
O papel do exercício físico no sistema renina-angiotensina: Uma breve revisão

The role of exercise training in the renin-angiotensin system: A brief review

Autores: SANTOS, A.B¹; DIETRICH, S.H.C²; FERREIRA, J.S³; SANTANA, H.A.P⁴; ALMEIDA, J.A⁵

Instituições/Formação dos autores: 1 Educação Física Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS; 2 Professora do Curso de Educação Física UFMS; 3 Professor do curso de Educação Física UFMS; 4 Professor do Curso de Educação Física UFMS; 5 Professor do curso de Educação Física UFMS.

Resumo: A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma das principais causas de morte no Brasil e no Mundo. Embora tenha origem multifatorial, grande parte desta patologia é decorrente a causas não conhecidas. Contudo, entende-se que hábitos alimentares inadequados, elevado consumo de sódio, tabagismo, alcoolismo, obesidade, sedentarismo, entre outros fatores estão relacionados ao surgimento deste mal. Sabendo que aproximadamente 30% da população brasileira esteja hipertensa, medidas devem ser tomadas a fim de prevenir/tratar a HAS. Dentre tais, destaca-se o tratamento farmacológico, principalmente as drogas que modulam o sistema renina-angiotensina (SRA), que atuam inibindo ou bloqueando alguns componentes deste sistema a fim de reduzir os níveis pressóricos. Interessantemente, como ferramenta não farmacológica, o exercício físico (EF) atua tanto na prevenção quanto no tratamento da HAS. Além disso, o EF pode modular positivamente o SRA a fim de produzir efeitos cardioprotetores em indivíduos hipertensos. Desta forma, o principal objetivo desta breve revisão foi demonstrar o potencial efeito protetor do EF como modulador do SRA produzindo uma redução pressórica sem a presença do tratamento farmacológico. Embora, grande parte dos estudos sejam conduzidos em modelos animais, torna-se necessário mais estudos nesta temática a fim de elucidar maiores mecanismos protetores advindos da prática regular do EF.

Palavras-Chave: Exercício físico, Sistema renina-Angiotensina, Hipertensão arterial, Tratamento. Prevenção.

Abstract: The arterial hypertension (AH) has been a major cause of death in Brazil and in the world. Although multifactorial origin, this disease still has unknown causes. It is understood that inappropriate food habits, high sodium intake, smoking, alcoholism, sedentary lifestyle, among other factors are

Citação: SANTOS, A.B et al. O papel do exercício físico no sistema renina-angiotensina: Uma breve revisão.

Educação Física em Revista, 2015, vol. 9, nº 3, p. 28-38.

Contato do autor: arthur.bs@outlook.com

Copyright: © 2017

strongly related to the appearance of this disease. Knowing that approximately 30% of the population is hypertensive, some measures should be taken to prevent/treat hypertension. Among such measures, the pharmacological treatment is based on drugs that modulate the renin-angiotensin system (RAS), which in turn act by inhibiting or blocking some components of RAS in order to reduce blood pressure levels. Interestingly, as a non-pharmacological tool, the exercise training (ET) operates both the prevention and the treatment of AH. Moreover, the ET can positively modulate the RAS to produce cardioprotective effects in hypertensive subjects. Thus, the main objective of this brief review was to demonstrate the potential protective effect of ET as a modulator of the RAS, producing a blood pressure reduction without the presence of pharmacological agents. Although most studies are conducted in animal models, it is necessary more studies on this topic in order to elucidate the cardioprotective mechanisms arising largest regular practice of ET.

Keywords: Exercise training. Renin-angiotensin system. Arterial hypertension. Treatment. Prevention.

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) pode ter origem multifatorial e tem sido considerada como um dos principais fatores de riscos para outras doenças cardiovasculares (SLIWA; STEWART; GERSH, 2011). Caracterizada por um aumento crônico na pressão arterial (PA), esta condição pode sobrecarregar o coração, desencadeando disfunção cardíaca, devido um quadro de hipertrofia concêntrica, principalmente no ventrículo esquerdo. A presença da HAS aumenta as chances de infarto agudo do miocárdio, acidentes vasculares encefálicos, disfunções endoteliais, entre outras (OPARIL; ZAMAN; CALHOUN, 2003).

Embora cerca de 90-95% da incidência da HAS seja proveniente de causas não conhecidas, entende-se que outras condições estão intimamente relacionadas com o surgimento da HAS, como por exemplo o estilo de vida estressante, no qual pode gerar um aumento na atividade do sistema nervoso simpático. Adicionalmente, o alto consumo de sódio, dietas ricas em gorduras, obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e o sedentarismo também são fortemente relacionados com a HAS (SLIWA; STEWART; GERSH, 2011; OPARIL; ZAMAN; CALHOUN, 2003).

De acordo com a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2010), o aumento na incidência de mortes por DCV tem sido observado nos últimos anos, sendo responsáveis por cerca de 30% dos casos de óbito em todo o mundo. No Brasil, a principal causa de morte está intimamente relacionada com as DCV. Por outro lado, o tratamento da HAS pode ser realizado por diferentes maneiras, no que

diz respeito ao campo farmacológico, o objetivo é a redução das taxas de morbidade e mortalidade. A utilização de fármacos anti-hipertensivos minimiza as chances de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais. Logo, para Tipnis e Hooper (2000) um dos principais alvos da indústria farmacêutica no campo da HAS é o sistema renina-angiotensina (SRA), sendo este, responsável por diversos medicamentos existentes no mercado.

Por outro lado, o tratamento não-medicamentoso deve ser levado em consideração por diversos aspectos, como o controle do peso corporal, mudança de hábitos alimentares, redução no consumo de álcool e tabagismo bem como o aumento nos níveis de atividade física. Conforme a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, a prática regular do exercício físico (EF) é indicada para prevenir e tratar a HAS. Adicionalmente, têm sido demonstrado que o EF pode modular o SRA, provocando reduções significativas nos níveis pressóricos (SILVA et al., 2011).

Desta forma, o objetivo desta revisão foi verificar os efeitos do EF e da HAS na modulação do SRA. Assim, a presente revisão narrativa pretende revisar os principais estudos envolvendo a relação entre hipertensão arterial, exercício físico e sistema renina-angiotensina disponíveis na base de dados *Medline* na língua inglesa ou portuguesa de 1980 até 2016.

Hipertensão Arterial Sistêmica

A HAS apresenta um elevado fator de risco para as DCV em todo o mundo. Trata-se de um problema crescente, pois com o aumento da expectativa de vida das populações e o acúmulo de outras condições patológicas favorecem seu surgimento (WHO, 2013). É considerada como uma das principais patologias responsáveis pelo desenvolvimento de doenças cerebrovasculares, isquemias cardíacas e insuficiência renal. Quando realizado alguma forma de tratamento, pode-se reduzir cerca de 40% de chances de risco de acidentes vasculares encefálicos e cerca de 15% de redução no risco de infarto agudo do miocárdio (LEWINGTON et al., 2002).

Conforme as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2010), a HAS possui elevados índices de prevalência contrastando com baixas taxas de controle, entende-se que é um dos principais problemas de saúde pública no Brasil e no mundo. Tratando-se de uma doença silenciosa, muitos indivíduos ainda desconhecem os efeitos da HAS, adquirindo por conseguinte, esta patologia. Por outro lado, aqueles conscientes de sua condição de hipertensão por muitas vezes não tratam a doença de maneira adequada.

O principal mecanismo de controle da PA deve-se a uma relação direta entre o débito cardíaco (DC) e a resistência vascular periférica (RVP), no qual indivíduos hipertensos podem apresentar uma RVP elevada. Uma das principais características da HAS consiste em ocasionar um quadro de

hipertrofia patológica (concêntrica) no miocárdio em resposta ao aumento da RVP, que por sua vez produz uma sobrecarga hemodinâmica devido ao aumento na espessura do ventrículo (INTENGAN ; SCHIFFRIN, 2000) .

De acordo com Organização Mundial da Saúde (OMS) (2006), os elevados níveis de PA são associados com aumento nas taxas de mortalidade pelas DCV. No Brasil, mais de 30% da população encontra-se hipertensa (PA > 140 / 90 mmHg). A idade é um importante fator de risco para a HAS, pois acima dos 70 anos de idade, cerca de 70% dos indivíduos se encontram hipertensos. Cabe ainda ressaltar que a HAS tem sido responsável por ~45% dos ataques cardíacos e ~51% dos acidentes vasculares encefálicos. Além disso, um importante estudo de Lewington et al., (2002), demonstrou que um aumento de 20 mmHg na PA sistólica pode elevar em até duas vezes o risco de morte por infarto ou doença isquêmica em hipertensos quando comparados com indivíduos não hipertensos. Outros fatores de risco devem ser levados em consideração como o sexo, etnia, genética, obesidade, alcoolismo, ingestão excessiva de sódio e o sedentarismo.

De toda maneira, o tratamento farmacológico deve ser recomendado em casos de risco cardiovascular elevado, no qual normalmente é bem sucedido em prevenir a progressão da doença. Contudo, ainda não se tem relatos de tratamentos medicamentosos para valores de PA limítrofe sem evidências de DCV. Não menos importante, estratégias não medicamentosas são fortemente recomendadas tanto na prevenção quanto no tratamento da HAS, principalmente quando aplicada nos indivíduos limítrofes que não recebem o apoio farmacológico. Desta forma, a mudança de hábitos podem auxiliar na redução da PA e até mesmo diminuir a mortalidade cardiovascular (PALATINI, 2012). Sendo assim, destaca-se o papel do exercício físico como excelente aliado para atuar contra a HAS, apresentando excelentes resultados no que diz respeito à manutenção dos níveis de saúde. Além dos benefícios relatados na literatura, como a redução de peso corporal, destacam-se outros efeitos cardioprotetores, como controle do índice glicêmico, melhora no perfil lipídico, aumento na potência aeróbia, declínio nos valores pressóricos, entre outros (TIPNIS; HOOPER, 2000). Conforme Donald (2002), o exercício físico apresenta um importante papel vasodilatador, principalmente quando do término de uma sessão aguda, fenômeno conhecido como hipotensão pós-exercício (HPE). Vários são os mecanismos que podem explicar a redução dos valores pressóricos, como a liberação de óxido nítrico (NO) entre outras substâncias vasodilatadoras. Entretanto, diversos estudos têm mostrado o papel do exercício em modular o SRA, produzindo respostas cardioprotetoras (PETRIZ et al., 2013)

Sistema Renina-Angiotensina

O SRA tem sido alvo de inúmeras investigações científicas sobre o papel de seus componentes e sua interação com outros reguladores fisiológicos. Desta forma, destaca-se a angiotensina II (AngII), trata-se de um dos principais peptídeos do SRA e é formada por uma cascata, iniciada com a clivagem do angiotensinogênio pela renina, no qual resulta a angiotensina I (AngI) que por sua vez pode ser convertida em AngII pela enzima conversora de angiotensina (ECA) (PAUL; POYAN; KREUTZ, 2006).

Conforme os estudos de Allen; Zhuo; Mendelsohn (2000) e Touyz et al., (1999), a presença da AngII no organismo é importante para a manutenção dos níveis pressóricos, equilíbrio hidroeletrolítico e também homeostase cardiovascular, com a participação de seus receptores específicos: AT1 e AT2. A respeito destes receptores, é sabido que o AT1 tem apresentado muita expressão em algumas DCV (ex. hipertrofia ventricular esquerda). Em outra perspectiva, o AT2 tem apresentado uma expressão elevada em recuperação de infartos e outras lesões. Ainda mais, a ação deste receptor está associada com o processo de angiogênese (ARDAILOW, 1999; UNGER, 2002).

Além destes componentes mencionados, sabe-se que os fragmentos de angiotensinas possuem atividades importantes na homeostase. Logo, destaca-se a angiotensina 1-7 (Ang1-7), que faz parte da família das angiotensinas (SANTOS; SIMÕES, 2003). Para Faria-Silva; Duarte (2005), ações deste peptídeo demonstram ações que promovem um antagonismo às ações de AngII, principalmente no aparelho cardiovascular. Contudo, a formação da Ang1-7 pode ser atribuída a outra enzima, a ECA2, uma enzima que apresenta aproximadamente 42% de homologia com a ECA. Esta enzima diferencia-se por sua bioatividade não sofrer alterações quando confrontadas com os clássicos inibidores de ECA (GEMBARDT E STERNER-KOCK, 2005). No que diz respeito ao sistema cardiovascular, a ECA2 cliva a AngI em um peptídeo inativo (Ang1-9) que por sua vez é convertido em Ang1-7. Interessantemente, a ECA2 pode converter a AngII em Ang1-7 (DONOGHUE et al., 2000) A figura 1 demonstra a esquematização resumida deste sistema.

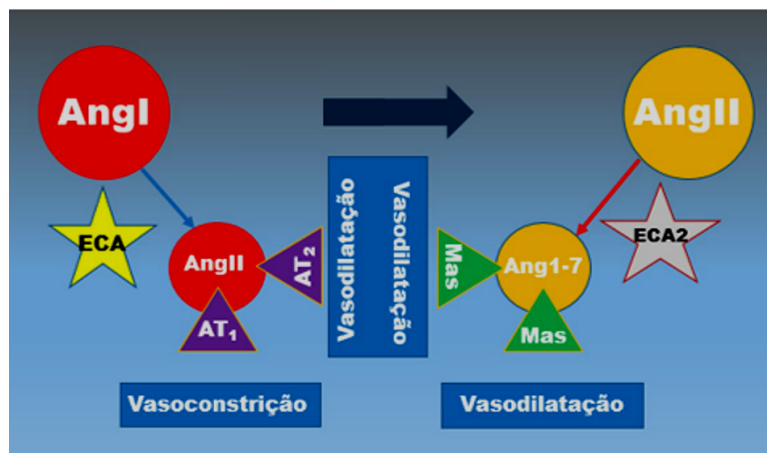


Figura 1. Esquematização resumida do SRA. Legendas: AngI: Angiotensina I; ECA; Enzima Conversora de Angiotensina; AngII: Angiotensina II; AT1: Receptor 1 de AngII; AT2: Receptor 2 de AngII; ECA2: Enzima Conversora de Angiotensina 2; Ang1-7: Angiotensina 1-7; Mas: Receptor da Ang1-7.

Interação entre exercício físico e SRA

É inegável o benéfico papel que o exercício físico (EF) exerce na promoção da saúde, sendo este fortemente indicado como um potencial agente tanto na prevenção quanto no tratamento de algumas doenças crônico-degenerativas. Independentemente de sua natureza (ex. aeróbio e/ou resistido), intensidade e duração, sabe-se que o EF pode promover melhorias na funcionalidade e remodelamento cardíaco (BARAUNA; ROSA; OLIVEIRA, 2007; EVANGELISTA; BRUM; KRIEGER, 2003) Devido os seus importantes benefícios cardioprotetores, o campo da fisiologia do exercício clínico tem recebido notável atenção, principalmente em relação a HAS.

De acordo com Halliwill (2001), a hipotensão pós-exercício (HPE) é definida como uma redução pressórica após uma sessão aguda de EF em relação aos valores de repouso antecedentes ao esforço. Diversas pesquisas nesta área são realizadas no sentido de auxiliar a escolha de uma intensidade segura e eficaz de EF, principalmente para indivíduos hipertensos, sendo a população que mais se beneficia deste fenômeno. Em relação a redução pressórica via EF, tanto intensidades baixas quanto intensidades mais elevadas são eficazes em promover a redução da PA. Contudo, aparentemente maiores intensidades de exercício podem promover uma maior magnitude e duração da HPE (JONES et al., 2007). Desta forma, a redução pressórica ocorre por mecanismos coordenados por agentes vasoativos presentes no endotélio vascular, que reduzem a RVP logo após a prática do EF (MAIORANA et al., 2003)

Conforme estudos de Hirai et al., (2012), a vasodilatação ocorrida após o EF tem sido relacionada com a liberação de NO. Entende-se que a prática do esforço físico promove o aumento na expressão e ativa a óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) que por conseguinte aumenta a

biodisponibilidade de NO. Um ponto de grande importância na vasodilatação, deve-se a prática crônica do EF, no qual é capaz de provocar um aumento no diâmetro dos vasos. Porém, neste quesito a intensidade do EF deve ser levada em consideração, pois intensidades mais elevadas elevam as concentrações plasmáticas de nitrito/nitrato, aumentando assim a função endotelial (LEVINE; PUNIHOLE; LEVINE, 2012). Interessantemente, um estudo de Silva et al., (2011), mostrou que a natação em moderada intensidade aumentou os efeitos vasodilatadores em ratos hipertensos, mostrando ainda um aumento na expressão de Ang1-7, que é acionada também pela produção de eNOS e síntese de NO.

Embora vários mecanismos possam ser responsáveis pelo processo de vasodilatação, o SRA é provavelmente um dos mais estudados ao longo dos anos. Possuindo diversos componentes que regulam a PA, sabe-se que o eixo ECA/AngII/AT1 tem sido fortemente associado com disfunções cardiovasculares e distúrbios metabólicos. Por outro lado, quando ativado via EF, a ação do AT2 estimula a vasodilatação devido ao aumento da biodisponibilidade de NO no endotélio e concomitantemente um aumento na expressão de Ang1-7 no tecido cardíaco de ratos hipertensos (COSTA et al., 2010; IWAI; HORIUCHI, 2009)

Curiosamente, a prática regular do EF promove uma relação peculiar com o SRA, no qual o processo de redução pressórica é estimulado pelo eixo ECA2/Ang1-7/Mas e inibido pelo eixo ECA/AngII/AT1. Sendo o SRA um dos principais sistemas regulatórios de PA, destaca-se a ECA como uma enzima regulatória chave. Desta forma, diversos medicamentos têm sido desenvolvidos com o propósito de inibir a ação dessa enzima com o intuito de reduzir a PA (FERREIRA et al., 2012). Além disso, foi descoberto há algumas décadas o polimorfismo de inserção/deleção do gene da ECA, conhecido por ter a presença (Inserção I) ou ausência (deleção D) de 287pb no íntron 16. Desta forma, indivíduos carreadores do genótipo DD apresentam maiores concentrações de ECA quando comparado com indivíduos do genótipo II, que apresentam redução na atividade de ECA sérica (SLIWA; STEWART; GERSH, 2011). Em relação a HAS, indivíduos carreadores do genótipo DD apresentam maior prevalência de hipertensão quando comparado com indivíduos II (DEFOOR et al., 2006).

Em um recente estudo de Santana et al., (2011), foi verificado mulheres idosas carreadoras do genótipo DD apresentaram respostas inferiores para HPE quando comparado à idosas que possuíam apenas o alelo I (II + ID). Além disso, este estudo apresentou maior liberação de NO após a sessão de exercício físico para o grupo de mulheres com presença de alelo I quando comparado ao grupo DD. Desta forma, fica claro que a presença do genótipo DD associada à uma maior atividade de ECA pode produzir mais AngII e bloquear a ação vasoativa (GAVRAS, 1992).

Levando em consideração os potenciais benefícios do exercício em doenças como a HAS, Pereira et al., (2009), demonstraram uma interessante redução nos níveis de AngII após o treinamento físico. Ainda neste sentido, Lee et al., (2009), relataram um aumento na biodisponibilidade da eNOS bem como uma redução dos níveis de AngII. De outra forma, o EF além de reduzir os níveis de AngII, também é capaz de aumentar a expressão de Ang1-7 bem como de ECA2, que possuem efeitos cardioprotetores. Neste sentido, a Ang1-7 parece possuir capacidade estimular a produção de NO devido um aumento na atividade de eNOS. Desta maneira, este peptídeo tem sido considerado um novo agente terapêutico para DCV (FILHO et al., 2008). Sabendo que a indústria farmacêutica utiliza o SRA como importante alvo na produção de fármacos anti-hipertensivos, o EF se mostra como uma interessante ferramenta não-farmacológica, devido sua capacidade de modular o SRA. A prática do EF pode reduzir os níveis de AngII e também de ECA. Por outro lado, o EF eleva a expressão de ECA2, Ang-17 e eNOS. Sendo assim, o EF possui um interessante e importante efeito cardioprotetor e é extremamente recomendado na prevenção/tratamento de DCV, principalmente a HAS (PETRIZ et al., 2013).

O estudo de Zamo et al., (2011), investigou os efeitos da natação em ratos hipertensos. Neste estudo foi verificado que o protocolo de treinamento adotado foi capaz em reduzir os níveis pressóricos dos animais exercitados. Além disso, a natação foi capaz em reduzir a atividade do SRA, diminuindo a atividade da ECA e AngII circulante, o qual pode explicar a redução da PA relatada. Em outro importante estudo, Agarwal et al., (2011), investigaram os efeitos do exercício aeróbio em esteira no cérebro de ratos hipertensos, além da redução da PA, estes autores demonstraram que o exercício crônico (16 semanas – Intensidade moderada) preveniu o aumento de citocinas inflamatórias (TNF- α e IL1 β), diminuiu a atividade de ECA e a expressão do receptor AT1 no cérebro dos animais hipertensos exercitados. Além disso, houve um aumento drástico na citocina de caráter anti-inflamatório IL-10, na expressão de ECA2 bem como na expressão do receptor Mas. O exercício ainda foi eficaz na redução dos níveis plasmáticos de AngII, redução na atividade neuronal e diminuição no estresse oxidativo.

Portanto, fica evidente o importante papel que o exercício físico exerce na modulação do SRA, promovendo benefícios ao sistema cardiovascular, principalmente na redução da PA. A ativação do eixo ECA2/Ang1-7/Mas e a diminuição nos componentes do eixo ECA/AngII/AT1 além de provocar a redução da PA, devido a estimulação de substâncias vasodilatadoras, promove a redução do perfil inflamatório presente principalmente no processo hipertensivo, proporcionando um interessante papel cardioprotetor. Embora esteja claro que o exercício aeróbio atue como uma ferramenta não farmacológica na prevenção/tratamento da HAS, os exercícios de força também são

importantes no processo de redução pressórica (MOTA et al., 2013), contudo ainda são escassos os estudos que demonstrem a modulação do SRA nesta modalidade de exercício.

Perspectivas Futuras

Apesar das evidências que o exercício possui papel fundamental na biomáquina, apresentando uma ferramenta tanto de prevenção quanto de tratamento de condições patológicas como a hipertensão arterial, um caminho longo na pesquisa ainda precisa ser percorrido para que o entendimento de como outras modalidades de exercício, carga ideal, intensidades e entre outras particularidades do treinamento sejam elucidadas. Desta forma, o exercício físico passa a figurar como um importante ator no processo não medicamentoso. Por outro lado, pesquisas envolvendo o exercício resistido ainda são escassas no que diz respeito ao processo de modulação do SRA, as quais podem responder sobre cargas ideais de treinamento para a população hipertensa.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses

Referências

- AGARWAL, Deepmala et al. Chronic exercise modulates RAS components and improves balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR. *Basic Res Cardiol*, v. 106(6), p.1069-85, 2011.
- ALLEN, Andrew M.; ZHUO, Jialong; MENDELSON, Fredrick A.O.. Localization and function of angiotensin AT1 receptors. *Am J Hypertens*, v. 13, p. 31-38, 2000.
- ARDAILLOW R. Angiotensin II receptors. *J Am Soc Nephrol*, v. 10, p. S30-39, 1999.
- BARAUNA, Valerio Garrone et al. Effects of resistance training on ventricular function and hypertrophy in a rat model. *Clin Med Res*, v. 6, n. 2, p. 114-20, 2007.
- BLAIR, Steven N.; CHENG, Yiling; HOLDER J.Scott. Is physical activity or physical fitness more importante in defining health benefits? *Med Sci Sports Exerc*, v. 33, p. 379-99, 2001.
- COSTA, Maria A. et al. Angiotensin-(1-7) upregulates cardiac nitric oxide synthase in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 299, n. 4, p. 1205-11, 2010.
- DEFOOR, J et al.. The CAREGENE study: ACE gene I/D polymorphism and effect of physical training on aerobic power in coronary artery disease. *Heart*, 2006. 92(4): p. 527-8.
- DONOGHUE, Mary et al. *A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9*. *Circ Res*, 2000. 87(5): p. E1-9.
- EVANGELISTA, F.S.; BRUM, P.C.; KRIEGER, J.E. Duration-controlled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. *Braz J Med Biol Res*, v. 36, n. 12, p. 1751-9, 2003.
- FARIA-SILVA, Rafael; DUARTE, Fernanda V. Short-term angiotensin(1-7) receptor MAS stimulation improves endothelial

function in normotensive rats. *Hypertension*, v. 46, n. 4, p. 948-52, 2005.

FERREIRA, Anderson J. et al. New cardiovascular and pulmonary therapeutic strategies based on the angiotensin-converting enzyme2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis. *Int J Hypertens*, v. 2012, p. 147825, 2012.

FILHO, Ari Gomes et al. Selective increase of angiotensin(1-7) and its receptor in hearts of spontaneously hypertensive rats subjected to physical training. *Exp Physiol*, 2008. 93(5): p. 589-98.

GAVRAS, Irene. Bradykinin-mediated effects of ACE inhibition. *Kidney Int*, 1992. 42(4): p. 1020-9.

GEMBARDT, Florian et al. Organ-specific distribution of ACE2 mRNA and correlating peptidase activity in rodents. *Peptides*, v. 26, n. 7, p. 1270-1277, 2005

HALLIWILL, John R. Mechanisms and clinical implications of post exercise hypotension in humans. *Exerc Sports Sci Rev*, v. 29 n. 2, p. 65-70, 2001

HIRAI, Daniel M. et al. Exercise training and muscle microvascular oxygenation: functional role of nitric oxide. *J Appl Physiol*, 2012. 113(4): p. 557-65.

INTENGAN, Hope D.; SCHIFFRIN, Ernesto L. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: Role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants. *Hypertension*, v. 36, p. 312-318, 2000.

IWAI, Masaru.; HORIUCHI, Masatsugu. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT1 receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis. *Hypertens Res*, 2009. 32(7):p. 533-6.

JONES, Helen et al. Is the magnitude of acute post-exercise hypotension mediated by exercise intensity or total work done? *Eur J Appl Physiol*, v. 102, n. 1, p. 33-40, 2007.

LEE, Jin et al. Regular exercise produced cardioprotective effects on rat's heart with hypertension induced by L-NAME administration. *Clin Exp Hypertens*, 2009. 31(4): p. 364-75.

LEVINE, A.B.; PUNIHAOLE D.; LEVINE, T.B. Characterization of the role of nitric oxide and its clinical applications. *Cardiology*, v. 122, n. 1, p. 55-68, 2012

LEWINGTON, Sarah et al. 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*, v. 360, n. 9349, p. 1903-1913, 2002.

MACDONALD, JR. Potential causes mechanisms and implications of post exercise hypotension. *J Hum Hypertens*, v. 16, n. 4, p. 225-36, 2002

MAIORANA, Andrew et al. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med*, 2003. 33(14): p. 1013-35.

MOTA, Marcelo Rabelo 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, v.12, p581-7.

OPARIL, Suzanne; ZAMAN, M. Amin; CALHOUN, David A. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med*, v. 139, p. 761-776, 2003.

PALATINI, P. Cardiovascular effects of exercise in young hypertensives. *Int J Sports Med*, v. 33, n. 9, p. 683-90, 2012.

PAUL, Martin; POYAN MEHR, Ali; KREUTZ, Reinhold. Physiology of local reninangiotensin systems. *Physiol Rev*, 2006. 86(3): p. 747-803.

PEREIRA, M. G. 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(6): p. 843-50.

PETRIZ, Bernardo de Assis et al. Pharmacological potential of exercise and RAS vasoactive peptides for prevention of diseases. *Current Protein and Peptide Science*, v. 14, n. 6, p. 459-471, 2013.

Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol, v.95, p. 1-51, 2010.

RIGAT, Brigitte et al. 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(4): p. 1343-6.

SANTANA, Hugo A. 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: p. 71.

SANTOS, Robson A.S; SIMOES, Ana C. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. Proc Natl Acad Sci USA, v. 100, n. 14, p. 8258-8263, 2003.

SILVA, Denise M. et al. Swimming training improves the vasodilator effect of angiotensin-(1-7) in the aorta of spontaneously hypertensive rat. J Appl Physiol, v. 111, n. 5, p. 1272-7, 2011.

SLIWA, Karen; STEWART, Simon; GERSH, Bernard J. Hypertension: a global perspective. Circulation, v. 123, p. 2892-2896, 2011.

TIPNIS, Sarah R. et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression. As a captopril-insensitive carboxypeptidase. J Biol Chem, v. 275, n. 43, p. 33238-43, 2000.

TOUYZ, Rhian M. et al. Role of AT2 receptors in angiotensin II-stimulated contraction of small mesenteric arteries in Young SHR. Hypertension, v. 33, p. 366-72, 1999.

UNGER, Thomas. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. Am J Cardiol, v. 89, n. 2, p. 3-9, 2002.

World Health Organization. A global brief on hypertension. 2013.

World Health Organization. WHO Steps Stroke Manual: The WHO STEP wise approach to stroke surveillance. Geneva, World Health Organization. 2006.

ZAMO, F.S. et al. The renin-angiotensin system is modulated by swimming training depending on the age of spontaneously hypertensive rats. Life Sciences, v. 89, p. 93-99, 2011.