

# Comportamento da atividade de renina plasmática mediante exercício físico na hipertensão arterial e sobrepeso\*

## *Plasmatic renin activity and physical exercise in hypertension and obesity*

Bruno Martinelli<sup>1</sup>, Eduardo Aguilar Arca<sup>2</sup>, Roberto Jorge da Silva Franco<sup>3</sup>, Luis Cuadrado Martin<sup>3</sup>

\*Recebido da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (FMB-UNESP), Botucatu, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Existem evidências de que a atividade do sistema renina plasmático participa da ligação entre obesidade e hipertensão arterial. Obesos e sedentários têm tendência à ativação mais intensa desse sistema, o que poderia explicar, pelo menos em parte, o maior comprometimento cardiovascular desses indivíduos. O exercício aeróbico influencia a atividade enzimática desse sistema, tornando-o importante elemento de intervenção terapêutica para as duas condições clínicas citadas. O objetivo deste estudo foi discutir as interações entre sistema renina, hipertensão arterial, obesidade e exercício físico.

**CONTEÚDO:** As evidências apontam para um efeito positivo do exercício físico sobre o eixo renina-angiotensina-aldosterona. O efeito agudo do exercício induz elevação dos níveis da atividade de renina plasmática, e em longo prazo, pode causar diminuição relativa em portadores de hipertensão.

**CONCLUSÃO:** Há controvérsias sobre a modulação da resposta da atividade da renina plasmática na obesidade e sedentarismo, o que mostra a necessidade de mais investigações nessa área. Além do mais, os estudos disponíveis não evidenciaram claramente um efeito direto da ativação dessa enzima no trinômio: hipertensão, obesidade e sedentarismo.

**Descritores:** Exercício, Hipertensão, Obesidade, Renina.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** There are evidences that the plasmatic renin system's activity is a mediator of the connection between obesity and hypertension. Obese and sedentary people have most intense activation of this system, what could, at least in parts, explain the high cardiovascular damage among these individuals. The aerobic exercise influences this enzymatic activity, which makes it an important element for therapeutic intervention in both clinical conditions mentioned. This study's aim was to discuss the interactions among renin system, hypertension, obesity and physical exercise.

**CONTENTS:** The clinical evidences indicate a positive effect of the physical exercise over the renin-angiotensin-aldosterone axis. The effect of acute physical exercise promotes increase of the plasmatic renin activity levels; and, at long-term, it could causes relative reduction in hypertensive patients.

**CONCLUSION:** There are controversies concerning the several modulating interactions of these elements and the plasmatic renin activity's response, which leads to the need of further investigation. Moreover, the available studies were not able to clearly evidence a direct effect of this enzymatic system activation in the trinomial: hypertension, overweight and sedentary life.

**Keywords:** Exercise, Hypertension, Obesity, Renin.

### INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial (HA) e obesidade possuem mecanismos patológicos comuns que contribuem para a coexistência dessas condições. Os elos entre essas condições clínicas são estreitos e de fundamental importância clínico-científica.

Os adipócitos relacionados à obesidade central, anteriormente considerados como células inertes, possuem atividade endócrina que se torna prejudicial, o que faz com que o risco cardiovascular relacionado ao quadro hipertensivo seja proporcional ao aumento da massa adiposa. Dessa forma, um dos mediadores constituintes da ligação entre manifestações metabólicas e morfométricas é a renina. Há evidências de que o tecido adiposo esteja envolvido na síntese dos componentes do sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA), cujo resultado final da interação enzima-substrato é a vasoconstrição. Esse processo constitui ciclo vicioso, tornando-se necessário o entendimento dos agentes que poderiam bloqueá-lo ou reduzir as suas lesões cardiovasculares.

Somado a essa situação, o estilo de vida sedentário eleva o risco cardiovascular, que se reflete em níveis pressóricos cronicamente elevados e desenvolvimento de obesidade. Em contrapartida, o exercício físico pode ser um agente não farmacológico benéfico.

1. Mestrado pela Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-UNESP); Docência pela Universidade Sagrado Coração, Bauru, SP, Brasil

2. Doutorado pela Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-UNESP). Docência pela Universidade Sagrado Coração, Bauru, SP, Brasil.

3. Doutorado e Docência pela Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-UNESP). Botucatu, SP, Brasil

Apresentado em 27 de setembro de 2010

Aceito para publicação em 12 de agosto de 2011

Conflitos de interesse: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dr. Bruno Martinelli

R: Irmã Arminda, 10-50 – Jardim Brasil  
17011-160 Bauru, SP.

Fone: (14) 2107-7042 - (14) 9134-0994

E-mail: bnomartinelli@yahoo.com.br

Assim, justifica-se este estudo realizado por meio da apreciação de estudos científicos relevantes sobre as variáveis descritas, sem limite de ano de publicação, pesquisados por meio dos seguintes endereços eletrônicos: MedLine, Journal@Ovid e SciElo com as seguintes palavras-chave: obesidade, renina, hipertensão arterial e exercício aeróbio.

## INTER-RELAÇÃO ENTRE OBESIDADE, HIPERTENSÃO ARTERIAL E EIXO RENINA

É de comum constatação que o peso corporal tem associação direta com níveis pressóricos<sup>1-4</sup>. A obesidade é o principal fator contributivo para HA primária humana e aumenta o seu risco em até oito vezes<sup>5</sup>. Pelo menos 75% dessa condição estão relacionadas à obesidade<sup>6</sup>.

Como fator predisponente ou até mesmo agravante da presença de níveis pressóricos elevados e obesidade, o sedentarismo proporciona efeitos deletérios que contribuem para o início precoce e progressão de distúrbios vasculares e metabólicos<sup>7-11</sup>. Quanto ao risco cardiovascular, a inatividade física está associada a duas vezes mais doença coronariana quando comparada ao estilo de vida fisicamente ativo. Esta magnitude de risco é similar àquela associada à presença de HA<sup>12-13</sup>.

Do mesmo modo, o sedentarismo está relacionado com maior atividade da renina plasmática (ARP) de forma a acarretar aumento significativo da mortalidade e morbidade pelo aumento do peso corporal<sup>14-16</sup>, como também, ambos prognosticam o comprometimento cardiovascular<sup>17-19</sup>. Há a constatação de que componentes do SRAA produzidos pelos adipócitos possam assumir um papel autócrino, parácrino e/ou endócrino na fisiopatologia da obesidade e que podem ser uma via potencial pela qual a obesidade predispõe à HA<sup>20</sup>.

Licata e col.<sup>21</sup> observaram que a ARP é significativamente maior nos pacientes obesos independentemente de níveis pressóricos quando comparados aos magros normotensos, da mesma forma que esta é maior nos obesos portadores de HA que nos obesos normais. Por outro lado, a ARP é mais elevada em obesos mórbidos normotensos que nos portadores de HA de peso adequado<sup>22</sup>. Sendo assim, o tecido adiposo teria uma participação maior na ativação da renina plasmática. Além do mais, somente 16% dos portadores de HA primária apresentam níveis elevados de ARP, 57% apresentam níveis normais e 27% níveis baixos<sup>23</sup>. No entanto, vale enfatizar que Brunner, Sealey e Laragh<sup>24</sup>, ao estratificarem portadores de HA conforme a apresentação da ARP e excreção de sódio constataram complicações vasculares na situação de ARP elevada.

A ligação entre obesidade e ARP pode ser compreendida de diferentes maneiras<sup>14,17,25-29</sup>. Uma delas é representada pelo fato do SRAA ter papel facilitador na deposição de gordura corporal<sup>30</sup>. Outra maneira é que a ativação simpática influencia os níveis pressóricos, altera a excreção renal de sódio, a resistência insulínica e ativa o SRAA<sup>31,32</sup>. Essas circunstâncias seriam um dos possíveis elos de junção do SRAA, HA e obesidade<sup>33,34</sup>.

Entretanto, a elevação da pressão arterial (PA) pode, na verdade, preceder o ganho de peso em determinados grupos de portadores de HA<sup>35</sup>, como também, a alteração do SRAA pode ser um efeito da desregulação dos mecanismos pressóricos presentes na obesidade<sup>22</sup>.

A respeito disso, torna-se intrigante pensar que indivíduos obesos apresentam tipicamente retenção sódica e expansão de volume, e por isso, não se esperaria necessariamente que estes apresentassem níveis elevados de renina e aldosterona<sup>36</sup>. No entanto, estudos distintos mostram correlação positiva do índice de massa corpórea (IMC) com a con-

centração plasmática do angiotensinogênio, atividade plasmática da enzima conversora de angiotensina<sup>21,37-39</sup> e ARP<sup>14,21,37</sup>, caracterizando ativação inapropriada desse sistema.

Ainda, é conhecido que há uma forte tendência hereditária e genética na gênese da obesidade. Padrões de polimorfismo genético do sistema renina angiotensina aldosterona foram associados à maior obesidade e à propensão ao aumento do peso no decorrer dos anos<sup>40</sup>.

Em virtude desse contexto clínico de sedentarismo, obesidade e HA, as intervenções não farmacológicas são uma das indicações de tratamento.

## RESPOSTA DA PRESSÃO ARTERIAL E ATIVIDADE DE RENINA PLASMÁTICA PELAS INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS NA OBESIDADE

Inúmeros estudos apresentam diferentes intervenções não farmacológicas com resultados positivos no que tange a PA, medidas antropométricas e mediadores neuro-hormonais. Aqui serão destacados alguns desses estudos.

Em estudo realizado por Tuck e col.<sup>41</sup>, a redução do peso corporal na obesidade mórbida obtida com dieta hipocalórica sem realização de exercício físico foi ligada à redução de pelo menos 50% nos níveis de ARP. A redução de 10% a 30% do peso corporal ideal foi suficiente para redução da PA que parece depender parcialmente das reduções da ARP. Estes dados confirmam a relação entre obesidade e hiperatividade do SRAA.

Níveis da ARP obtidos imediatamente após ortostatismo e exercício isométrico foram reduzidos após oito semanas de restrição calórica. Reduções da ARP e da pressão arterial média (PAM) no obeso parecem resultar, em parte, da atividade reduzida do sistema nervoso simpático (SNS) e dos efeitos secundários da atividade adrenérgica na excreção renal de sódio e no eixo renina-angiotensina-aldosterona<sup>42</sup>.

Nos portadores de HA com obesidade, a combinação de exercício e dieta tem mostrado diminuir a pressão arterial sistólica (PAS) por 12,5 e pressão arterial diastólica (PAD) por 7,9 mmHg. Para os obesos, intervenção com exercício e perda de peso tem sido mais efetiva do que cada uma isolada<sup>43</sup>.

Essa combinação terapêutica durante 12 meses permitiu perda de peso e melhora da aptidão cardiorrespiratória. O exercício intenso resultou em 10% na perda de peso comparado com 8% para o exercício moderado. No grupo de 21 normotensos e obesos que apresentaram redução de 5% do peso ponderal após quatro meses de exercício e dieta em 47, a redução da ARP ( $\Delta$  -8,6 pg/mL; -40%) foi associada à redução de 6 mmHg na PAD. Esse resultado sugere que redução moderada de peso provoca mudanças favoráveis nos componentes do SRAA contribuindo para a diminuição dos níveis tensionais<sup>44</sup>.

Engeli e col.<sup>15</sup> compararam os níveis de renina circulante em mulheres menopausadas, magras e obesas, sendo que os valores basais foram mais elevados nestas últimas. Após 13 semanas de controle dietético e exercício físico, a redução de 5% do peso corporal foi associada à redução de 43% dos níveis de renina e diminuição de 7 mmHg da PAS.

Pode-se notar que o exercício físico e dieta são tratamentos não farmacológicos efetivos para o controle e redução da massa adiposa, níveis pressóricos e ARP. Essas associações se devem às inter-relações entre obesidade, HA e ARP nas quais o exercício pode exercer seus efeitos moduladores benéficos (Figura 1).

A alteração da situação de sedentarismo e do estilo de vida como um todo causa efeitos benéficos, seja pela prevenção primária ou secundária.

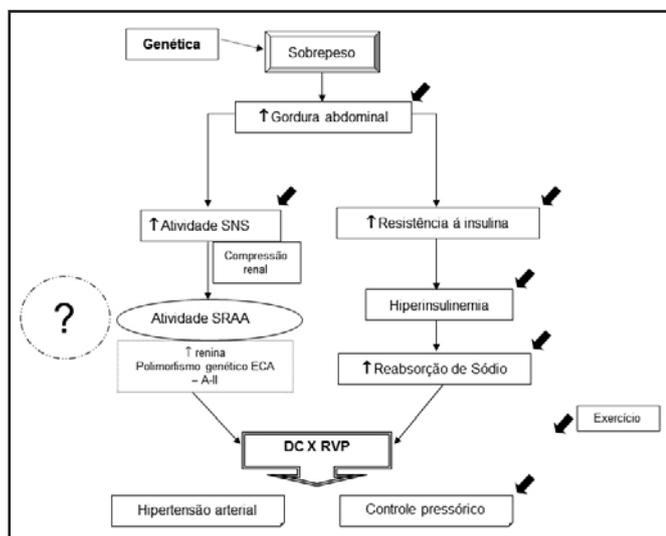


Figura 1 – Possíveis inter-relações entre obesidade, hipertensão arterial, sistema renina-angiotensina-aldosterona e exercício aeróbio.

SNS = sistema nervoso simpático; ECA = enzima conversora de angiotensina; SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona; A-II = angiotensina II; DC = débito cardíaco; RVP = resistência vascular periférica.

dária<sup>7,45</sup>. As modificações das variáveis cardiovasculares respondem diferentemente em virtude do tipo de protocolo de treinamento administrado e métodos de avaliação da pesquisa.

## INFLUÊNCIA DO EXERCÍCIO NA PRESSÃO ARTERIAL E ATIVIDADE DE RENINA PLASMÁTICA

### Efeito do treinamento físico na pressão arterial

O papel preventivo e curativo do exercício físico sobre fatores de risco para doenças cardiovasculares tem relação direta com a HA e obesidade<sup>32,46,47</sup>. A prevalência de HA está inversamente relacionada ao grau de aptidão física<sup>48</sup>. Pequenas reduções de PA podem propiciar significativa melhora no risco cardiovascular<sup>47</sup>, e o maior potencial na diminuição da mortalidade encontra-se no grupo de indivíduos sedentários que se torna moderadamente ativo<sup>7,49</sup>.

O exercício promove reduções de aproximadamente 1,8 até 11 mmHg na PA, independente do gênero e grau da HA<sup>7,44,46,48,50-53</sup>. Essa resposta é encontrada tanto em portadores de HA (resposta mais acentuada) como em indivíduos normais, sendo que o condicionamento físico pode até normalizar a PA de hipertensos. Por conseguinte, o exercício aeróbio reduz a PA em até 10 mmHg em aproximadamente 75% dos hipertensos<sup>54</sup>.

O efeito agudo do exercício dinâmico contribui para a diminuição pressórica nos portadores de HA e previne a remodelação vascular associada a HA<sup>47,55,56</sup>. A redução dos níveis pressóricos pode manter-se por até oito a 12 horas após uma sessão de exercício em indivíduos sedentários<sup>52,57,58</sup>.

Em portadores de HA primária o exercício de intensidade leve, em curto prazo, promoveu redução significativa da PA após uma semana de treinamento e continuou a reduzi-la (quase que linearmente) até quatro semanas<sup>59</sup>. No entanto, essa melhora também é observada a partir de seis semanas com treinamento três vezes na semana<sup>60</sup>.

Interessante notar que continua a existir redução da PA frente ao treinamento físico mesmo por longos períodos<sup>47,61-63</sup>. Assim, o efeito do

exercício sobre a PA é aditivo no decorrer de alguns meses ou até anos além do período de condicionamento físico. Ademais, o exercício contribui para a redução da PA em portadores de HA, tanto pelo efeito agudo como pelo efeito crônico da repetição periódica.

Dessa maneira, por mecanismos etiopatogênicos variados, o sedentarismo é fator de risco importante para HA. O exercício regular é de grande aplicabilidade para o controle pressórico, e os mecanismos de redução desses níveis pelo exercício relacionam-se a fatores hemodinâmicos, humorais e neurais. Entretanto, há considerável heterogeneidade na resposta pressórica ao treinamento e esta poderia ser mediada por diferenças genéticas e por diversos sistemas, dentre eles, o SRAA.

### Efeito agudo do exercício sobre a atividade da renina plasmática

Neste e no seguinte tópico, os estudos apresentados avaliaram a influência do exercício aeróbio sobre a ARP.

Imediatamente após a realização do exercício está bem definido que ocorre aumento da atividade da renina, como se pode observar nos estudos apresentados a seguir.

Estudos apontam para uma elevação da ARP de até 4,5 vezes os valores basais. Essa ascensão é de menor magnitude nos indivíduos bem condicionados e se correlaciona às alterações no hematócrito e peso corporal<sup>64</sup>. Em treinamento de cinco meses a 87% do consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$  máx.), em quatro indivíduos normais, a resposta aguda ao exercício promoveu aumento significativo na ARP ( $\eta/L/min$ ) de  $221 \pm 76\%$  e  $252 \pm 78\%$  tanto nas avaliações realizadas pré como pós-treinamento em comparação com os valores de repouso, respectivamente<sup>65</sup>. Em estudo que envolveu 12 mulheres atletas observou-se aumento da ARP de 0,95 para 2,66  $\eta g/mL/h$  e da angiotensina II (A-II) de 19,9 para 123,9 frente ao acréscimo dos níveis de esforço (30 watts/4 min)<sup>66</sup>. Ikeda e col. observaram que o exercício em diferentes intensidades (30%, 50%, 80% e 87%  $VO_2$  máx/10min.) realizado por sete homens jovens e ativos, a ARP foi maior quando comparada aos valores basais ( $1,4 \pm 0,3$  para  $8,9 \pm 0,9$   $\eta g/mL/h$ ) com elevação 4,6 vezes maior da concentração de renina ativa no estágio máximo do exercício (87%  $VO_2$  máx)<sup>67</sup>.

No experimento que envolveu seis homens saudáveis e ativos, a ARP elevou-se tanto sob efeito do inibidor da enzima conversora de angiotensina (de  $11,7 \pm 4,1$  para  $57,1 \pm 10,5$ ) como em uso de placebo (de  $4,5 \pm 1,9$  para  $21 \pm 4,5$ ) em decorrência de exercício aeróbio até a exaustão<sup>68</sup>.

Essa mesma ativação neuro-hormonal também ocorreu face ao efeito agudo do exercício em 23 indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) quando submetidos a esforço físico submáximo (85% frequência cardíaca máxima prevista). O aumento da ARP foi maior nesses pacientes, quando comparado ao grupo controle (controle:  $2,86 \pm 0,76$ ; insuficiência:  $8,27 \pm 2,16$   $\eta g/mL/h$ ;  $p = 0,07$ )<sup>69</sup>.

A elevação aguda da renina plasmática em humanos frente ao exercício físico pode ocorrer em diferentes circunstâncias clínicas, a saber: indivíduos normais, treinados e atletas, bem como em situações como ICC, com mediação de vários hormônios e aumento da atividade simpática. Entretanto, o comportamento da ARP pode se modificar quando esse exercício se prolonga por períodos maiores.

### Efeito crônico do exercício sobre a atividade de renina plasmática

Os efeitos crônicos (adaptações) do exercício devem-se à frequência e a sua regularidade, com modificações dos aspectos morfofuncionais que propiciam diferenciação física entre o indivíduo sedentário e ativo<sup>70</sup>. Na literatura, há divergências em relação ao efeito crônico do exercício físico sobre a ARP.

O treinamento de cinco meses em indivíduos sedentários normais reduziu a ARP em repouso e em resposta imediata ao exercício quando comparada aos valores basais<sup>65</sup>. Jennings e col.<sup>71</sup> avaliaram o efeito de diferentes níveis de atividade física em voluntários normais. Não houve diferenças significativas na ARP na posição supina durante as várias fases do exercício. A ARP em pé, no subgrupo que apresentou redução na taxa de liberação de norepinefrina, teve queda de 52% e 43% após exercício realizado na frequência de 3x/sem. e diariamente, respectivamente. Após exercício por 16 semanas, a redução notada na atividade simpática foi certamente suficiente para promover diminuição significativa do índice de resistência periférica total com provável efeito potencializador decorrente da ARP reduzida. Nesse estudo, o exercício associou-se a redução da PA, redução na resistência vascular periférica e aumento do débito cardíaco avaliado pelo método de Fick. Esse perfil hemodinâmico favorável pode ter sido mediado pela redução da atividade simpática e do SRAA.

Em cardiopatas, a ARP reduziu-se após o treinamento aeróbio (70%-90% trabalho máximo) por três meses. A angiotensina-I e angiotensina-II permaneceram com valores semelhantes. A diminuição da ARP poderia ser explicada pela redução do tônus simpático após o treinamento<sup>72</sup>.

Nelson e col. observaram que o treinamento físico (60%-70% trabalho máximo) em 13 portadores de HA primária previamente sedentários não reduziu a ARP. A redução da PA com o aumento da atividade física foi associada à redução da atividade do SNS sem alteração da ARP<sup>73</sup>.

Em outro estudo, o SRAA não se alterou após 10 semanas de treinamento nos portadores de HA. Com treinamento (limiar do lactato) por 20 semanas, um leve aumento na ARP foi notado nos respondedores (redução da PAM > 13 mmHg). Houve correlação negativa entre o valor inicial da ARP e a redução da PA correspondente de cada sujeito. Entretanto a redução da PA não pôde ser imputada à redução da ARP<sup>74</sup>.

Em estudo no qual foram empregados por 10 semanas dois tipos de intensidade de exercício (baixa: 50% VO<sub>2</sub>máx; alta: 75% VO<sub>2</sub>máx) em 30 portadores de HA, a ARP na primeira semana foi correlacionada positivamente com a porcentagem de mudança da PAS da primeira semana para 10ª semana no grupo de intensidade baixa ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ) e no grupo de intensidade alta ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,05$ ). Conforme andamento do programa de exercício, ARP retornou gradualmente a seus níveis basais, e a PA estava significativamente menor nas 6ª e 9ª semanas. O grupo de intensidade baixa exibiu reduções significativas na PAS (9 mmHg), PAM (6 mmHg) e PAD (6 mmHg), porém, as mudanças nas variáveis hemodinâmicas e humorais não foram significativas. No grupo de intensidade alta, a ARP foi brevemente estimulada após 4ª semana de exercício. Em ambos os grupos houve correlação negativa entre ARP e efeito depressor, isto pode ter se devido ao fato de o exercício ser efetivo na HA dependente de volume. A razão pela qual o efeito hipotensivo no grupo de intensidade alta foi menor que o do grupo de intensidade baixa pode ser atribuído à estimulação reflexa do SNS e SRAA e volume sistólico aumentado<sup>75</sup>.

Como já descrito, a ARP pode ser influenciada pelo volume sanguíneo, dessa forma, variações da ARP frente ao treinamento podem ser mediadas por modificações na volemia. Urata e col.<sup>76</sup> também em estudo com portadores de HA, não obtiveram redução da ARP após treinamento, bem como, variações deste hormônio não contribuíram apreciavelmente para a redução da PA observada. Entretanto, houve redução do volume sanguíneo e do volume plasmático o que pode ter explicado a redução da PA observada. Ainda, tendo em vista

que o volume reduziu-se, seria esperado aumento da ARP, fato esse que não ocorreu.

Dois tipos de treinamento diferenciados pelas intensidades baixa (60 min, 50% VO<sub>2</sub>máx, 3x/sem.) e moderada (45 a 60 minutos, 70%-85% VO<sub>2</sub>máx, 3x/sem) promoveram redução da PAD em 11 a 12 mmHg em ambos os grupos ( $p < 0,05$  vs. intensidade moderada); PAS diminuiu 20 mmHg no grupo de intensidade baixa. A ARP diminuiu nos dois grupos, inclusive o controle, durante o curso de nove meses de estudo (moderada: de  $2,0 \pm 1,3$  para  $1,1 \pm 0,9$ ; baixa:  $1,6 \pm 1,1$  para  $0,7 \pm 0,4$  ng/mL/h), ademais as diferenças entre os grupos não foram significativas. Neste estudo, os portadores de alto nível de renina plasmática ( $> 1,7$  ng/mL/h) tiveram uma tendência a diminuir seus níveis pressóricos um pouco menos. No grupo de intensidade moderada foi observada diminuição do peso corpóreo de  $79,3 \pm 10,8$  para  $76,8 \pm 9,5$  ( $p < 0,05$ ) sem alteração no percentual de gordura corporal. Os autores discutem a influência medicamentosa na resposta pressórica nos hipertensos medicados, pois neste estudo os hipertensos não medicados responderam favoravelmente ao exercício de intensidade baixa<sup>77</sup>.

Em contrapartida, pesquisa envolvendo somente mulheres japonesas portadoras de HA mostrou que o exercício por 10 semanas, 50% VO<sub>2</sub>máx, 3x/sem, reduziu PAD (6 mmHg) e PAM (7 mmHg) ( $p < 0,05$ ) e não alterou a ARP com variação de  $-0,37$  (ng/mL/h). Os autores constataram que não houve diminuição do volume sanguíneo e isso pode ser justificado pelo tempo de protocolo (10 semanas) ou ação de outras vias, pois com tempos maiores de treinamento, ocorreu sua redução<sup>78</sup>.

Com respostas semelhantes, Tashiro e col. ao estudarem o comportamento da ARP sob influência do treinamento em 10 japoneses portadores de HA não observaram alteração da ARP, nem mesmo nos níveis pressóricos<sup>79</sup>.

Dez semanas de exercício aeróbio de resistência (65%-80% trabalho máximo; 4x/sem.) reduziram significativamente os níveis pressóricos, ARP, catecolaminas e porcentual de gordura corporal em 28 adultos jovens portadores de HA leve não tratada. A média de redução da PA de  $11,4 \times 9,8$  mmHg foi acompanhada pelas diminuições na ARP de  $1,82$  ng/mL/h e diminuição da porcentagem de gordura corporal de 1,3%. As mudanças na PAS foram correlacionadas significativamente com mudança na ARP ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,005$ ). Mudanças na PA não foram correlacionadas com alterações observadas no peso, eletrólitos ou gordura corporal para os dados individuais. Os participantes com ARP elevada tenderam a apresentar mudanças mais amplas de PAS que estavam diretamente relacionadas com alterações na ARP<sup>80</sup>.

Em 17 japoneses, sedentários, portadores de HA não tratados, 12 semanas de exercício aeróbio, 5x/sem, 30 min, 52% VO<sub>2</sub>máx, reduziu-se a PAS de  $151,6 \pm 7$  para  $144,3 \pm 6,9$ , e PAD de  $96,2 \pm 4,7$  para  $92 \pm 5,2$  mmHg ( $p < 0,05$ ). A ARP (ng/L/s) não se alterou após o protocolo, com valor basal de  $0,29 \pm 0,12$  para  $0,24 \pm 0,18$  após protocolo<sup>81</sup>. Pesquisa com a mesma etnia, porém com casuística de 27 portadores de HA essencial, protocolo aeróbio composto de 30 min. de caminhada 52% VO<sub>2</sub>máx, 5-7x/sem, 12 semanas, o grupo ativo apresentou redução de PAS e PAD. O valor basal da ARP foi de  $0,27 \pm 0,11$  e de  $0,23 \pm 0,10$  após protocolo ( $p > 0,05$ ). Esse trabalho avaliou o comportamento da hiperemia reativa frente ao treinamento crônico e concluiu que a liberação de óxido nítrico participava do mecanismo antihipertensivo do treinamento<sup>82</sup>.

Ao analisar os estudos resumidos na Tabela 1, que apresenta uma

Tabela 1 – Principais características dos estudos selecionados envolvendo efeito crônico do exercício aeróbio e renina plasmática

| Autores               | Geysant 1981             | Vanhees 1984                 | Kiyonaga 1985 | Jennings 1986                            | Nelson e col. 1986                        | Urata e col. 1987    | Hagberg e col. 1989                        | Matsusaki e col. 1992                      | Koga e col. 1992        | Tashiro e col. 1993                        | Dubbert e col. 1986  | Higashi e col. 1999 (I) | Higashi e col. 1999 (II) |
|-----------------------|--------------------------|------------------------------|---------------|--|---|----------------------|--|--|-------------------------|--|----------------------|-------------------------|--------------------------|
| Gênero                | 4 ♂                      | 18 ♀♂                        | 5 ♂ 7 ♀       | 11 ♂ 1 ♀                                 | 13 ♀♂                                     | 20 ♀♂                | 33 ♀♂                                      | 25 ♀♂                                      | 10 ♀                    | 7 ♀ 3 ♂                                    | 28 ♂                 | 17 ♂                    | 20 ♀♂                    |
| Etnia                 | NI                       | NI                           | NI            | NI                                       | NI  | Asiática             | NI   | Asiática                                   | Asiática                | Asiática                                   | NI                   | Asiática                | Asiática                 |
| Idade                 | 26-43                    | X= 52,2                      | 34-56         | 19-27                                    | NI  | 32-60                | 64±3                                       | 40-64                                      | 49 ± 2                  | 33-57                                      | 21-54                | 47±10                   | 52±9                     |
| IMC                   | NI                       | NI                           | NI            | NI                                       | NI  | NI                   | NI   | NI   | NI                      | NI   | 27±3,4               | 24±1,8                  | 24±1,8                   |
| Peso                  | X= 69,3                  | X= 69,7                      | X= 66,7       | NI                                       | NI  | 62,4±3,5             | Baixa: 69±18<br>Mod.: 79±10                | Baixa: 57±21<br>Alta: 58±3,7               | 56±3,3                  | Baixa: 61±3,2<br>Alta: 61±2,9              | 88±5,9               | 64±13                   | 62±11                    |
| Altura                | X= 1,79                  | X= 1,70                      | X= 1,59       | NI                                       | NI  | 1,57±2,4             | NI   | Baixa: 1,5±1,5<br>Alta: 1,5±1,8            | 1,53±1,2                | NI   | NI                   | NI                      | NI                       |
| Sedentário            | NI                       | NI                           | NI            | Sim                                      | NI  | NI                   | NI   | NI   | Sim                     | NI   | Sim                  | Sim                     | NI                       |
| Condição física       | Saudável                 | ICO                          | HA            | Saudável                                 | HA  | HA                   | HA   | HA   | HA                      | HA   | HA                   | HA                      | HA                       |
| Dieta                 | NI                       | Sim                          | NI            | Sim                                      | NI  | NI                   | NI   | Não  | Não                     | NI   | Não                  | Não                     | Não                      |
| Período de Treino     | 20 sem.                  | 12 sem.                      | 10 a 20 sem.  | 4 sem.                                   | 4 sem.                                    | 10 sem.              | 37 sem.                                    | 10 sem.                                    | 10 sem.                 | 10 sem.                                    | 10 sem.              | 12 sem.                 | 12 sem.                  |
| Intensidade           | 87% VO <sub>2</sub> máx. | 70%-90% VO <sub>2</sub> máx. | Lactato sg    | 60%-70% trabalho máx.                    | 60%-70% trabalho máx.                     | Lactato sg           | Baixa: 53% Mod.: 73% (VO <sub>2</sub> máx) | Baixa: 50% Alta: 75% (VO <sub>2</sub> máx) | 50% VO <sub>2</sub> máx | Baixa: 50% Alta: 75% (VO <sub>2</sub> máx) | 65-80% trabalho máx. | 52% VO <sub>2</sub> máx | 52% VO <sub>2</sub> máx  |
| Duração (min.)        | 60                       | 75                           | 60            | 45                                       | 45  | 60                   | 50   | Baixa: 60 Alta: 30-40                      | 60                      | Baixa: 60 Alta: 30-40                      | 30                   | 30                      | 30                       |
| Período               | 4x/sem.                  | 3x/sem.                      | 3x/sem.       | 3x/7x/sem.                               | 3x/7x/sem.                                | 3x/sem.              | 3x/sem.                                    | 3x/sem.                                    | 3x/sem.                 | 3x/sem.                                    | 4x/sem.              | 5x/sem.                 | 5-7x sem.                |
| Posição coleta renina | Sentada                  | Deitada / Sentada            | Sentada       | Em pé                                    | Em pé                                     | Sentada              | Em pé                                      | Sentada                                    | NI                      | Sentada                                    | Sentada              | NI                      | NI                       |
| Medicação             | NI                       | Sim                          | Ausente       | Ausente                                  | Ausente                                   | Ausente              | Sim  | Ausente                                    | Ausente                 | Ausente                                    | Ausente              | NI                      | NI                       |
| Varição da renina     | -43,32* ng/l/min         | -0,31* ng/ml/h               | -0,20 ng/ml/h | 3X/sem: -1,18 7x/sem: -1,0 em pé ng/ml/h | 3X/sem: -0,44 7x/sem: -0,01 em pé ng/ml/h | 0,26 ng/ANGII/ml/min | Baixa: -0,9* Mod.: -0,9* ng/ml/h           | Baixa: -0,2 Alta: 0,21 ng/ml/h             | -0,37 ng/ml/h           | Baixa: -0,17 Alta: +0,29 ng/ml/h           | -1,82* ng/ml/h       | -0,05 ng/l/s            | -0,04 ng/l/s             |

NI = não identificado; ICO = insuficiência coronariana; HA = hipertensão arterial; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; VO<sub>2</sub> máx = consumo máximo de oxigênio; sg = sanguíneo; máx. = máximo; X = média; ♀ = feminino e ♂ = masculino; mod. = moderado; sem. = semanas; Δ = valor final subtraído pelo inicial, \* p<0,05.

sinopse das peculiaridades dos estudos que envolveram o efeito crônico do exercício sobre a ARP, pode-se observar que a maioria dos 13 estudos foi realizada com número reduzido de indivíduos, sete foram realizados com indivíduos de etnia asiática e que as análises dos resultados foram pareadas, logo, esses apontamentos poderiam justificar as respostas conflitantes dos estudos. Somente quatro estudos apresentaram alterações estatisticamente significativas da atividade de renina plasmática<sup>65,72,77,80</sup>. Em comparação das variáveis apresentadas nesses quatro estudos com os demais, nota-se que o período de treinamento foi maior, com variação do período entre 10 a 37 semanas; a duração de treinamento foi entre 30 e 75 minutos com um período de 3 a 4 vezes por semana e a intensidade do exercício foi de moderada a intensa (50% a 90%). Ainda, as condições que constituem a HA são multifatoriais e todos os estudos deveriam ter maior controle das variáveis. Desses quatro estudos, dois foram realizados com pacientes hipertensos e somente um artigo especificou o índice de massa corpórea o que poderia relacionar a influência do exercício aeróbico, renina plasmática e obesidade.

## CONCLUSÃO

Apesar de resultados conflitantes, a maioria dos estudos observou redução, muitas vezes não significativa, da ARP frente ao exercício por período prolongado em pessoas normais, com tendência à elevação desse hormônio quando realizados por portadores de HA. Há que arguir quais fatores poderiam contribuir para as divergências dos resultados observados entre os diferentes estudos. Assim, deveria comparar as variáveis do treinamento como: intensidade, duração, presença ou ausência de medicamentos anti-hipertensivos, ingestão de sódio, idade, etnia, gênero, grau de obesidade, presença de patologias cardíacas (HA, ICC, insuficiência coronariana), e finalmente, posicionamento no momento da coleta de renina. A maioria dos estudos não especifica claramente essas variáveis. Assim, a ARP altera-se conforme a característica do exercício, bem como, de acordo com a particularidade clínica vigente do indivíduo. Todavia, estudos que realizaram análises multivariadas ajustando seus resultados para os fatores de confusão não são disponíveis na literatura.

Fica claro que o estilo de vida ativo possibilita benefícios substanciais para o portador de HA e obesidade, mas não somente por reduzir os níveis pressóricos. Ele também contribui na melhora de fatores de risco que drasticamente aumentam as condições para desenvolver complicações cardiovasculares principalmente nos indivíduos com obesidade. Entretanto, nenhum dos estudos relatados teve, em suas casuísticas, especificamente indivíduos portadores de HA com obesidade.

A obesidade interage estreitamente com os mecanismos de regulação da pressão arterial e associa-se fortemente a níveis pressóricos elevados. Portadores de hipertensão obesos apresentam tipicamente uma maior ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, tendo em vista que este sistema hormonal está envolvido na gênese da obesidade, como também, o tecido adiposo é capaz de ativar este sistema. O sedentarismo favorece tanto a hipertensão como a obesidade. Por outro lado, o exercício físico influencia diretamente a ação do SRAA com respostas diferentes quanto ao seu efeito agudo e crônico, talvez pelas multiplicidades funcionais que este sistema apresenta. Contudo, a resposta hemodinâmica e humoral pode variar conforme a prescrição do exercício: tipo, frequência, duração e intensidade do mesmo. As influências do exercício físico sobre as

variáveis metabólicas em portadores de HA obesos estão bem estudadas, porém, uma análise específica do comportamento da atividade da renina plasmática frente ao exercício físico no indivíduo portador de hipertensão com obesidade nunca foi realizada até o presente momento. Assim, podem ser admissíveis novos estudos que avaliem, entre portadores de HA com obesidade, o efeito do treinamento físico sobre a atividade da renina plasmática.

## REFERÊNCIAS

1. Chiang BN, Perlman LV, Epstein FH. Overweight and hypertension. A review. *Circulation* 1969;39(3):403-21.
2. Reisin E, Abel R, Modan M, et al. Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. *N Engl J Med* 1978;298(1):1-6.
3. Elmer PJ, Grimm R Jr, Laing B, et al. Lifestyle intervention: results of the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Prev Med* 1995;24(4):378-88.
4. Appel LJ. Lifestyle modification as a means to prevent and treat high blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7 Suppl 2):S99-S102.
5. Bertolami MC. Hipertensão arterial e obesidade. *HiperAtivo* 1994;1(3):44-50.
6. Rocchini AP. Cardiovascular regulation in obesity-induced hypertension. *Hypertension* 1992;19(1 Suppl):156-60.
7. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. *Circulation* 1996;94(4):857-62.
8. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Euro J Cardio Prev Rehab* 2003;10(Suppl 1):S1-78.
9. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE--a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2004;164(1):31-9.
10. El-Sayed MS, El-Sayed Ali Z, Ahmadizad S. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. *Sports Med* 2004;34(3):181-200.
11. Oliveira Filho JA, Salles AF, Salvetti XM. Prevenção primária da doença coronária pela atividade física. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2005;15(2):121-9.
12. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, et al. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health* 1987;8:253-87.
13. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990;132(4):612-28.
14. 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(10 Pt 1):886-93.
15. Engeli S, Böhnke J, Gorzelnik K, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005;45(3):356-62.
16. Health implications of obesity. National Institutes of Health Consensus Development Conference. 11-13 February 1985. *Ann Intern Med* 1985;103(6 Pt 2):977-1077.
17. Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, et al. Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension. *Braz J Med Biol Res* 2000;33(6):605-18.
18. Davy K, Hall JE. Obesity and hypertension: two epidemics or one? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286(5):R803-13.
19. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, et al. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in pa-

- tients with hypertension. *N Engl J Med* 1991;324(16): 1098-104.
20. Goossens GH, Blaak EE, van Baak MA. Possible involvement of the adipose tissue rennin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders. *Obes Rev* 2003;4(1):43-55.
  21. Licata G, Volpe M, Scaglione R, et al. Salt-regulating hormones in young normotensive obese subjects. Effects of saline load. *Hypertension* 1994;23(1 Suppl):I20-4.
  22. Andronico G, Cottone S, Mangano MT, et al. Insulin, renin-aldosterone system and blood pressure in obese people. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(2):239-42.
  23. Brunner HR, Sealey JE, Laragh JH. Renin subgroups in essential hypertension. Further analysis of their pathophysiological and epidemiological characteristics. *Circ Res* 1973;32(Suppl 1):I-99-115.
  24. Brunner HR, Laragh JH, Baer L, et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med* 1972;286(9):441-9.
  25. Jones BH, Standridge MK, Moustaid N. Angiotensin II increases lipogenesis in 3T3-L1 and human adipose cells. *Endocrinology* 1997;138(4):1512-9.
  26. Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, et al. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002;106(20):2533-6.
  27. Strazzullo P, Iacone R, Iacoviello L, et al. Genetic variation in the renin-angiotensin system and abdominal adiposity in men: the Olivetti Prospective Heart Study. *Ann Int Med* 2003;138(1):17-23.
  28. Saint-Marc P, Kozak LP, Ailhaud G, et al. Angiotensin II as a trophic factor of white adipose tissue: stimulation of adipose cell formation. *Endocrinology* 2001;142(1):487-92.
  29. Engeli S, Sharma AM. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. *J Mol Med* 2001;79(1):21-9.
  30. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003;41(3 Pt 2):625-33.
  31. Cuche JL, Kuchel O, Barbeau A, et al. Relationship between the adrenergic nervous system and renin during adaptation to upright posture: a possible role for 3,4 dihydroxyphenethylamine (dopamine). *Clin Sci* 1972;43(4):481-91.
  32. Julius S, Valentini M, Palatini P. Overweight and hypertension: a 2-way street? *Hypertension* 2000;35(3):807-13.
  33. Kotsis V, Stabouli S, Papakatska S, et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res* 2010;33(5):386-93.
  34. Kloet AD, Krause EG, Woods SC. The renin angiotensin system and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2010;100(5):525-34.
  35. Strazzullo P, Galletti F. Impact of the renin-angiotensin system on lipid and carbohydrate metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13(3):325-32.
  36. Cooper R, McFarlane-Anderson N, Bennett FI, et al. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens* 1997;11(2):107-11.
  37. Umemura S, Nyui N, Tamura K, et al. Plasma angiotensinogen concentrations in obese patients. *Am J Hypertens* 1997;10(6):629-33.
  38. Cooper R, Forrester T, Ogunbiyi O, et al. Angiotensinogen levels and obesity in four black populations. ICSHIB Investigators. *J Hypertens* 1998;16(5):571-5.
  39. Williamson JW, Fadel PJ, Mitchell JH. New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. *Exp Physiol* 2006;91(1):51-8.
  40. Strazzullo P, Iacone R, Iacoviello L, et al. Genetic variation in the renin-angiotensin system and abdominal adiposity in men: The Olivetti Prospective Heart Study. *Ann Intern Med* 2003;138:17-23.
  41. Tuck ML, Sowers J, Dornfeld L, et al. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *N Engl J Med* 1981;304(16):930-3.
  42. Sowers JR, Nyby M, Stern N, et al. Blood pressure and hormone changes associated with weight reduction in the obese. *Hypertension* 1982;4(5):686-91.
  43. Jakicic JM, Marcus BH, Gallagher KI, et al. Effect of exercise duration and intensity on weight loss in overweight, sedentary women: a randomized trial. *JAMA* 2003;290(10):1323-30.
  44. Barbato KB, Martins Rde C, Rodrigues Mde L, et al. Effects of greater-than-5% weight reduction on hemodynamic, metabolic and neuroendocrine profiles of grade I obese subjects. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(1):12-21.
  45. Thompson PD. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(8):1319-21.
  46. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, et al. American College of Sports Medicine. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(3):533-53.
  47. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2006;1-48.
  48. Bacon SL, Sherwood A, Hinderliter A, et al. Effects of exercise, diet and weight loss on high blood pressure. *Sports Med* 2004;34(5):307-16.
  49. Hu G, Barengo NC, Tuomilehto J, et al. Relationship of physical activity and body mass index to the risk of hypertension: a prospective study in Finland. *Hypertension* 2004;43(1):25-30.
  50. Crespo CJ. Physical activity, and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26(10):1295-6.
  51. Kelley G, McClellan P. Antihypertensive effects of aerobic exercise. A brief meta-analytic review of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 1994;7(2):115-9.
  52. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med* 2000;30(3):193-206.
  53. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(6 Suppl):S484-94.
  54. Hagberg JM, Brown MD. Does exercise training play a role in the treatment of essential hypertension? *J Cardiovasc Risk* 1995;2(4):296-302.
  55. Abboud FM. The sympathetic system in hypertension. State-of-the-art review. *Hypertension* 1982;4(3 Pt 2):208-25.
  56. 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(4):R1037-43.
  57. Pescatello LS, Fargo AE, Leach CN Jr, et al. Short-term effect of dynamic exercise on arterial blood pressure. *Circulation* 1991;83(5):1557-61.
  58. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH 3rd. Blood pressure and hemodynamic responses after exercise in older hypertensives. *J Appl Physiol* 1987;63(1):270-6.
  59. Zhang B, Sakai T, Noda K, et al. Multivariate analysis of the prognostic determinants of the depressor response to exercise therapy in patients with essential hypertension. *Circ J* 2003;67(7):579-84.
  60. Sousa PN, Caromano FA, Santos GA. A hipertensão leve e exercício físico: o que o fisioterapeuta deve saber. *Rev Fisioter Univ São Paulo* 2001;8(1):8-11.
  61. Allen DH, Puddey IB, Morton AR, et al. A controlled study of the effects of aerobic exercise on antihypertensive drug requirements of essential hypertensive patients in the general practice setting. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991;18(5):279-82.
  62. Whelton SP, Chin A, Xin X, et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136(7):493-503.
  63. Ketelhut RG, Franz IW, Scholze J. Regular exercise as an effective

- tive approach in antihypertensive therapy. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(1):4-8.
64. 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(2):141-51.
  65. 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(1):21-30.
  66. 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;59(3):947-52.
  67. Ikeda M, Matsusaki M, Kinoshita A, et al. Active and inactive renin after exercise. *Eur J Appl Physiol* 1992;65(4):331-34.
  68. Miura S, Ideishi M, Sakai T, et al. Angiotensin II formation by an alternative pathway during exercise in humans. *J Hypertens* 1994;12(10):1177-81.
  69. Kinugawa T, Ogino K, Kitamura H, et al. Catecholamines, renin-angiotensin-aldosterone system, and atrial natriuretic peptide at rest and during submaximal exercise in patients with congestive heart failure. *Am J Med Sci* 1996;312(3):110-17.
  70. I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 1997;69(4):267-91.
  71. 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(1):30-40.
  72. Vanhees L, Fagard R, Lijnen P, et al. Influence of physical training of blood pressure, plasma rennin, angiotensin and catecholamines in patients with ischemic heart disease. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1984;53(3):219-24.
  73. Nelson L, Jennings GL, Esler MD, et al. Effect of changing levels of physical activity on blood-pressure and haemodynamics in essential hypertension. *Lancet* 1986;2(8505):473-6.
  74. Kiyonaga A, Arakawa K, Tanaka H, et al. Blood pressure and hormonal responses to aerobic exercise. *Hypertension*. 1985;7(1):125-31.
  75. Matsusaki M, Ikeda M, Tashiro E, et al. Influence of workload on the antihypertensive effect of exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992;19(7):471-9.
  76. Urata H, Tanabe Y, Kiyonaga A, et al. Antihypertensive and volume-depleting effects of mild exercise on essential hypertension. *Hypertension* 1987;9(3):245-52.
  77. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH 3rd, et al. Effect of exercise training in 60- to 69-year-old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol* 1989;64(5):348-53.
  78. Koga M, Ideishi M, Matsusaki M, et al. Mild exercise decreases plasma endogenous digitalislike substance in hypertensive individuals. *Hypertension* 1992;19(Suppl 2):231-6.
  79. Tashiro E, Miura S, Koga M, et al. Crossover comparison between the depressor effects of low and high work-rate exercise in mild hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993;20(11):689-96.
  80. Dubbert PM, Martin JE, Cushman WC, et al. Endurance exercise in mild hypertension: effects on the blood pressure and associated metabolic and quality of life variables. *J Hum Hypertens* 1994;8(4):265-72.
  81. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 1999;100(11):1194-202.
  82. Higashi Y, Sasaki S, Sasaki N, et al. Daily aerobic improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999;33(2):591-7.