico de preensão manial na PA durante 24 horas em pacientes com DAC. Os nossos resultados sugerem que o exercício físico isométrico de preensão manual realizado em baixa intensidade é seguro para pacientes com DAC. No entanto, duas sessões de exercício físico isométrico de preensão manual separadas durante o dia são insuficientes para reduzir significativamente a PA durante as atividades da vida diária em pacientes com DAC fisicamente ativos e estáveis.

Em geral, a maioria dos guidelines recomendam que o tratamento para PA elevada alcance pelo menos 140/90 mmHg. No entanto, foi demonstrado no estudo Europa²⁵ que podem ser observadas reduções abaixo de 130/80 mmHg em pacientes hipertensos, incluindo indivíduos com DAC²⁶. Nesse sentido, o *American Heart Association Scientific Statement* recomenda que esse mesmo objetivo de redução da PA pode ser extrapolado para pacientes com DAC, com angina pectoris estável ou instável e infarto do miocárdio com elevação da curva ST (Classe lib).

No entanto, uma proporção significativa dos pacientes hipertensos ainda não conseguem obter o controle da PA mesmo com o uso de diferentes classes de medicamentos antihipertensivos²⁷⁻²⁹. Considerando que o exercício físico apresenta um papel importante no tratamento a longo prazo para pacientes com DAC, a hipotensão pós-exercício, a qual consiste na redução sustentada da PA após uma sessão de exercício³⁰, pode ser potencialmente útil para esses pacientes na redução da PA durante o dia. Contudo, ao contrário das fortes evidências que demonstram o potencial de papel de uma sessão de exercício físico aeróbio ou do exercício resistido dinâmico em reduzir a PA^{31,32} não existem estudos disponíveis relacionados a redução da PA após uma sessão de exercício físico isométrico de preensão manual em pacientes com DAC. Apesar do efeito a longo prazo do exercício isométrico de preensão manual ser promissor^{24,33}, pouco se sabe sobre seu potencial como ferramenta para induzir a hipotensão pós-exercício. O presente estudo consistiu em um ensaio clínico aleatorizado controlado *cross-over* no qual os pacientes foram orientados a realizarem uma sessão controle e uma sessão de treinamento isométrico de preensão manual. Todos os pacientes eram fisicamente ativos, medicados, com DAC e com pré hipertensão ou hipertensão estágio 1 (média PA 136/78 mmHg). Ao contrário da hipótese inicial do estudo, nós não observamos

reduções significativas na PA após duas sessões de exercício físico isométrico de preensão manual durante o dia. No entanto, recentemente Ohlers et al³⁴ e Araujo et al³⁵ observaram resultados semelhantes aos nossos. Por exemplo, Araujo et al³⁵ reportaram que PA e a HR retornaram aos valores de baseline 1 minuto após quatro series de 2 min de exercício isométrico de preensão manual a 30% CVM em 41 pacientes hipertensos, incluindo 28 pacientes cardiopatas. Nesse sentido, Olher et al³⁴ não observaram diferença significativa na PA cinco minutos após quatro séries de cinco contrações com 10 s de duração cada a 30% ou 50% da CVM em 12 mulheres hipertensas medicadas. Millar et al³⁶ investigaram o efeito agudo de quatro protocolos bilaterais de exercício isométrico de preensão manual na PA e na reatividade neurocardíaca em 12 indivíduos saudáveis³⁷. Os autores observaram que uma sessão bilateral de exercício físico isométrico (4x2' contrações) promoveu uma pequena mas significativa redução na PAS (125±2 mmHg a 122±1 mmHg) após 5 min de recuperação comparado com baseline, enquanto não foram observadas diferenças após a sessão controle comparado ao baseline³⁷. Nesse sentido, todos os diferentes protocolos do exercício isométrico de preensão manual que consistiram em 4 contrações x 2' minutos, 8 contrações x 1 minuto e 16 contrações x 30 s promoveram um transiente de redução na PAS comparado a uma sessão *sham*, em período menor que 15 min³⁶. Sendo assim, essa redução na PAS após uma sessão de exercício isométrico de preensão manual podem ser explicadas por melhoras na modulação cardíaca³⁷.

Contudo, é importante notar que todos esses estudos examinaram o efeito do exercício isométrico de preensão manual na PA em condições laboratoriais por um curto período de tempo, sendo que dados relacionados ao efeito desse tipo de exercício na PA por um longo período de tempo não estão disponíveis na literatura. Nossos resultados não demonstraram de efeitos de duas sessões de exercício físico isométrico na PA. Até o presente momento, apenas Fagard e Vanhees²¹ investigaram o efeito do exercício físico na PA ambulatorial em pacientes com DAC. Semelhante aos nosso achados, uma sessão de 75 min de reabilitação cardíaca não promoveu alterações na PA durante o dia ou durante a noite. No entanto, eles incluíram pacientes com DAC e com ótima PA²¹.

Embora outros estudos tenham demonstrado reduções significativas na PA após 10 min de exercício físico aeróbio à 40% of VO₂max, sugerindo que a hipotensão pós-exercício consiste em um fenômeno de baixo threshold, esse estudo

foi conduzido apenas com pacientes não tratados surindo que a HPE consiste em um fenômeno de baixo threshold apenas em pacientes não tratados.

Apesar dos mecanismos associados com a redução da PA após o exercício isométrico de preensão manual serem ainda desconhecidos, alguma semelhança com o pré-condicionamento isquêmico pode ser encontrada. Nessa perspectiva, durante 2 min de contração muscular sustentada, ocorre uma constrição na artéria braquial, promovendo uma isquemia local. Anteriormente, Manchurov et al demonstraram melhora significativa na função endotelial em 48 pacientes com infarto do miocárdio submetidos à intervenção coronária percutânea. Em linha com esses resultados, Mc Gowan et al. demonstraram que oito semanas de treinamento físico isométrico de preensão manual em pacientes hipertensos medicados aumentou a vasodilatação dependente do óxido nítrico na artéria do braço treinado.

Em conclusão, o exercício físico isométrico de preensão manual de baixa intensidade é seguro de ser realizado por pacientes com sintomas estáveis para DAC. Contudo, duas sessões realizadas em um dia não são suficientes para induzir alterações significativas na PA. Nesse sentido, futuros estudos devem ser conduzidos para determinar o quanto o exercício isométrico pode contribuir a longo prazo para o controle da PA em pacientes com DAC.

REFERÊNCIAS

1. Chobanian AV. Clinical practice. Isolated systolic hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2007;357:789-96.
2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:480-6.
3. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Circulation* 2015;31:0000000000000207.
4. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010;304:61-8.
5. Bertoia ML, Waring ME, Gupta PS, Roberts MB, Eaton CB. Implications of new hypertension guidelines in the United States. *Hypertension* 2011;58:361-6.
6. Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S, et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: A Policy Statement from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:664-81.
7. Vanhees L, Fagard R, Thijs L, Amery A. Prognostic value of training-induced change in peak exercise capacity in patients with myocardial infarcts and patients with coronary bypass surgery. *Am J Cardiol* 1995;76:1014-9.
8. Engblom E, Hietanen EK, Hamalainen H, Kallio V, Inberg M, Knuts LR. Exercise habits and physical performance during comprehensive rehabilitation after coronary artery bypass surgery. *Eur Heart J* 1992;13:1053-9.
9. Schwaab B, Waldmann A, Katalinic A, Sheikhzadeh A, Raspe H. In-patient cardiac rehabilitation versus medical care - a prospective multicentre controlled 12 months follow-up in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:581-6.
10. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Medicine* 2004;116:682-92.
11. Kotb A, Hsieh S, Wells GA. The effect of telephone support interventions on coronary artery disease (CAD) patient outcomes during cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e96581.
12. Conraads VM, Pattyn N, De Maeyer C, et al. Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: The SAINTEX-CAD study. *International Journal of Cardiology* 2015;179:203-10.
13. Rice T, Rankinen T, Chagnon YC, et al. Genomewide linkage scan of resting blood pressure: HERITAGE Family Study. *Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics. Hypertension* 2002;39:1037-43.
14. Liu S, Goodman J, Nolan R, Lacombe S, Thomas SG. Blood pressure responses to acute and chronic exercise are related in prehypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:1644-52.

15. Hecksteden A, Grutters T, Meyer T. Association between postexercise hypotension and long-term training-induced blood pressure reduction: a pilot study. *Clin J Sport Med* 2013;23:58-63.
16. Cote AT, Bredin SS, Phillips AA, Koehle MS, Warburton DE. Greater autonomic modulation during post-exercise hypotension following high-intensity interval exercise in endurance-trained men and women. *Eur J Appl Physiol* 2015;115:81-9.
17. 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;36:533-53.
18. Amon KW, Richards KL, Crawford MH. Usefulness of the postexercise response of systolic blood pressure in the diagnosis of coronary artery disease. *Circulation* 1984;70:951-6.
19. Acanfora D, De Caprio L, Cuomo S, et al. Diagnostic value of the ratio of recovery systolic blood pressure to peak exercise systolic blood pressure for the detection of coronary artery disease. *Circulation* 1988;77:1306-10.
20. Miyahara T, Yokota M, Iwase M, et al. Mechanism of abnormal postexercise systolic blood pressure response and its diagnostic value in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1990;120:40-9.
21. Fagard R, Vanhees L. Twenty-four hour blood pressure after exercise in patients with coronary artery disease. *J Hum Hypertens* 2000;14:231-4.
22. 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;58:950-8.
23. Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, et al. Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the American heart association. *Hypertension* 2013;61:1360-83.
24. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e004473.
25. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
26. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertension* 2015;65:1372-407.
27. Cohen DL, Townsend RR. High rates of uncontrolled blood pressure in the United States: does this represent a missed opportunity for healthcare providers? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:143.
28. Xu D, Chen W, Li X, et al. Factors associated with blood pressure control in hypertensive patients with coronary heart disease: evidence from the Chinese Cholesterol Education Program. *PLoS One* 2013;8:e63135.
29. Catala-Lopez F, Ridao M, Sanfelix-Gimeno G, Peiro S. Trends of uncontrolled blood pressure in Spain: an updated meta-regression analysis. *J Hypertens* 2013;31:630-1.
30. Kenney MJ, Seals DR. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension* 1993;22:653-64.
31. Brito LC, Queiroz AC, Forjaz CL. Influence of population and exercise protocol characteristics on hemodynamic determinants of post-aerobic exercise hypotension. *Braz J Med Biol Res* 2014;47:626-36.

32. Cardoso CG, Jr., Gomides RS, Queiroz AC, et al. Acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on ambulatory blood pressure. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65:317-25.
33. Millar PJ, McGowan CL, Cornelissen VA, Araujo CG, Swaine IL. Evidence for the role of isometric exercise training in reducing blood pressure: potential mechanisms and future directions. *Sports Med* 2014;44:345-56.
34. Olier Rdos R, Bocalini DS, Bacurau RF, et al. Isometric handgrip does not elicit cardiovascular overload or post-exercise hypotension in hypertensive older women. *Clin Interv Aging* 2013;8:649-55.
35. Araujo CG, Duarte CV, Goncalves Fde A, Medeiros HB, Lemos FA, Gouvea AL. Hemodynamic responses to an isometric handgrip training protocol. *Arq Bras Cardiol* 2011;97:413-9.
36. Millar PJ, MacDonald MJ, McCartney N. Effects of isometric handgrip protocol on blood pressure and neurocardiac modulation. *Int J Sports Med* 2011;32:174-80.
37. Millar PJ, MacDonald MJ, Bray SR, McCartney N. Isometric handgrip exercise improves acute neurocardiac regulation. *Eur J Appl Physiol* 2009;107:509-15.

ANEXO B**Estratégia de busca para a base dados PubMed para o estudo 1**

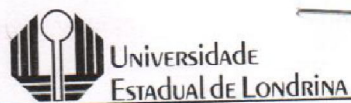
1. (exercise[mesh] OR exercise[tiab] OR exercises OR postexercise OR walking OR bicycling[mesh] OR aerobic exercise[mesh] OR bicycling OR bicycle OR cycling[ti] OR cycle ergometer OR arm ergometer OR running[mesh] OR running[ti] OR treadmill OR endurance training OR speed training OR training intensity OR aerobic endurance OR anaerobic training OR interval training OR during exercise) AND (mean arterial OR blood pressure[mesh] OR post-exercise hypotension[mesh] OR blood pressure OR blood pressures OR arterial pressure OR arterial pressures OR hypertension OR hypotension OR normotension OR hypertensive OR hypotensive OR normotensive OR systolic pressure OR diastolic pressure OR pulse pressure OR venous pressure OR pressure monitor OR hypotension OR pre hypertension OR bp response OR bp decrease OR bp reduction OR bp monitor OR bp monitors OR bp measurement OR acute blood pressure) AND (renin-angiotensin system[Mesh] OR renin-angiotensin aldosterone system OR renin angiotensin system polymorphisms[tiab] OR ACE-polymorphisms[tiab] OR RAAS polymorphisms OR ACE-gene OR renin angiotensin system polymorphisms OR ACE I/D polymorphisms OR ACE gene polymorphism)
2. Limite 1 apenas em seres humanos

ANEXO C**Estratégia de busca para a base dados PubMed para o estudo 2**

1. ((((((aerobic exercise[MeSH Terms]) OR exercise[MeSH Terms]) OR strength training[MeSH Terms]) OR physical activity[MeSH Terms]) OR exercise[Title/Abstract]) OR training[Title/Abstract]) OR isometric exercise[MeSH Terms]
2. (((renin angiotensin aldosterone system[MeSH Terms]) OR renin angiotensin system[MeSH Terms]) OR renin) OR angiotensin) OR aldosterone
3. 1 e 2
4. Limite 3 e apenas ensaios clínicos aleatorizados
5. Limite 4 e apenas seres humanos

ANEXO D

Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS
 Universidade Estadual de Londrina
 Registro CONEP 5231

Parecer CEP/UEL:	232/2013
CAAE:	23178113.8.0000.5231
Data da Relatoria:	09/12/2013
Pesquisador(a):	Marcos Doederlein Polito
Unidade/Órgão:	CEFE - Programa de Pós - Graduação em Educação Física UEM/UEL

Prezado(a) Senhor(a):


O "Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina" (Registro CONEP 5231) – de acordo com as orientações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/MS e Resoluções Complementares, avaliou o projeto:

"Influência genética do sistema renina angiotensina e do condicionamento físico nas respostas cardiovasculares agudas e crônicas pós-exercício em hipertensos"

Situação do Projeto: **Aprovado**

Informamos que deverá ser comunicada, por escrito, qualquer modificação que ocorra no desenvolvimento da pesquisa, bem como deverá apresentar ao CEP/UEL, via Plataforma Brasil, relatório final da pesquisa.

Londrina, 11 de dezembro de 2013.


Prof. Dra. Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli
 Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos
 Universidade Estadual de Londrina



ANEXO E

Van: onbehalfof+eic-htr+jpnsh.jp@manuscriptcentral.com
[onbehalfof+eic-htr+jpnsh.jp@manuscriptcentral.com] namens
eic-htr@jpnsh.jp [eic-htr@jpnsh.jp]

Verzonden: donderdag 18 juni 2015 13:05

Aan: Véronique Cornelissen

CC: admin-htr@jpnsh.jp

Onderwerp: Hypertension Research - Decision on Manuscript ID HTR-2015-0004.R1

18-Jun-2015

Dear Dr. Cornelissen:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Effect of exercise training on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis" in its current form for publication in the Hypertension Research. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Please note that current referencing format of Hypertension Research requests ALL authors of manuscripts cited in the body of the text to be listed in the References section. If you have truncated the number of

ANEXO F

Original Article

jraas

Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System
1–10
© The Author(s) 2015
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1470320315600086
jra.sagepub.com
SAGE

ACE polymorphisms and the acute response of blood pressure to a walk in medicated hypertensive patients

Karla F Goessler^{1,2}, Véronique A Cornelissen²,
Edilamar M de Oliveira³, Glória de F Mota³ and Marcos D Polito¹

Abstract

Hypothesis/Introduction: Polymorphisms of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene can interfere with exercise-induced acute blood pressure (BP) reduction. This cross-over study investigated the acute effect of a single walk on BP and tested whether polymorphisms of the ACE gene might explain the variation in BP responses.

Materials and methods: Thirty-four healthy medicated individuals were randomized to one control and one walking session at 60–75% of heart rate reserve. Subjects left the laboratory wearing an ambulatory BP monitor until waking the next morning.

Results: Overall, systolic BP was lower following the walking session ($p=.06$), which could be attributed to a consistently lower systolic BP for 5 h after exercise (p -interaction $<.04$) compared with control rest. Similarly, II/ID individuals had a lower systolic BP (p -interaction $=.02$) and diastolic BP (p -interaction $<.01$) for 5 h after walking compared with control rest. Among DD individuals, a single walk did not induce a reduction in BP (p -interaction $>.05$).

Conclusions: Our results showed that postexercise hypotension can occur after a walk at moderate intensity in carriers of the I allele; we were not able to demonstrate this in DD individuals. Our results suggest that genetic variation in the ACE gene might affect the BP response to exercise, although more research is needed to confirm these findings.

Keywords

Ambulatory blood pressure monitoring, postexercise hypotension, genetic polymorphisms, renin-angiotensin-aldosterone system, aerobic exercise.

Date received: 23 March 2014; accepted: 20 June 2015

Introduction

Hypertension is a major risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases and mortality,^{1–4} affecting approximately 1 billion individuals worldwide.⁵ It is estimated that this number will escalate to more than 1.56 billion by the year 2025,⁶ putting a tremendous burden on our health care systems.^{6–9} Hypertension is also a complex disease influenced by an interaction between environmental and genetic factors.¹⁰ Regarding these environmental factors, lifestyle changes, including physical activity, play a primordial role in the prevention and treatment of high blood pressure (BP).^{11,12} There is substantial evidence supporting the beneficial effect of aerobic endurance training on resting and ambulatory BP (ABP).^{13–18} In addition, it has also been demonstrated that one single bout of endurance exercise may cause a transient reduction in BP for

prolonged periods of time.^{11,19–23} This phenomenon has been called postexercise hypotension (PEH)^{11,21,22} and may vary in magnitude and duration depending on the exercise characteristics.^{16,24,25} However, it is also widely

¹Research Group of Cardiovascular Response and Exercise, State University of Londrina, Brazil

²Research Group of Cardiovascular Rehabilitation, Department of Rehabilitation Sciences, KU Leuven, Belgium

³School of Physical Education and Sport, University of São Paulo, Brazil

Corresponding author:

Karla Fabiana Goessler, State University of Londrina, Department of Physical Education, Rodovia Celso Garcia Cid, PR445 Km 380, zipcode: 86051-990, Londrina-PR, Brazil.
Email: karlagoessler@gmail.com



Creative Commons CC-BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 License (<http://www.creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access page (<http://www.sagepub.com/about/openaccess.htm>)