

CRISTIANO MESQUITA SILVA

**ALTERAÇÕES DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA NA INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA, E SUAS RESPOSTAS FRENTE O TREINAMENTO AERÓBICO**

Belo Horizonte

Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia ocupacional da UFMG

2011

CRISTIANO MESQUITA SILVA

**ALTERAÇÕES DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA NA INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA, E SUAS RESPOSTAS FRENTE O TREINAMENTO AERÓBICO**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Fisioterapia Cardiorrespiratória da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de especialista em Fisioterapia Cardiorrespiratória.

Orientador (a): Danielle Aparecida Gomes Pereira

Belo Horizonte

Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia ocupacional da UFMG

2011

RESUMO

As doenças cardiovasculares representam a terceira causa de internações no Sistema Único de Saúde - SUS, com 1.156.136 hospitalizações, sendo a insuficiência cardíaca (IC) a causa mais freqüente de internações por doenças cardiovasculares. A IC é caracterizada como uma síndrome complexa de múltiplas repercussões. A excitação neurohumoral tem sido considerada a marca dessa síndrome, sendo que aumentos plasmáticos de angiotensina II, aldosterona, vasopressina, norepinefrina e elevada atividade simpática correlacionam-se com a gravidade da IC. O sistema renina angiotensina (SRA) exerce papel local e sistêmico. A angiotensina II participa da regulação humoral da circulação promovendo vasoconstrição das arteríolas ocasionando aumento da resistência vascular periférica, além de favorecer a facilitação simpática quando se liga ao receptor AT1 na cascata de eventos do SRA. O treinamento aeróbico na IC diminui as taxas de mortalidades, hospitalizações, reduz a sintomatologia, melhora a capacidade funcional, a participação social do indivíduo e otimiza a qualidade de vida. Do ponto de vista fisiológico o treinamento aeróbico melhora a função da musculatura esquelética, aumenta o número de enzimas oxidativas e a quantidade de mitocôndrias nas células, diminui a resposta simpática, reduz a exacerbação neurohumoral e os níveis plasmáticos de angiotensina II. Torna-se necessário o conhecimento da fisiopatologia do SRA na gênese e evolução da IC, assim como os mecanismos que colaboram para redução dos níveis de angiotensina II e conseqüente inibição simpática mediante o treinamento aeróbico.

Palavras chave: Heart Failure. Aerobic Exercise Training . Renin Angiotensin Sytem.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases represented the third cause of hospitalization in the health system – SUS, 1.156.136 hospitalizations, and heart failure (HF) the most frequent cause of hospitalization for cardiovascular disease. HF is characterized as a complex syndrome of multiple effects. Neurohumoral exacerbation has been considered the mark of this complex syndrome, and increases in plasma angiotensin II, aldosterone, vasopressin, norepinephrine, and high sympathetic activity correlates with the severity of HF. The renin-angiotensin system (RAS) plays a local and systemic role. Angiotensin II participates in the regulation of humoral vasoconstriction of the arterioles leading to increased peripheral vascular resistance, in addition to promoting friendly facilitation when it binds to the AT1 receptor in the cascade of events RAS. Aerobic training in HF reduces mortality rates, hospitalizations, reduces symptoms, improves functional capacity, social participation of the individual and optimizes the quality of life. In relation to physiological aerobic training improves skeletal muscle function, increases the number of oxidative enzymes and the amount of mitochondria in cells, decreases the sympathetic response, reduces neurohumoral exacerbations and plasma levels of angiotensin II. It is necessary to know the pathophysiology of the RAS in the genesis and evolution of HF, as well as the mechanisms that contribute to reducing levels of angiotensin II and consequent sympathetic inhibition by aerobic training.

Keywords: Heart Failure. Aerobic Exercise Training . Renin Angiotensin System.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis hemodinâmicas e atividade simpática após administração de L-158.809. Liu et al 2000	21
Tabela 2 – Valores de pressão arterial, frequência cardíaca, pressão venosa central, diâmetro cardíaco em coelhos normais, insuficiência cardíaca, normais - treinados e insuficiência cardíaca – treinados. Liu et al 2000.....	22
Tabela 3 – Resposta neurohumoral no exercício em pacientes com insuficiência cardíaca. Kato et al 1996.....	24
Tabela 4 – Resposta de variáveis hemodinâmicas após infusão de angiotensina II e epinefrina em repouso e em exercício. Brothers et al 2006.....	25

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Efeito do treinamento físico na expressão do receptor AT1 e RNAm na porção ventrolateral rostral da medula . Mousa et al 2007.....16
- Figura 2** – Níveis plasmáticos de angiotensina II pré e pós indução da insuficiência cardíaca. Mousa et al 2007.....17
- Figura 3** – Expressão da Enzima conversora de angiotensina no cerebelo, hipotálamo, medula rostral ventrolateral, núcleo do trato solitário nos quatro grupos de estudos. Kart et al 2010.....19
- Figura 4** – Expressão da Enzima conversora de angiotensina II no cerebelo, hipotálamo, medula rostral ventrolateral, núcleo do trato solitário nos quatro grupos de estudos. Kart et al 2010.....20

LISTA DE ABREVIATURAS

ANG 1-7 – Angiotensina 1-7

ANG II – Angiotensina II

CVF- Condutância femoral vascular

CVLM- Ventrolateral caudal do bulbo

ECA – Enzima conversora de angiotensina

ECA 2 –Enzima Conversora de angiotensina 2

EX- Exercício aeróbico

FAD- Diâmetro da artéria femoral

FBF- Fluxo sanguíneo femoral

FBV- Velocidade do fluxo sanguíneo femoral

FC- Frequência cardíaca

IC ou CHF – Insuficiência cardíaca

NTS- Núcleo do trato solitário

PA- Pressão arterial

PVN – Núcleo paraventricular

RLVM- Medula rostral ventro lateral

RNA_m- RNA mensageiro

RPM – Rotações por minuto

SNS- Sistema Nervoso Simpático

SRA – Sistema Renina Angiotensina

W – Walts

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVOS.....	12
2.1 - Objetivos Gerais.....	12
2.1- Objetivos Específicos.....	12
3. METODOLOGIA.....	13
4. RESULTADOS.....	14
5. DISCUSSÃO.....	26
6. CONCLUSÃO.....	29
7. REFERÊNCIAS.....	30

1. INTRODUÇÃO

Segundo a III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica (2009) a insuficiência cardíaca é definida como uma síndrome complexa de caráter sistêmico, com disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender as necessidades metabólicas tissulares, na presença de um retorno venoso normal, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. As doenças cardiovasculares representam a terceira causa de internações no SUS, com 1.156.136 hospitalizações. A Insuficiência cardíaca (IC) é a causa mais freqüente de internação por doenças cardiovasculares.

Negrão & Middlekauff (2008) consideram que a excitação neurohumoral tem sido a marca da IC, associada com aumento nos níveis plasmáticos de angiotensina II, aldosterona e vasopressina, além de aumento nos níveis de norepinefrina periférica e cardíaca e uma elevação da atividade simpática mensurada por microneurografia que correlaciona com a gravidade da IC.

A IC para Zucker *et al.* (2001) está associada com alterações neurohumorais decorrentes de um aumento da atividade simpática, acompanhada de redução do baroreflexo e modificações de angiotensina II (Ang II), endotelina (ET), óxido nítrico (NO), peptídeo atrial natriurético e peptídeo vasopressina arginina .

Do ponto de vista neurohumoral, sabe-se que na IC há um desequilíbrio dos mediadores, com aumento nos níveis plasmáticos de Ang II e ET, e redução de NO, peptídeo atrial natriurético e peptídeo vasopressina arginina, que atuam no Sistema Nervoso Central – SNC. Observa-se também inibição do baroreflexo, com excitação do reflexo simpático na região cardíaca e periférica, esse ciclo de ativação contribui para o agravamento da IC.

Segundo Gademan *et al.*(2007) , em situações de aumento da atividade simpática, ocorre liberação de renina pelas células justaglomerulares renais, que estimula a formação de angiotensina I a partir de angiotensinogênio que é produzido no fígado. Nos pulmões é sintetizado a Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) que cliva a Ang I em Ang II que participa na regulação humoral da circulação cujo papel é promover vasoconstrição das arteríolas ocasionando aumento da resistência vascular periférica. No eixo final dessa cascata de eventos do sistema renina angiotensina, Ang II liga-se ao seu agonista - receptor AT1 que

apresentam efeitos fisiológicos de vasoconstrição, liberação de vasopressina e aldosterona, retenção de água e sódio e facilitação simpática, ou no receptor AT2 que podem ter sua expressão estimulada após injúria tecidual. Além do mais na cascata de eventos do sistema renina angiotensina, em 2003 foi descoberto um novo eixo onde ocorre a formação da Ang 1-7. Sampaio *et al.* (2003) investigaram os efeitos hemodinâmicos sistêmico e regional da Ang (1-7) em ratos e relataram que os vasos sanguíneos são importantes sítios de ação com efeito oposto da Ang II, sendo que otimizam a vasodilatação e antiproliferação, e potencializa efeito vasodilator da bradicinina dose dependente e provocam diminuição da resistência vascular no cérebro, rins e outros. Para Alreja & Joseph (2011) a Ang (1-7) liga se ao receptor MAS e tem como efeito proteção cardiorenal, antiarritmogênico, antitrombótico.

Varias evidências mostram que a hiperatividade simpática desempenha um papel importante no estado de vasoconstrição na insuficiência cardíaca, pacientes com insuficiência cardíaca quando comparados com indivíduos saudáveis apresentam maior resistência vascular renal conforme Negrão & Middlekauff (2008). O sistema renina angiotensina exerce papel local e sistêmico na insuficiência cardíaca o aumento de Ang II, tem sido observado no curso clínico de humanos com insuficiência cardíaca e prejudica progressivamente a função ventricular. Os níveis elevados de Ang II com ação no receptor AT1, no coração contribuem para hipertrofia cardíaca e fibrose do miocárdio sendo que a hiperatividade simpática com ativação dos receptores beta adrenérgicos estimula a síntese de fibroblastos e hipertrofia dos cardiomiócitos Ferreira *et al.* (2008) . Devido às alterações histológicas do tecido cardíaco e do aumento da resistência vascular periférica, a função do ventrículo esquerdo torna-se comprometida reduzindo a fração de ejeção dos indivíduos com IC desencadeando um estado de limitação funcional, fadiga precoce e redução da capacidade de exercício, essa tríade resulta em aumento na taxa de hospitalização e de mortalidade dos indivíduos.

Sendo assim, o estudo do sistema renina angiotensina e principalmente a regulação nos níveis de Ang II em pacientes com IC pode ser um mecanismo importante de regulação da atividade nervosa simpática na IC.

O treinamento físico na IC diminui as taxas de mortalidades, de hospitalizações, reduz sintomatologia, melhora a capacidade funcional, a participação social do indivíduo e permite melhoria na qualidade de vida. Negrão & Middlekauff (2008) relataram que o exercício físico é uma estratégia não farmacológica para o tratamento da IC.

O exercício aeróbico na IC de acordo com Keteyian JS (2011) melhora a função endotelial, aumenta a quantidade de enzimas oxidativas, reduz a frequência cardíaca de repouso, diminui a resposta simpática, reduz os níveis de citocinas plasmáticas e teciduais. Segundo a Diretriz de reabilitação cardíaca (2005) o treinamento aeróbico reduz a exacerbação neuro-humoral e para Mousa *et al.* (2007) , reduz os níveis plasmáticos de angiotensina II.

Os efeitos benéficos do treinamento físico desencadeiam adaptações neurohumorais quanto hemodinâmicas, visto que ambas influenciam a homeostasia cardiovascular segundo Pereira (2009), a redução nos níveis plasmáticos de Ang II mediante o treinamento aeróbico corrobora para hipótese de que esta estratégia terapêutica possa influenciar na cascata de eventos do sistema renina angiotensina e reduzir os efeitos deletérios do eixo final desse sistema na ativação do receptor AT1.

O exercício dentro dos programas de reabilitação cardíaca deve ser indicado para os indivíduos com IC estáveis em classe funcional (NYHA) II-III e apresenta nível de evidência B, segundo III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca (2009). Um teste de esforço progressivo máximo é imprescindível para identificar isquemia miocárdica, disfunção ventricular, arritmias cardíacas e distúrbios da condução atrioventricular para estratificação do risco para inclusão dos indivíduos em programas de reabilitação segundo a Diretriz de Reabilitação Cardíaca (2005).

Portanto torna-se importante conhecer os efeitos do treinamento físico aeróbico dentro dos programas de reabilitação cardíaca em indivíduos com IC, pois o exercício aeróbico pode ser usado como terapêutica não medicamentosa eficaz e segura por contribuir na redução dos níveis plasmáticos de Ang II, na atenuação da resposta simpática e outros efeitos benéficos nas desordens provenientes das alterações neurohumorais no âmbito bioquímico, citohistológico, e funcional na IC.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo desse presente estudo é realizar uma revisão narrativa sobre o mecanismo de ativação do sistema renina angiotensina na IC, e os efeitos do treinamento aeróbico nesse sistema.

2.2 Objetivo Específico

Descrever a fisiopatologia do sistema renina angiotensina na IC, e os desfechos clínicos da ativação desse sistema e as alterações nas variáveis - hemodinâmicas mediante um protocolo de treinamento aeróbico.

3 - METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados: SCIELO, MEDLINE, BIREME E COCHRANE. As buscas continham como palavras chaves: *heart failure, aerobic exercise training, renin angiotensin sistem*. A pesquisa foi enriquecida através da busca de citações dos principais estudos sobre o tema.

Os critérios de inclusão foram: os artigos publicados em língua portuguesa, língua inglesa e língua espanhola, revisões, artigos originais e dissertações. Foram excluídos os artigos que não tivessem como tema principal o exercício físico na insuficiência cardíaca.

Foram encontrados no total vinte e quatro artigos para a revisão, sendo que para o desenvolvimento foram utilizados cinco artigos que tinham como desenho ensaios clínicos aleatorizados.

4 – RESULTADOS

O exercício aeróbico tem sido utilizado como modalidade terapêutica não farmacológica em indivíduos com IC proporcionando melhora na capacidade funcional e conseqüente qualidade de vida Benito & Nattel (2009). Programas de exercício ao longo prazo prolongam a vida e reduzem os efeitos adversos da IC incluindo a hospitalização Mousa *et al.* (2006). O treinamento físico reduz os sintomas da IC tais como dispnéia, fadiga e leva a outros efeitos no sistema cardiovascular e musculoesquelético Piepoli *et al.*(2004). Recentemente Piepoli *et al.* (2004) em um estudo de metanálise, com nove conjuntos de dados, totalizando 801 pacientes, sendo 395 participantes do grupo em treinamento e 406 do grupo controle, em protocolos que envolviam treinamento aeróbico e exercícios de resistência (em apenas dois estudos) , com uma duração de treinamento entre 84 dias a 420 dias concluíram que o treinamento físico em pacientes com IC isquêmica melhora a perfusão do miocárdio, aliviando a disfunção endotelial, promovendo dilatação dos vasos coronarianos, estimulando a neoangiogênese e atenuando a remodelação ventricular, além de reduzir a resposta adrenérgica e aumentar o tônus vagal .

A ativação neurohumoral tem sido a marca da IC, contribuindo com a patofisiologia dessa síndrome clinica complexa Kato *et al.* (1996) . No sistema nervoso central a Ang II estimula a área rostral ventrolateral do bulbo e facilita a liberação de noradrenalina pelas terminações nervosas simpáticas. Mousa *et al.* (2007) relataram que o exercício físico reduz a regulação do RNAm e da expressão proteica de Ang II nos receptores tipo I na medula rostral ventrolateral em coelhos com IC (Figura 1). Em seus estudos com 23 coelhos do sexo masculino, induzidos a IC e submetidos a cirurgia para implantação de eletrodos na artéria renal para mensurar a atividade nervosa simpática e a mensuração dos níveis plasmáticos de Ang II por um radioimunoensaio. O estudo randomizado contava com uma amostra de nove coelhos com IC sem treinamento físico, dez coelhos com IC com treinamento físico e dez coelhos com IC e treinamento físico com infusão de Ang II via subcutâneo após duas semana de treinamento. O protocolo de exercício constituía-se em treino na esteira de 30 a 40 minutos por dia, seis dias na semana e por um período total de quatro semanas, com fase de aquecimento de cinco em cinco minutos, e de quinze a dezoitos minutos fase de pico do exercício e fase de resfriamento de cinco em cinco minutos. Havia um período de familiarização dos coelhos com a esteira por um período de uma semana. Na segunda semana

era realizado ecocardiografia, mensuração dos níveis plasmáticos de Ang II e a sensibilidade do reflexo baroarterial. Na terceira semana era infundido a Ang II e após o término da quarta semana mensurado novamente as variáveis: função ventricular, diâmetro cardíaco, função do ventrículo esquerdo, Ang II, AT1, Pressão diastólica do ventrículo esquerdo.

Neste estudo observou - se mudanças hemodinâmicas no grupo com insuficiência cardíaca com treinamento aeróbico com redução da frequência cardíaca $243,1 \pm 6.5$ bpm / $217,8 \pm 2.7$ bpm, e da pressão diastólica do ventrículo esquerdo $17,9 \pm 0.5$ mm / $17,5 \pm 0.5$ mm. Em relação aos níveis plasmáticos de Ang II após a indução da IC verifica-se um aumento nos níveis de Ang II, sendo que no grupo que realizou o exercício aeróbico houve redução da Ang II (Figura 2). O exercício aeróbico reduziu significativamente a atividade nervosa simpática no grupo treinado e também impediu a depressão do baroreflexo arterial.

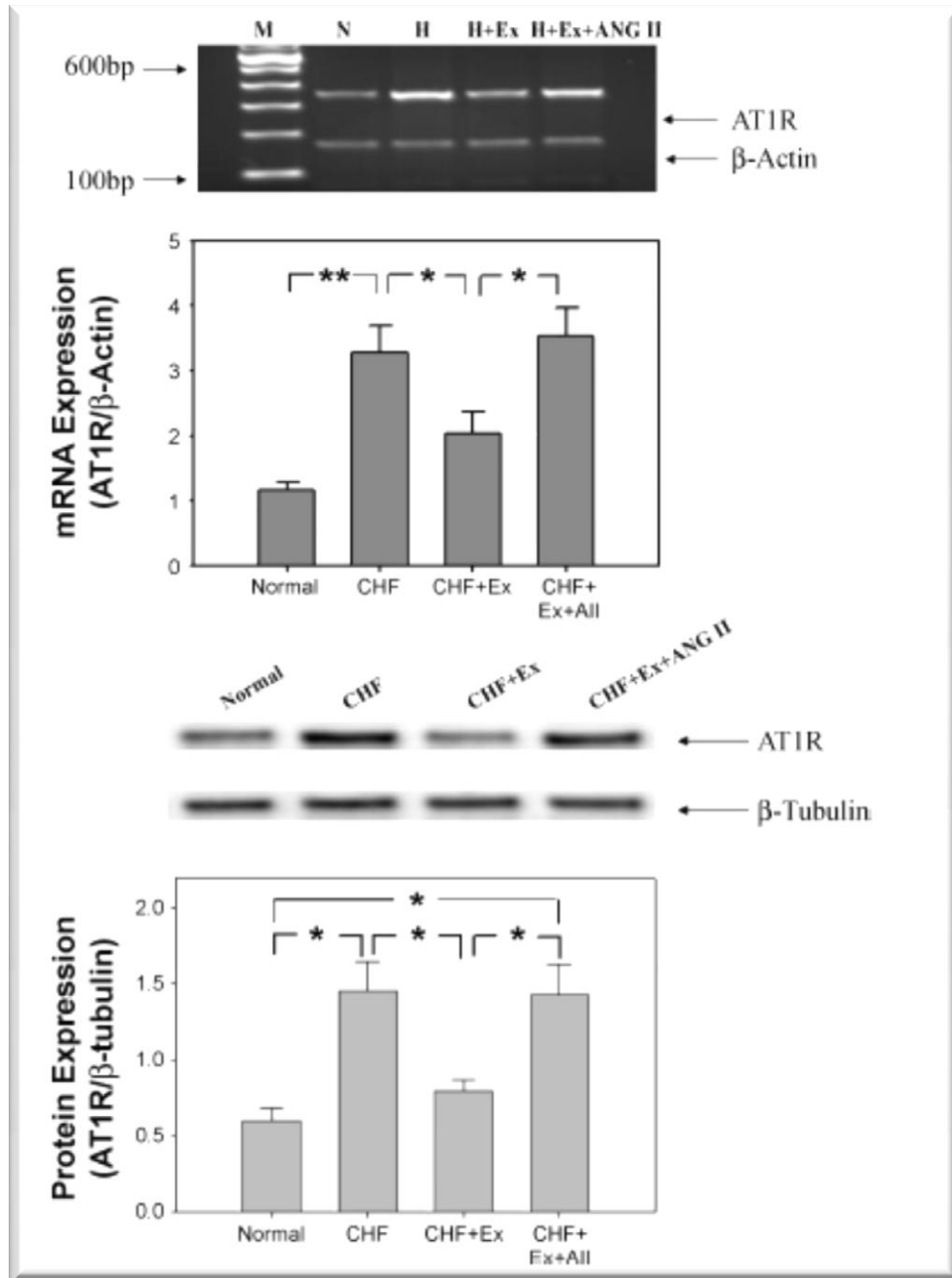


Figura 1 - Efeito do treinamento físico na expressão do receptor AT1 e RNAm na porção rostral ventrolateral da medula – Mousa *et al.* (2007).

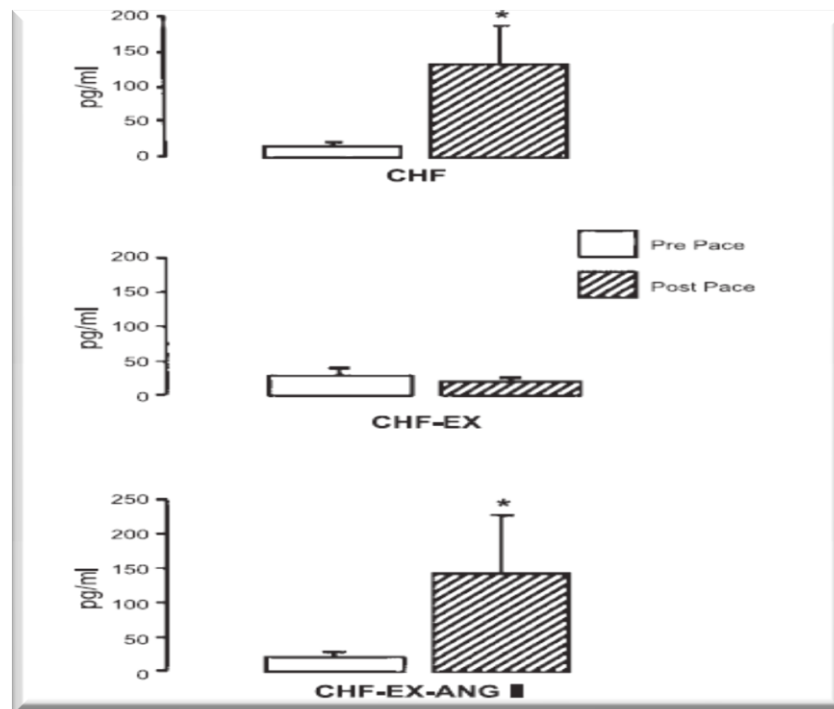


Figura 2 – Níveis plasmáticos de angiotensina II pré e pós indução da insuficiência cardíaca – Mousa *et al.*(2007).

(KAR; GAO; ZUCKER, 2010), relataram que especificamente no cérebro há uma hiperatividade do SRA na IC, que contribui para o aumento da atividade nervosa simpática, da vasoconstrição e exacerbação da IC. Esses autores consideram a Ang II um excelente candidato para regulação da IC. Em seus experimentos com cinquenta e cinco coelhos brancos, machos, pesando entre 3,0 e 4,5 quilos, os coelhos foram aleatoriamente alocados em quatro grupos: Normais (n = 17), normais com exercício aeróbico (n = 10), IC (n = 14), IC mais exercícios aeróbicos (n = 14). Os coelhos com IC foram induzidos por instrumentação cirúrgica, sendo que a IC foi caracterizada pela redução da fração de ejeção a 45%, uma dilatação de dois milímetros do ventrículo esquerdo em sístole e diástole, e sinais clínicos de ICC, tais como ascite, congestão pulmonar e caquexia. Os animais foram treinados a correr em uma esteira motorizada, o exercício foi realizado em 30 minutos por dia, durante seis dias na semana. Os coelhos passaram por um período de aquecimento de 5 minutos com um pico de exercício de 20 minutos, e um período de resfriamento de 5 minutos. O protocolo de

exercício foi instituído rapidamente após a indução da IC, por um período de três semanas. O objetivo desse estudo foi investigar os efeitos do exercício aeróbico na regulação da ECA e ECA2 no cérebro de animais com IC. Foram analisados o córtex, o cerebelo, a medula, o hipotálamo o núcleo paraventricular (PVN), o núcleo do trato solitário - (NTS) e medula rostral ventrolateral (RVLM). Como resultados foram encontrados aumento da proteína ECA e expressão do RNAm no cerebelo, medula, hipotálamo, PVN, NTS E RVLM nos coelhos com IC (Figura 3). O grupo de coelhos normais com exercício aeróbico não exibiu mudanças na expressão da ECA (Figura 3). No entanto a ECA2 tiveram maior expressão no PVN, NTS e hipotálamo (Figura 4). Houve uma normalização nas proteínas e expressão de RNAm da ECA no grupo de coelhos com IC submetidos ao treinamento aeróbico em todas as áreas analisadas (Figura3). O exercício também restaurou os níveis de proteína e RNAm da ECA2 próximo dos valores encontrados nos coelhos normais. Além disso a ECA2 teve maior expressão no RVLM do grupo de IC mais exercício aeróbico quando comparados com animais normais (Figura 4).

Este estudo demonstrou que o exercício aeróbico normaliza a expressão da ECA e ECA 2. Tais dados sugerem que o exercício aeróbico na IC ativa o eixo Ang (1-7) do SRA no cérebro e pode envolver a ECA e ECA2 para regular o equilíbrio entre Ang II e Ang (1-7). Isto sugere que o aumento da Ang II na IC pode ser devido a um aumento da sua conversão dessa enzima (ECA) no cérebro.

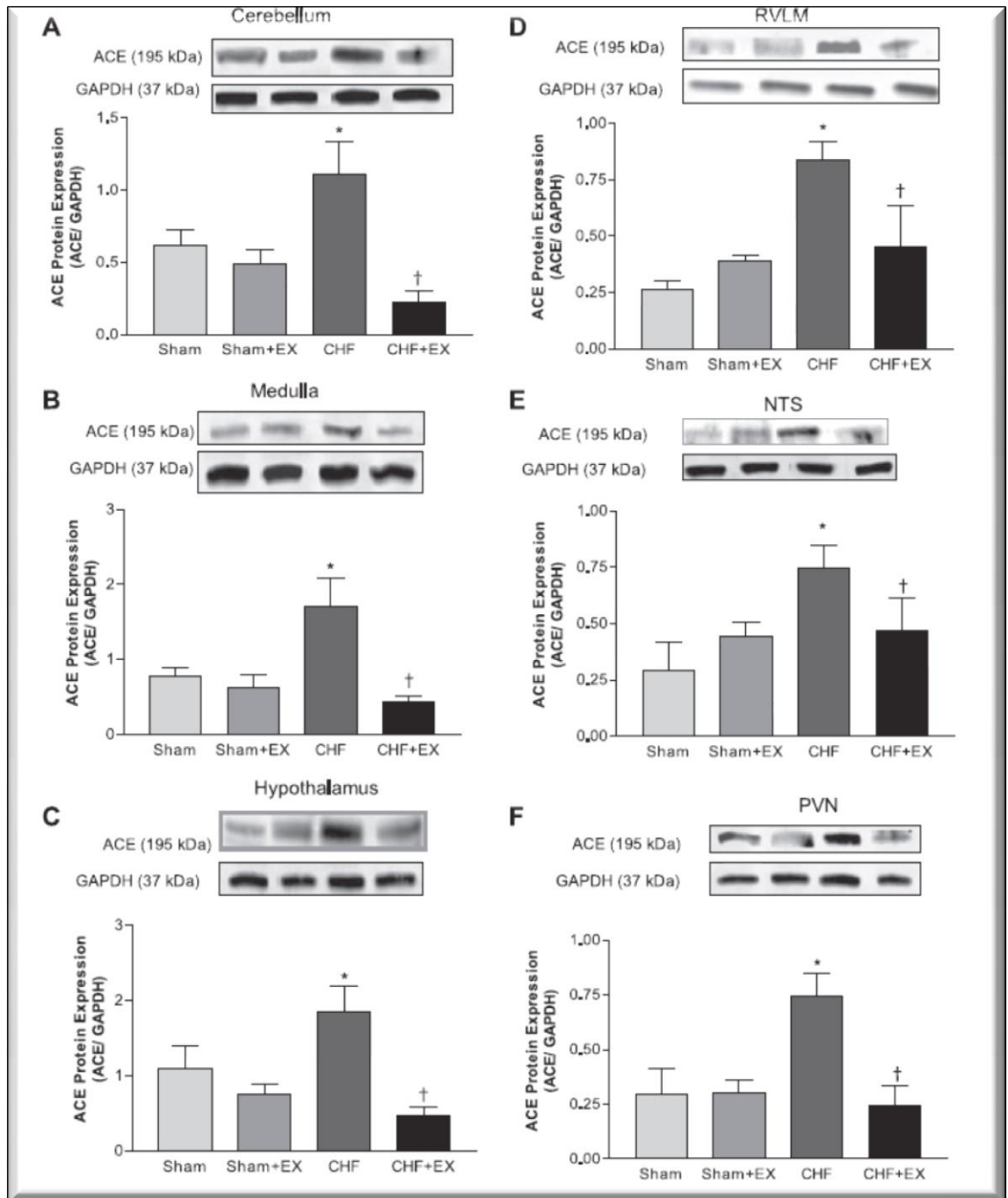


Figura 3 – Expressão da ECA no cerebelo, no hipotálamo, na medula rostral ventrolateral, no núcleo do trato solitário nos quatros grupos em estudos – (KAR; GAO; ZUCKER, 2010).

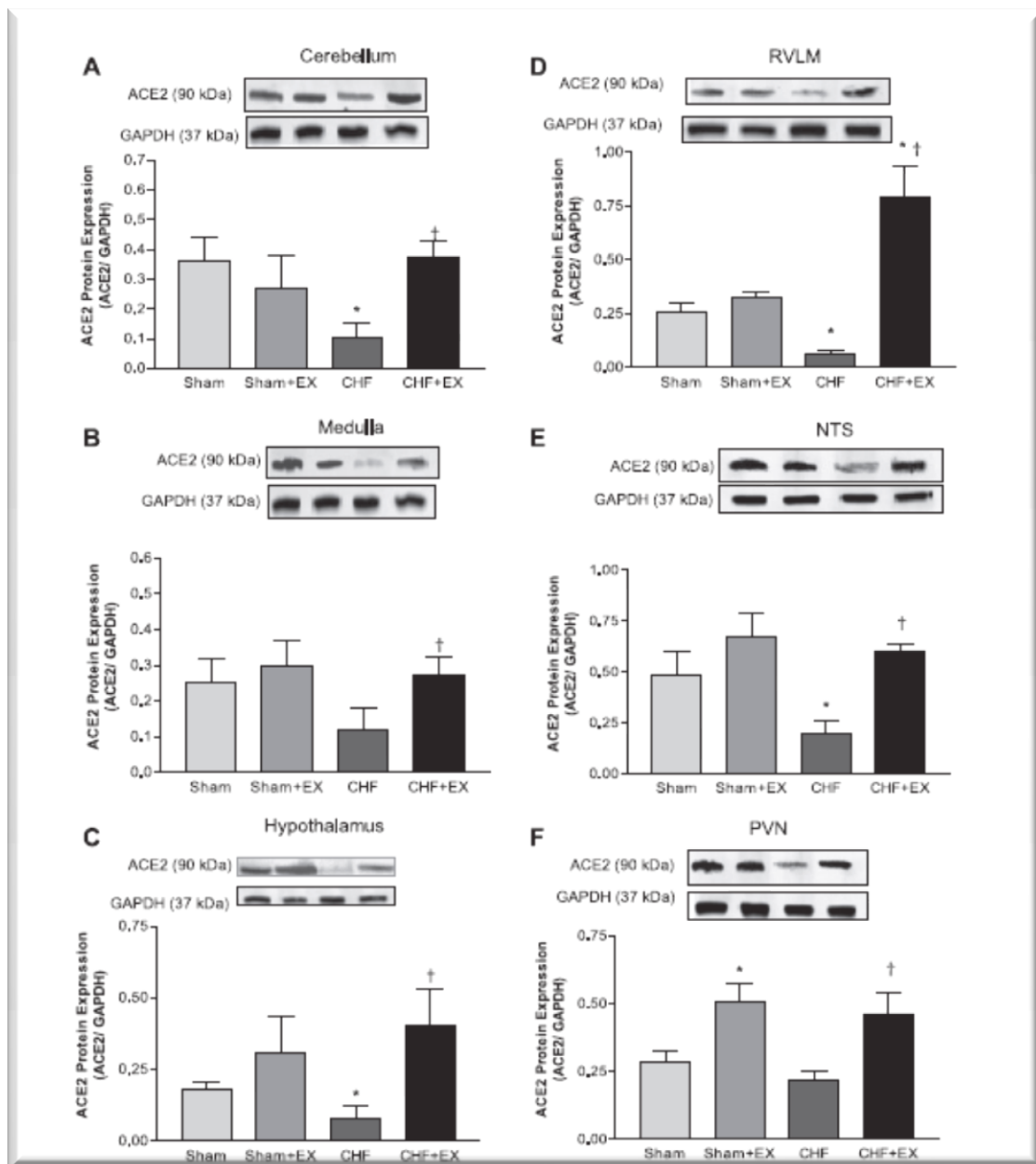


Figura 4 – Expressão da ECA2 no cerebelo, no hipotálamo, na medula rostral ventrolateral, no núcleo do trato solitário nos quatros grupos em estudos – (KAR; GAO; ZUCKER, 2010).

Liu *et al.*(2000) questiona em seu trabalho se a melhora da função cardíaca é decorrente simplesmente de uma melhora cardíaca, ou a um efeito central combinado com o exercício físico.

Em seus experimentos realizados na Nova Zelândia, quatro grupos de coelhos foram estudados: normal sem exercício, normal com exercício, IC induzida sem exercício e IC induzida com exercício. O estudo foi realizado com vinte seis coelhos machos que pesavam em torno de 2,5 e 3,5 quilos.

O protocolo era constituído de corrida em uma roda projetada para o experimento, os coelhos foram exercitados por um total de 40 minutos por dia durante seis dias da semana. Um período de aquecimento de 5 minutos seguido por um pico de exercício de 30 minutos e um período de resfriamento de 5 minutos. Os dados analisados foram: atividade nervosa simpática e a função arterial baroreflexal. Neste protocolo foi administrado via intravenosa Ang II L- 158.809 (0,34 mg/kg), receptor AT1. TABELA 1 mostra os resultados encontrados após administração de Ang II.

Tabela 1 – Variáveis hemodinâmicas e atividade simpática após administração de L – 158.809 – Liu *et al.* (2000).

	MAP, mm Hg		HR, bpm		RSNA, % max	
	Control	L-158,809	Control	L-158,809	Control	L-158,809
Normal	79.4±1.3	77.3±0.3	236±5	248±7	27.7±1.6	35.4±5.4
CHF	75.3±1.9	71.5±1.5	267±8*	266±3	54.0±2.8*	57.6±4.8*
EX-Normal	78.8±1.4	77.1±2.4	220±7†	227±12	25.2±1.6	29.6±2.5†
EX-CHF	75.6±1.3	75.0±1.8	232±2†	233±3	29.9±1.2	29.0±1.9†

*P<0.01 vs normal group.
†P<0.01 vs CHF group.

Os valores da pressão arterial média, da frequência cardíaca e o diâmetro sistólico e diastólico final encontram-se na TABELA 2. Os coelhos com IC apresentam aumento do diâmetro cardíaco diastólico e sistólico final quando comparados com a média dos coelhos normais. Embora observe - se uma redução da frequência cardíaca de repouso, não é possível inferir uma melhora da função cardíaca.

Tabela 2 - Valores de PAM, FC, PVC, diâmetro cardíaco em coelhos normais, IC, normais - treinados, IC – treinados – Liu *et al.* (2000)

Group	MAP, mm Hg	HR, bpm	CVP, mm Hg	ESD, mm	EDD, mm	-dD/dt _{max} , mm/s
Normal	79±1	236±5	-0.9±0.4	21.4±0.8	23.5±0.9	-16.8±3.9
CHF	75±2	267±8*	6.3±0.5*	23.5±0.7*	24.5±0.7*	-9.5±2.9*
EX-Normal	79±1	220±6*†	-0.1±0.1†	20.9±0.8	22.9±0.9	-20.4±1.8
EX-CHF	76±1	232±2†	5.5±0.3*	23.6±1.5*	25.1±1.6*	-12.1±1.7

ESD indicates end-systolic diameter; EDD, end-diastolic diameter.
 *P<0.01 vs normal group.
 †P<0.01 vs CHF group.

A ativação do sistema nervoso simpática, também analisada neste estudo quando comparada ao grupo treinado e o grupo não treinado, revela que o grupo com IC não treinado apresenta maior ativação simpática do que os coelhos normais e treinados.

A concentração plasmática de Ang II foi mensurada nos quatro grupos, a concentração plasmática em coelhos normais foi de 12.862/ml, em coelhos com IC sem exercício a concentração plasmática era significativamente maior 48.767/ml, no grupo de IC com exercício 18.163/ml, no grupo normal com exercício 11.462/ml. Esses resultados revelam que o exercício aeróbico reduz a concentração plasmática de Ang II no grupo de coelhos com IC.

O bloqueio dos receptores AT1 com L- 158.809 não tiveram efeitos sobre qualquer parâmetro analisado em coelhos normais, treinados ou não treinados. Por outro lado, L- 158.809 aumentaram significativamente a sensibilidade do baroreflexo para frequência cardíaca e atividade simpática em coelhos não treinados com IC, mas não teve efeito no grupo IC treinados. Esses dados sugerem fortemente que pode haver uma relação entre exercício, atividade simpática, baroreflexo e Ang II. A Ang II pode ser um forte candidato que deprime o baroreflexo na IC, uma vez que o sistema renina angiotensina encontra-se ativado na IC, aumento na concentração plasmática e tecidual de Ang II, são freqüentemente vistos em IC graves, o bloqueio dos receptores AT1 com administração de óxido nítrico desencadeia uma resposta simpatoinibitória, e que com exercício físico regular é possível a síntese de óxido nítrico e uma simpatoinibição.

Kato *et al.* (1996), em seu estudo buscou determinar se a resposta do sistema renina angiotensina aumenta com a gravidade da IC e a relação com o exercício aeróbico. As respostas ventilatórias e neurohumorais foram avaliadas em 38 pacientes com IC (New York

Heart Association classe I: 13 pacientes; II: 14 pacientes; III: 11 pacientes) e 11 indivíduos normais serviram como grupo controle. A etiologia da IC do grupo estudado incluía, doença arterial coronariana, doença cardíaca valvar, cardiomiopatia dilatada idiopática e doença cardíaca hipertensiva. Pacientes que apresentavam características como infarto do miocárdio recente (dentro de três meses após início), pós angina, doença ou estenose aórtica significativa ou de vias aéreas, foram excluídos da amostra. O protocolo constituía de exercício em uma bicicleta ergométrica com incremento de carga a cada minuto, os indivíduos normais e pacientes com IC interromperam o exercício devido a sintomas de fadiga severa, dispnéia ou ambos, e quando incapazes de manter uma taxa de pedalada de 50 rotações por minuto. Foram monitoradas continuamente com eletrocardiograma, pressão arterial, gases expirados O_2 e CO_2 , limiar anaeróbico e o VO_2 máximo. As amostras de norepinefrina plasmática, ativação da renina, Ang II, e aldosterona foram mensurados a partir de um curta cânula de polietileno colocada na artéria braquial em repouso e no pico de exercício. A resposta neurohumoral no exercício revelou que em repouso a norepinefrina plasmática em pacientes com classe III de IC foi significativamente maior que nos outros grupos e que a noradrenalina plasmática em exercício é aumentada em indivíduos normais e com IC, e não houve variações significativas na norepinefrina de pico de exercício entre os grupos. Em pacientes com classe III de IC, os valores de repouso da atividade plasmática de renina, Ang II, e aldosterona foram significativamente maiores do que nos outros grupos. E que a concentração plasmática desses substratos também aumentam com o exercício, tanto em indivíduos com IC quanto em indivíduos normais. No entanto os níveis de renina e Ang II, foram superiores em pacientes classe III IC quanto comparados com indivíduos normais

TABELA 03.

A função do baroreflexo anormal pode contribuir em parte para liberação de renina, o baroreflexo cardíaco e arterial normalmente exercem influência inibitória sobre a liberação de renina. Disfunção do baroreflexo presente na insuficiência cardíaca pode reduzir essa ação inibitória e, posteriormente contribuir para o aumento renal de renina. Além do mais durante o exercício a uma vasoconstrição renal e que o exercício acentua redução do fluxo sanguíneo renal o que pode contribuir para o aumento da ativação do sistema renina angiotensina. Os dados desse estudo revelam que a ativação do sistema renina angiotensina durante o exercício é aumentada de acordo com a gravidade da IC.

Tabela 3 – Resposta neurohumoral no exercício em pacientes com Insuficiência cardíaca – Kato *et al.* (1996)

	Normal (n = 11)	Congestive Heart Failure		
		NYHA I (n = 13)	NYHA II (n = 14)	NYHA III (n = 11)
Norepinephrine (pg/mL)				
Rest	117 ± 21	161 ± 17	190 ± 24	306 ± 51*†‡
Peak	1925 ± 549	2345 ± 426	2652 ± 447	2168 ± 299
Plasma renin activity (ng/mL/h)				
Rest	1.24 ± 0.32	2.89 ± 0.82	2.90 ± 0.81	7.38 ± 1.81*†‡
Peak	3.68 ± 0.97	6.12 ± 1.71	6.10 ± 1.31	10.11 ± 2.32*
Angiotensin II (pg/mL)				
Rest	16.1 ± 3.6	26.5 ± 5.5	26.7 ± 5.1	45.7 ± 7.0*†‡
Peak	28.1 ± 5.7	47.5 ± 14.0	44.1 ± 7.0	73.9 ± 14.2*
Aldosterone (pg/mL)				
Rest	52.8 ± 5.6	64.6 ± 7.2	85.6 ± 15.3	182.3 ± 42.0*†‡
Peak	113.1 ± 18.5	130.9 ± 18.1	149.6 ± 24.3	265.2 ± 61.1*†‡

NYHA, New York Heart Association. **P* < .05 versus normal. †*P* < .05 versus NYHA I. ‡*P* < .05 versus NYHA II. Values are mean ± SEM.

Está bem descrito que a inibição metabólica de vasoconstrição adrenérgica contribui para a manutenção da perfusão da musculatura esquelética durante o exercício. No entanto, pouco se sabe a vasoconstrição não adrenérgica durante o exercício. Brothers et al. (2007), em seus estudos testaram a hipótese de que um vasoconstritor não adrenérgico angiotensina II (Ang II), seria menos sensível a inibição metabólica do que α -1 agonista de epinefrina (PE).

Em onze homens saudáveis com média de idade 25 anos foram avaliados o fluxo sanguíneo femoral (FBF), a pressão arterial (PA), a condutância femoral vascular (CVF), e o diâmetro da arterial femoral (FAD), além da frequência cardíaca (FC). A infusão de Ang II e PE, foram realizadas no repouso, a uma carga de trabalho de 7 W e outra de 27 W. O exercício de extensor de joelho foi realizado em um cicloergômetro em 60 repetições por minuto (RPM).

Em repouso a infusão contínua de Ang II e PE, tiveram efeitos distintos vasoconstritores evidenciados pela velocidade do fluxo sanguíneo (FBV) e pelo diâmetro da artéria femoral. As doses mais baixas de PE, causou reduções menores na FBV, diminuição moderada em FAD, enquanto que as doses mais elevadas de PE causou diminuição da FAD

e nenhuma mudança na FBV. Em contraste a Ang II tiveram efeitos menores na FAD, sendo que os efeitos sobre FBF e CVF foram semelhantes para as duas drogas.

A PE causou reduções moderadas na FAD, mas nenhuma mudança na FBV, em contraste a Ang II não causou mudanças significativas na FAD, mas reduziu FBV. Durante o exercício a FC aumentou de 55 +/- 3 bpm em repouso 65 +/- 3 bpm a carga de 7 W, e 77 +/- 3 bpm a 27 W. Ambas as drogas causaram efeitos maiores na PAM e FC durante as duas intensidades de exercício do que em repouso TABELA 4. A PE causou um aumento da PAM de até 12-14 mmHg com concomitante redução da FC de 13-14 bpm; A Ang II provocou aumento de mais de 20mmHg da PAM, mas causou diminuição de 4-6 bpm da FC.

Assim segundo Brothers *et al.* (2007) o desenho desse estudo era sondar as respostas obtidas no receptor AT1 e $\alpha 1$ no repouso e em exercício de coxa de humanos, o significado funcional do exercício poderia ser de particular interesse uma vez que a simpatoexcitação esta presente em uma variedade de estados patológicos como na IC.

Tabela 4 – Resposta de variáveis hemodinâmicas após infusão de Ang II e PE em repouso, a uma carga de 7 W e 27 W. (Brothers *et al* 2006)

		Resting		7 W		27 W	
		BL	Drug	BL	Drug	BL	Drug
HR (beats min ⁻¹)	PE	55 ± 3	52 ± 2	67 ± 3	54 ± 3*	77 ± 3	65 ± 3*
	AngII	55 ± 3	55 ± 2	65 ± 4	59 ± 4*	76 ± 3	73 ± 4*
MAP (mmHg)	PE	88 ± 3	92 ± 3*	89 ± 4	104 ± 6*	93 ± 4	105 ± 7*
	AngII	88 ± 3	90 ± 4	87 ± 3	108 ± 6*	90 ± 3	111 ± 6*
FBF _D (l min ⁻¹)	PE	0.37 ± 0.03	0.16 ± 0.02*	1.27 ± 0.05	0.91 ± 0.07*	2.50 ± 0.20	2.16 ± 0.10*
	AngII	0.32 ± 0.03	0.09 ± 0.02*	1.25 ± 0.07	0.90 ± 0.07*	2.68 ± 0.15	2.21 ± 0.15*
FBF _{TD} (l min ⁻¹)	PE	—	—	1.06 ± 0.04	0.82 ± 0.04*	2.90 ± 0.14	2.46 ± 0.11*
	AngII	—	—	1.17 ± 0.11	0.81 ± 0.04*	2.87 ± 0.18	2.41 ± 0.15*
FVC _D (ml mmHg min ⁻¹)	PE	4.2 ± 0.3	1.7 ± 0.2*	14.4 ± 1.0	9.3 ± 1.3*	28.5 ± 3.5	21.1 ± 2.1*
	AngII	3.6 ± 0.4	1.0 ± 0.2*	14.5 ± 0.9	8.4 ± 0.6*	30.6 ± 2.7	20.8 ± 2.0*
FVC _{TD} (ml mmHg min ⁻¹)	PE	—	—	13.6 ± 1.0	8.2 ± 0.5*	32.8 ± 2.6	24.6 ± 2.3*
	AngII	—	—	13.6 ± 1.4	7.6 ± 0.4*	32.5 ± 2.7	22.5 ± 2.1*

5. DISCUSSÃO

O treinamento aeróbico tem sido descrito na literatura como estratégia terapêutica na IC, por contribuir na melhoria da qualidade de vida e na capacidade funcional. Os efeitos do treinamento físico no estado patológico da IC melhoram a perfusão do miocárdio, estimula a neoangiogênese e atenua a remodelação ventricular, e ainda favorece uma redução da resposta adrenérgica e maximiza o tônus vagal Piepoli *et al.* (2004).

Zucker *et al.* (2001) afirma que a IC está associada a alterações neurohumorais decorrentes de uma hiperativação simpática, acompanhada de redução do baroreflexo e modificações humorais nos níveis plasmáticos de Ang II, ET, NO e outros.

O treinamento aeróbico na IC, pode melhorar a expectativa de vida dos indivíduos acometidos por essa síndrome, levando em consideração os benefícios de um programa de reabilitação cardíaca, melhorando a função endotelial, priorizando o metabolismo oxidativo, reduzindo a hiperativação simpática, otimizando a resposta do reflexo vagal e, sobretudo reduzindo os níveis plasmáticos de Ang II.

Nos estudos de Mousa *et al.* (2007), o treinamento aeróbico resultou em modificações hemodinâmicas positivas para o grupo com IC submetido ao protocolo de exercício aeróbico, com redução da frequência cardíaca, redução da pressão diastólica do ventrículo esquerdo. Além disso, após a indução da IC nos coelhos observou-se aumento na concentração de Ang II no plasma sanguíneo, o que possibilita inferir que na IC ocorre aumento nos níveis de Ang II. No protocolo descrito por esse autor o grupo de IC que realizou exercício aeróbico manifestou-se com redução nos níveis plasmáticos de Ang II, e também com redução da resposta simpática impedindo a depressão do baroreflexo arterial.

No SRA a formação da ECA desencadeia a ativação da Ang II, que se liga ao receptor AT1 que desempenha papel de vasoconstrição, retenção de sódio, pro-proliferação, pro-trombótico e formação de superóxidos. Essa cascata de evento expressa na IC, ocasiona uma piora do estado patológico. Entretanto a formação de ECA2 ativa um novo eixo do SRA, que por sua vez pode estimular a formação de Ang 1-7 que ao se ligar ao receptor MAS, que apresenta efeitos antiarrítmicos, antitrombóticos e proteção cardiorenal, além de exercer papel vasodilatador.

(KAR; GAO; ZUCKER, 2010) demonstraram em seus estudos que o exercício aeróbico reduz os níveis de ECA em coelhos com IC submetidos ao treinamento aeróbico, sendo que observa-se um aumento da expressão da ECA 2 para o mesmo grupo. Com esses achados uma provável ativação do eixo de formação de Ang 1-7 e ligação ao receptor MAS pode ser benéfico para os indivíduos com IC. O exercício aeróbico na IC sugere uma ativação da ECA2 e do eixo Ang (1-7) do SRA. A redução da ECA e a expressão aumentada da ECA2 em IC no cérebro pode explicar os benefícios encontrados do exercício aeróbico, como por exemplo diminuição na concentração plasmática de Ang II e com isso uma diminuição do efluxo simpático central na IC. Portanto o aumento da ECA2 e potencialmente Ang (1-7) no cérebro pode ser usado como uma estratégia para diminuir a resposta simpática na IC.

Liu *et al.* (2000) concluiu que o exercício aeróbico em coelhos com IC reduz significativamente a concentração plasmática de Ang II no grupo treinado, sendo que coelhos com IC - não treinados a concentração de Ang II era de 48.767/ml, entretanto os coelhos com IC – treinados a concentração era de 18.163/ml. A ativação simpática também analisada nesse estudo revelou que coelhos com IC sem treinamento apresentam maior excitação simpática com inibição do baroreflexo, sendo que mediante o treinamento aeróbico observa-se normalização do baroreflexo permitindo uma frequência cardíaca mínima diante do aumento de pico do exercício. Outro achado encontrado nesse estudo é que o bloqueio do receptor AT1, aumenta significativamente a sensibilidade do baroreflexo em coelhos não treinados sem efeito no grupo treinado. Esses dados sugerem uma relação entre Ang II, baroreflexo, atividade simpática e exercício aeróbico. Um dos mecanismos que permite propor a eficácia do treinamento aeróbico na IC, é fundamentado na hipótese de que mediante o bloqueio do receptor AT1 com administração do NO verifica-se uma resposta simpática inibitória, sendo que o treinamento aeróbico permite a expressão de NO e conseqüente inibição simpática.

Outro fator a ser considerado na IC e a relação existente entre a concentração plasmática de Ang II e a ativação do SRA e a gravidade da doença. Kato *et al.* (1996), após analisar indivíduos normais e com IC classificados em NYHA I, II e III, concluiu que os níveis de Ang II e atividade plasmática de renina aumentam consideravelmente de indivíduos normais para indivíduos com IC, sendo que pacientes em NYHA I e II apresentam valores muito próximos mediante o treinamento aeróbico, chegando até uma pequena redução

nos níveis de Ang II em NYHA II no pico de exercício. Para indivíduos classificados em NYHA III verifica-se um aumento em até três vezes em comparação com indivíduos normais.

A explicação para os valores encontrados no estudo de Kato *et al.* (1996), é justificada por mudanças no comportamento do baroreflexo que se encontra reduzido na IC, com isso otimizar a ação da renina nos rins e ativar a cascata de eventos do SRA. Os resultados desse estudo permite concluir que durante o exercício aeróbico o SRA tem sua ativação aumentada e que essa ativação correlaciona-se com gravidade da IC.

Em estudo onde foi analisada a velocidade do fluxo sanguíneo (FBV), diâmetro da artéria femoral (FAD), fluxo sanguíneo femoral (FBF), condutância femoral vascular (CVF), pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC), para investigar se um vasoconstritor não adrenérgico - Ang II, seria menos sensível a inibição metabólica em relação a um vasoconstritor adrenérgico $\alpha - 1$ agonista de epinefrina (PE). A PE, causou reduções moderadas na FAD, mas sem alterações na FBV, sendo que a Ang II não causou mudanças significativas na FAD, mas reduziu FBV. Ambas as drogas causaram efeitos hemodinâmicos maiores tanto para PA como FC. Entretanto a PE desencadeou aumento da PA em menor graduação quando comparado com a Ang II, e que a FC reduziu em maior escala com PE quanto comparado com Ang II. Esses dados sugerem que o SRA exerce forte influência sobre a ativação simpática mediante a inibição do baroreflexo.

6 - CONCLUSÃO

Por essa revisão narrativa foi possível estabelecer que a atividade aeróbica é uma importante ferramenta para controle da exacerbação neurohumoral presente na IC, uma vez que nos trabalhos apresentados nessa revisão demonstram que a redução dos níveis de Ang II está presente em grupos submetidos a atividade aeróbica e que diante dessa resposta ocorre redução da hiperativação simpática e uma melhora da expressão do baroreflexo. Além do mais dentro da própria cascata de evento do SRA, a atividade aeróbica pode induzir a ativação do eixo responsável pela síntese de Ang 1-7 com conseqüente ligação ao receptor MAS, permitindo a atuação de fatores de proteção cardiorenal, vasodilatação e antitrombóticos.

Os dados também permitem concluir que o exercício aeróbico é capaz de reduzir os níveis plasmáticos de Ang II e com isso evitar os efeitos deletérios desse eixo de ativação como a vasoconstrição, retenção de sódio, formação de superóxido, agentes pro- proliferação, e pro – trombóticos.

REFERÊNCIAS

1. Alreja G, Joseph J. Renin and cardiovascular disease: Worn-out path, or new direction? *World J Cardiol* 2011; v.3, p. 72-83.
2. Avila MD, Morgan JP, Yan X. Genetically modified mouse models used for studying the roles of the AT2 receptor in cardiac hypertrophy and heart failure. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2011. 2011:141039. Epub 2011 Apr 27.
3. Benedito B, Nattel S. Exercise training as a treatment for heart failure: potential mechanisms and clinical implications. *The Journal of Physiology* 2009, 587.21, p.5011-5013.
4. Bocchi EA, Marcondes –Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, e cols .Sociedade Brasileira de Cardiologia. III diretoria Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2009. V.93, p.1-71.
5. Brothers RM, Haslund ML, Wray DW, Raven PB, Sander M.Exercise induced inhibition of angiotensin II vasoconstriction in human thigh muscle. *The Journal of Physiology* 2006. 577-2, p.727-737.
6. Diretriz de reabilitação cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005. V.84, p.431-440.
7. Diretriz de reabilitação cardiopulmonar e metabólica: Aspectos práticos e responsabilidades. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2006. V.86, p.86-82.
8. Ferreira JCB, Bacurau AV, Evangelista FS, Coelho MA, Oliveira EM, Cassarini DE, Krieger JE, Brum PC. The role of local and systemic renin angiotensin system activation in a genetic model of sympathetic hyperactivity induced heart failure in mice.*Am J Physiol Regul Inter Comp Physiol* 2008. V.294, p.26-32.
9. Gademan MGJ, Swenne CA, Wewey HF, Laarse AVDL, Maan AC, Vooren HV, Pelt VP, Exel HJV, Lucas CMHB, Cleuren GJV, Somer S, Schalijs MJ, Wall EVDW. Effect of exercise training on autonomic derangement and neurohumoral activation in chronic heart failure. *Journal of Cardiac Failure* 2007, v.13, p.204-303.

10. Jondsdottir S, Andersen KK, Sigurosson AF, Sigurosson SB. The effect of physical training in chronic heart failure. *The European Journal of Heart Failure* 2006; v.8 , p. 97-101.
11. Kar S, Gao L, Zucker IH. Exercise training normalizes ACE and ACE2 in the brain of rabbits with pacing induced heart failure. *Journal of Applied Physiology* 2010. v. 108, p.923-932.
12. Kato M, kinugawa T, Omodani H, Osaki S, Ahmmed GU, Ogino K, Hisatome I, Miyakoda H, Thames MD. Response of plasma norepinephrine and renin angiotensin aldosterone system to dynamic exercise in patients with congestive heart failure. *Journal of cardiac Failure* 1996. V.2, p.103-110.
13. Keidar S, Kaplan M, Lazarovich AG. ACE 2 of the heart failure: From angiotensin I to angiotensin (1-7). *Cardiovascular Research* 2007. V.73, p.463-469.
14. Keteyian SJ. Exercise training in congestive heart failure: Risks and benefits. *Progress in cardiovascular disease* 2011. vol.53, p. 419-428.
15. Liu JL, Irvine S, Reid IA, Patel KP, Zucker IH. Chronic exercise reduces sympathetic nerve activity in rabbits with pacing induced heart failure: A role for angiotensin II. *Circulation*, 2000. V.102, p.1854-1862.
16. Mousa TM, Liu D, Cornish KG, Zucker IH. Exercise training enhances baroreflex sensitivity by an angiotensin II dependent mechanism in chronic heart failure. *Journal of Applied Physiology* 2007. v.104, p.616-624.
17. Negrão CE, Middlekauff HR. Exercise training in heart failure; Reduction in angiotensin II, sympathetic nerve activity, and baroreflex control. *Journal of Applied Physiology* 2008. v.104,p.577-578.
18. Pereira MG, Ferreira JC, Junior CRB, Mattos KC, Rosa KT, Irigoyen MC, Oliveira EM, Krieger JE, Brum PC. Exercise training reduces cardiac angiotensin II levels and prevents cardiac dysfunction in a genetic model of sympathetic hyperactivity induced heart failure in mice. *European Journal Applied Physiol* 2009. V.105, p.843-850.

19. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with heart failure (ExtraMATCH). *BMJ*, doi: **10.1136/bmj.37938.645220.EE** (published 16 January 2004).
20. Sampaio WO, Nascimento AAS, Santos RAS. Systemic and regional hemodynamic effects of angiotensin (1-7) in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003. v.284, P.1985-1994.
21. Trindade DC, Trindade RC, Marassi MP, Martins OPPR, Sousa RHC, Mattos EC, Junior AC, Reis LC, Olivares EL. Role of renin-angiotensin system in development of heart failure induced by myocardial infarction rats. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* 2007. V.79(2), p.251-259.
22. Zucker IH, Wang W, Pliquett RU, Liu JL, Patel KP. The regulation of sympathetic outflow in heart failure. The roles of angiotensin II, Nitric oxide, and exercise training. *Annals New York Academy of Sciences* 2001; 940:431-43.
23. Campagnole Santos MJ, Haibara AS. Reflexos cardiovasculares hipertensão arterial. *Revista Brasileira de Hipertensão* 2001: vol :8 (1) Janeiro/ Março 2001
24. Pereira MG. Efeito do treinamento físico aeróbico sobre a via do sistema renina angiotensina em modelo genético de insuficiência cardíaca. Tese de dissertação de Mestrado USP. <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5160/tde-08092009-145443/pt-br.php>.