

**A PRESENÇA DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA EM VÁRIOS
ÓRGÃOS - REVISÃO DE LITERATURA**

**THE PRESENCE OF RENIN ANGIOTENSIN IN VARIOUS BODIES -
LITERATURE REVIEW**

MACIEL, Rubens Pimenta

Mestrando em Biologia oral USP/FOB – Bauru – SP

rubensmaciel@usp.br

MUZZI, Ruthnéa Aparecida Lázaro

Docente do curso de Medicina Veterinária do UFLA/FAR – Lavras – MG

ralmuzzi@dmv.ufla.br



RESUMO

O Sistema Renina-Angiotensina corresponde a um complexo sistema hormonal, cujo papel fundamental está relacionado com a homeostasia hidroeletrolítica do organismo e o controle da pressão arterial. Esse sistema endócrino promove a produção de angiotensina II, a qual exerce seus efeitos pela interação com receptores específicos. O conceito clássico do sistema renina angiotensina circulante está sendo modificado, pois tem sido demonstrada a existência de sistemas locais capazes de gerar angiotensinas de forma independente do sistema renina angiotensina circulante em vários tecidos e órgãos. A inibição de alguns receptores auxilia a prevenção e controle de algumas doenças, principalmente cardiovascular.

Palavra-chave: Renina, Inibidores da Enzima conversora de angiotensina (ECA), Sistema Renina-Angiotensina (SRA).

ABSTRACT

The renin-angiotensin corresponds to a complex hormonal system whose fundamental role is linked to the regulation of body fluids and electrolyte homeostasis and control of blood pressure. This endocrine system promotes the production of angiotensin II, which exerts its effects through interaction with specific receptors. The classical concept of the current renin angiotensin system being modified as it has now been demonstrated the existence of local systems that can generate angiotensins independent of the current renin angiotensin system in various tissues and organs. Inhibition of some receptors helps in the prevention and control of certain diseases, especially cardiovascular.

Keyword: Renin, inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE) Renin-Angiotensin System (RAS).

INTRODUÇÃO

Sistema Renina Angiotensina

O sistema renina-angiotensina (SRA) circulante é um sistema endócrino que promove a liberação de angiotensina (Ang) II, a qual exerce seus efeitos pela interação com receptores específicos (PEACH, 1977; LEUNG, 2004; PAUL; MEHR; KREUTZ,



2006). A Ang II é gerada pela ação da renina, uma enzima produzida pelos rins, sobre o angiotensinogênio plasmático, produzido pelo fígado, formando o decapeptídeo Ang I ($\text{Asp}^1\text{-Arg}^2\text{-Val}^3\text{-Tyr}^4\text{-Ile}^5\text{-His}^6\text{-Pro}^7\text{-Phe}^8\text{-His}^9\text{-Leu}^{10}$), que é clivado na ligação $\text{Phe}^8\text{-His}^9$ pela enzima conversora de Ang I, presente em abundância no endotélio pulmonar, liberando o octapeptídeo ativo Ang II ($\text{Asp}^1\text{-Arg}^2\text{-Val}^3\text{-Tyr}^4\text{-Ile}^5\text{-His}^6\text{-Pro}^7\text{-Phe}^8$). A Figura 1 ilustra o SRA com os componentes descritos acima, além de outros que serão apresentados a seguir.

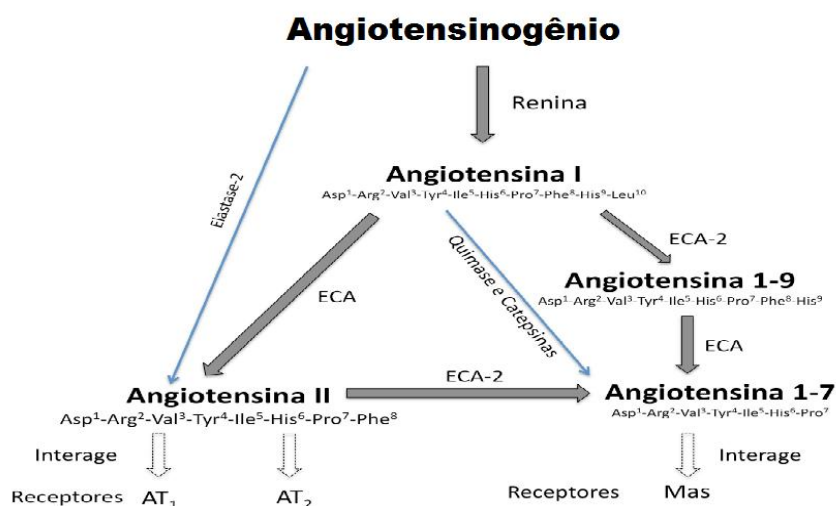


Figura I – Principais componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (LIMA, M.C, 2011)

Renina

A enzima renina é uma glicoproteína de 340 aminoácidos, sendo sintetizada e armazenada sob a forma inativa, denominada pró-renina nas células justaglomerulares dos rins, que são células musculares lisas modificadas localizadas nas paredes das arteríolas aferentes (OLIVEIRA, M *et al.* 1999).

Com a queda de pressão arterial, reações intrínsecas nos próprios rins fazem com que muitas moléculas de pró-renina sejam clivadas liberando a renina. A secreção da renina é controlada por 3 mecanismos: 2 agem predominantemente nos rins (mecanismo de mácula densa e mecanismo barorreceptor infra-renal) e o terceiro que age por meio do SNC (mecanismo do receptor β -adrenérgico). O mecanismo denominado de *feedback* negativo de alça curta consiste no fato de que elevações da secreção de renina aumentam a formação de Ang II, que, interagindo com seus receptores renais, inibe a

liberação de renina nas células justaglomerulares. O mecanismo de *feedback* negativo de alça longa consiste na inibição da liberação da renina devido a aumentos da pressão arterial induzidos pela Ang II (JACKSON; GARRISON, 1995).

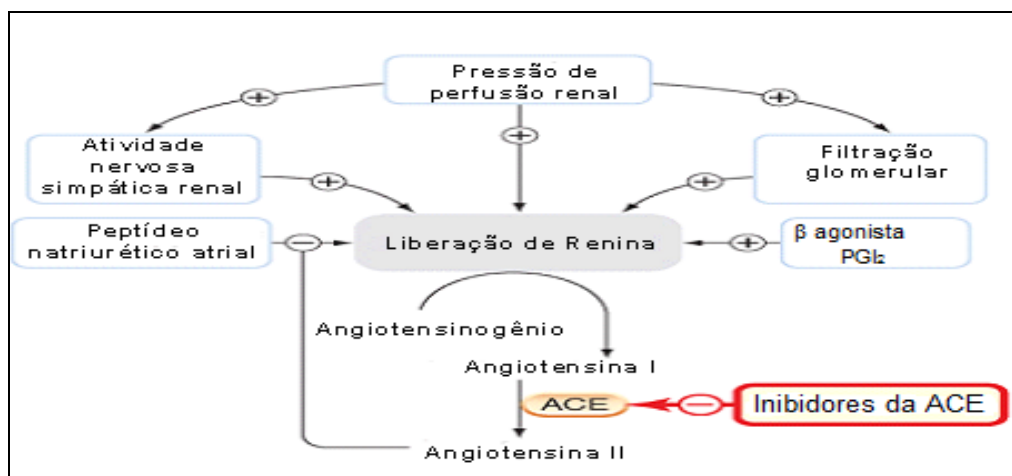


Figura II Controle da liberação e formação de Renina. ACE, enzima conversora de Angiotensina ; PGI₂, Prostaglandina. (RANG e DALE 2007)

Enzima Conversora de Angiotensina (ECA)

A enzima conversora de angiotensina humana, uma metaloprotease de ligação de membrana, contém 1.278 resíduos de aminoácidos e possui 2 domínios homólogos, cada um com um local catalítico e com uma região de ligação do zinco (SOUBRIER *et al.*, 1988; BERSTEIN *et al.*, 1989). A ECA é encontrada abundantemente no endotélio dos vasos pulmonares (RYAN *et al.*, 1975, 1976) e também no plasma e em diversos tecidos orgânicos como: endotélio vascular (CALDWELL *et al.*, 1976; RYAN *et al.*, 1976), cérebro, placenta, intestino e nos túbulos renais (HALL *et al.*, 1976; ERDÖS; SKIDGEL, 1986; SCHULZ *et al.*, 1988).

Angiotensina I

A angiotensina I é um peptídeo de 10 aminoácidos (Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷-Phe⁸-His⁹-Leu¹⁰) desprovido de propriedades vasoconstritoras para produzir alterações funcionais significativas na função circulatória; serve como substrato para vias enzimáticas formadoras de Ang II (PAUL; MEHR; KREUTZ, 2006).



Angiotensina II

Pela ação da ECA, há a liberação dos 2 últimos aminoácidos da Ang I (His⁹-Leu¹⁰), formando a Ang II, um octapeptídeo (Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷-Phe⁸). A Ang II é considerada o principal peptídeo efetor do SRA. Além do seu efeito vasoconstritor e estimulatório sobre a secreção de aldosterona, a Ang II tem uma ação inotrópica e cronotrópica positiva sobre o coração (PEACH, 1977). Em adição aos seus efeitos no sistema cardiovascular, tem-se demonstrado que a Ang II está envolvida em outras funções, tais como mitogênese de fibroblastos da pele, síntese de DNA por células do ligamento periodontal, regulação da formação óssea, crescimento celular, apoptose, geração de espécies reativas ao oxigênio, secreção hormonal, ações pró-fibrogenéticas, tônus vascular e indução da liberação de prostaglandina E₂ (PGE₂) em fibroblastos gengivais humanos (LUNDERGAN *et al.*, 1999; HIRUMA *et al.*, 1997; HAGIWARA *et al.*, 1998; LAMPARTER *et al.*, 1998; LEUNG, 2004; SEGAWA *et al.*, 2003; PAUL; MEHR; KREUTZ, 2006).

Vários estudos têm mostrado a participação de outras enzimas, além da ECA, na geração de Ang II. Também é observado a formação de Ang II de forma independente da ECA na artéria coronária de hamster. Urata *et al.* (1990a) demonstraram *in vitro* um duplo caminho para a formação de Ang II em homogenatos de coração humano. Esses autores observaram que aproximadamente 80% da formação total de Ang II associava-se à presença de uma serino-protease até então desconhecida, enquanto a atividade formadora de Ang II dependente da ação da ECA era responsável somente por aproximadamente 11% da formação total de Ang II. Esta serino-protease cardíaca foi posteriormente purificada e identificada como um novo membro da família quimase e, desde então, denominada de quimase do coração humano (URATA *et al.*, 1990b).



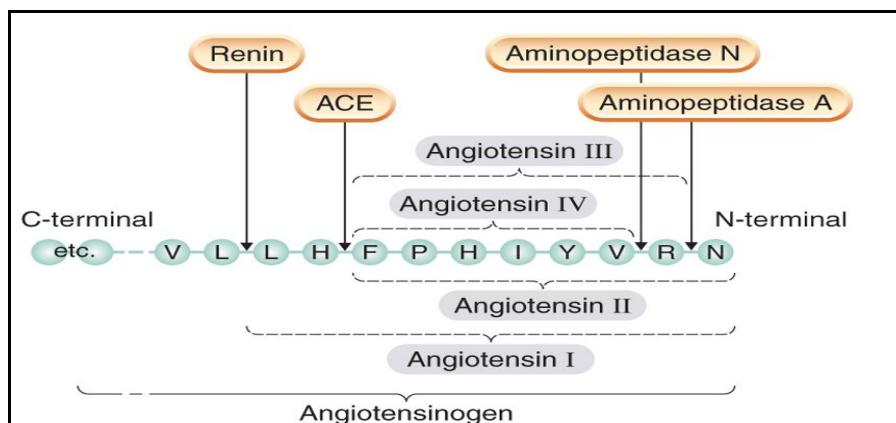


Figura III Formação das Angiotensinas I-IV a partir do N-terminal da proteína precursora, o angiotensinogênio. Renin, renina; ACE, enzima conversora de angiotensina. (RANG e DALE 2007).

Embora várias enzimas, incluindo a tripsina, quimotripsina, tonina, catepsina G, calicreína e quimase I de rato, possam produzir Ang II *in vitro* por meio da clivagem da ligação Phe⁸-His⁹ da Ang I (URATA; NISHIMURA; GANTEN, 1995; HOLLENBERG; FISHER; PRICE, 1998), a atividade fisiológica das mesmas no sistema cardiovascular *in vivo* não está esclarecida. Além disso, algumas destas enzimas, como por exemplo, tripsina e quimotripsina, também degradam a Ang II (LE TRONG; NEURATH; WOODBURY, 1987), deixando em dúvida a função destas enzimas na formação deste hormônio. Interessante notar que, enquanto as quimases humana e de hamster clivam eficientemente Ang I, formando Ang II (TAKAI *et al.*, 1996; URATA *et al.*, 1990b), a quimase I de rato apresenta principalmente atividade de degradação da Ang II (LE TRONG; NEURATH; WOODBURY, 1987). Dados gerados a partir da suscetibilidade dessas diferentes enzimas a inibidores de proteases permitiram a classificação das enzimas formadoras de Ang II em três categorias (ARAKAWA, 1996). A primeira categoria corresponde à metalodipeptidil carboxipeptidase conhecida como ECA. A segunda categoria inclui um grupo de serino-proteases sensíveis à quimostatina, tais como a enzima geradora de Ang II sensível à quimostatina da artéria mesentérica de cão (OKUNISHI *et al.*, 1987), quimase (URATA *et al.*, 1990b; TAKAI *et al.*, 1996), catepsina G (TONNESEN *et al.*, 1982) e elastase-2 (PAULA *et al.*, 1998; SANTOS C *et al.*, 2002a; SANTOS C *et al.*, 2002b; SANTOS C

et al.; 2003; SANTOS C *et al.*, 2004). A terceira categoria agrupa as serino-proteases sensíveis à aprotinina, destacando-se a calicreína (MARUTA; ARAKAWA, 1983), e tripsina (ARAKAWA, 1996).

Angiotensina-(1-7).

A Ang.-(1-7) é um componente bioativo do SRA, sendo um heptapeptídeo (Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷) amino-terminal formado a partir da Ang I por ação de endopeptidases neutras, ou seja, por uma via independente da ECA (SANTOS, R *et al.*, 1988; SANTOS; COMPAGNOLE-SANTOS, 1994). Algumas destas enzimas como a neprilisina estão envolvidas no metabolismo do fator natriurético atrial e bradicinina. A ECA também tem sido envolvida no metabolismo e quebra da Ang.-(1-7), sugerindo uma interação entre diferentes sistemas de peptídeos cardiovasculares (PAUL; MEHR; KREUTZ, 2006). A Ang.-(1-7) tem ações contra-regulatórias com a Ang II, como a proliferação celular da Ang II e ações anti-proliferativas da Ang.-(1-7). Enquanto a Ang II tem efeitos vasoconstritores, a Ang.-(1-7) tem efeitos vasodilatadores. A Ang.-(1-7) pode regular a pressão sanguínea, a função cardíaca e o crescimento celular, sendo talvez importante futuramente no tratamento de doenças cardíacas, câncer, doença renal e pré-eclampsia (TRASK; FERRARIO, 2007).

Angiotensina 1-9.

A angiotensina 1-9 (Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷-Phe⁸-His⁹) é conhecida como um peptídeo com pouca atividade biológica (KRAMKOWSKI; MOGIELNICKI; BUCZKO, 2006). Acredita-se que seja inativa até que a ECA a clive e libere Ang.-(1-7). Subsequentemente, Ang 1-7 é inativada pela liberação do dipeptídeo C-terminal para formar Ang 1-5 (Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵) (CHEN *et al.*, 2005). Por ser provavelmente o principal produto do metabolismo de Ang I em plaquetas, a Ang 1-9 pode estar envolvida na regulação da função plaquetária (KRAMKOWSKI, MOGIELNICKI, BUCZKO, 2006). Em concentrações micromolares, Ang 1-9 inibe a ECA (SNYDER; WINTROUB, 1986; MARCIC *et al.*, 1999) e potencializa a ação da bradicinina em seu receptor B₂ (MARCIC *et al.*, 1999). Em coração humano, a catepsina A (CATA) gera derivados Ang 1-9 e Ang 1-7 a partir de Ang I (JACKMAN *et al.*, 2002).



Receptores da Angiotensina.

A Ang II possui interações com diferentes tipos de receptores, conhecidos como AT₁ e AT₂. No músculo esquelético vascular, o receptor AT₁, membro da família de receptores ligados à proteína G, possui 7 regiões transmembrânicas com 359 aminoácidos, é mediador da angiogênese e possui propriedades vasoconstritoras, enquanto que o receptor AT₂ tem 363 aminoácidos, possuindo propriedades vasodilatadoras e inibindo a angiogênese. Os subtipos de receptores AT₁ e AT₂ apresentam estruturas genômicas e localizações diferentes, e também expressão e regulação específicas para cada tecido. Em quimiorreceptores do corpo da carótida, o receptor AT₁ pode mediar a liberação de cálcio intracelular. As funções da Ang II, tais como constrição vascular, proliferação celular e liberação da aldosterona são conhecidas por serem mediadas via receptores AT₁. Em ratos e camundongos, dois subtipos de receptores AT₁ foram clonados e caracterizados: AT_{1a} e AT_{1b} (LINDERMAN; GREENE, 2001; PAUL; MEHR; KREUTZ, 2006; LAM; LEUNG, 2002; HIRASAWA *et al.*, 2002; INAGAMI *et al.*, 1994; de GASPARO; SIRAGY, 1999; de GASPARO *et al.*, 2000; SPETH; THOMPSON; JOHNS, 1995; WRIGHT; YAMAMOTO; HARDING, 2008).

Há evidências de um receptor de angiotensina adicional denominado AT₄, que interage com um peptídeo de Ang truncado, a Ang IV ou Ang 3-8 (Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷-Phe⁸). AT₄ foi originalmente definido como específico tendo local de ligação de alta afinidade para Ang IV (PAUL; MEHR; KREUTZ, 2006) e parece estar relacionado à consolidação da memória, fluxo sanguíneo, reabsorção tubular renal e proliferação celular (WRIGHT; YAMAMOTO; HARDING, 2008).

O protooncogene Mas é sugerido como um receptor funcional de angiotensinas (JACKSON, *et al.*, 1988). O Mas é caracterizado como um receptor acoplado à proteína G, originalmente descrito como um fator envolvido na tumorigênese. Os efeitos do receptor Mas podem ser mediados por Ang 1-7 ou outros peptídeos de angiotensina, o que sugere alguma relevância funcional *in vivo* (PAUL; MEHR; KREUTZ, 2006).



Evidências de um Sistema Renina-Angiotensina local em tecidos bucais.

Ohuchi *et al.* (2002) sugeriram, por meio da utilização de fármacos antagonistas de receptores de Ang II, que a proliferação de fibroblastos gengivais de cobaia estimulada pela fenitoína e nifedipina é mediada indiretamente por receptores AT₁ presentes em fibroblastos gengivais em cultura. Os autores também sugeriram que Ang II é sintetizada localmente nestas células.

Segawa *et al.* (2003) investigaram o efeito da Ang II sobre a produção de PGE₂ em fibroblastos gengivais humanos. Um antagonista de receptores AT₁, mas não um antagonista de receptores AT₂, foi capaz de inibir a produção de PGE₂ estimulada pela Ang II administrada exogenamente.

Berggreen e Heyeraas (2003) sugeriram, com a utilização de fármacos antagonistas de receptores AT₁, a existência destes receptores na polpa dentária e no tecido gengival de furão quando estudaram o efeito da Ang II sobre o fluxo sanguíneo em tecidos orais destes animais.

Ohuchi *et al.* (2004) demonstraram que a Ang II induziu a proliferação de fibroblastos gengivais de coelhos de maneira concentração-dependente. Esta proliferação foi inibida por um antagonista de receptores AT₁, porém não foi alterada por um antagonista de receptores AT₂, sugerindo, portanto, que a proliferação de fibroblastos gengivais de coelho induzida pela Ang II nestas células cultivadas ocorre via receptores AT₁. Adicionalmente, em complemento aos achados farmacológicos, os autores demonstraram a presença dos receptores AT₁ e AT₂ nestas células com auxílio da técnica de Western blot.

Os receptores AT₁ e AT₂ foram encontrados na polpa dental por Souza *et al.* (2007), demonstrando a participação destes receptores de Ang II na pulpite pelo envolvimento tanto no estabelecimento como na modulação das alterações pulpares.

Experimentos recentes mostraram que no tecido gengival de rato existe a expressão de RNAm para todos os componentes do SRA, presença da renina (experimentos de imunohistoquímica) e atividade da ECA em homogenatos de tecido gengival (Santos *et al.*, 2009).



O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona na Inflamação Vascular.

A angiotensina II é o principal efetor do Sistema Renina Angiotensina (SRA), e um dos principais mediadores da hipertensão e da remodelagem vascular. Além de ser um potente peptídeo vasoativo, a Angiotensina II exerce efeito proinflamatório na vascularização induzindo integrinas, moléculas de adesão, citocinas e crescimento dos mediadores de fibroblastos através da ativação das vias redox-sensitivas e de fatores de transcrição. Dados clínicos sugerem que a inflamação, envolva mecanismos de complicação da hipertensão na fisiopatologia.

Antagonistas do SRA tem demonstrado exercer uma proteção cardiovascular em algumas situações por meio dos efeitos vasculares anti-inflamatório, já que a Angiotensina II regula múltiplas etapas no recrutamento de leucócitos no interior da parede vascular, por ambos os receptores AT1 e AT2 .

A hiperplasia e a hipertrofia estimulada pela Angiotensina II nas células vasculares do músculo liso pelo receptor AT₁ fator de crescimento transativador epidérmico (EGF), fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF) e receptores do fator de crescimento do tipo insulina (IGF). Contudo a angiotensina II induz a apoptose nas células vasculares do músculo liso em condições fisiopatológicas associadas a inflamação vascular já que o receptor de AT₂ aumenta esta regulação (produção). A angiotensina II também está envolvida crucialmente na fibrose e esses receptores têm papéis opostos: o receptor AT₁ age nos mediadores profibróticos e o receptor AT₂ no mediador antifibrótico.

Nos vasos a ativação dos receptores AT₁ promove aterogênese e induz estresse oxidativo (GOODFRIEND, T.L; ELLIOTT, M.E; CATT, K.J. 1996). De fato, a Angiotensina II em células vasculares endoteliais humanas provoca a formação de espécies reativas de oxigênio como o O₂ e H₂O₂, via ativação da NADH/NADPH oxidases. Como consequência aparecem hiperplasia e hipertrofia da célula muscular lisa (ZHANG, H. et al, 1999; ZAFARI, A.M. et al, 1998).

O Sistema Renina-Angiotensina no Ovário.

Além das gonadotrofinas e esteróides gonadais, outros fatores participam da regulação da função ovariana, dentre estes incluem-se fatores de crescimento e diversos



peptídeos regulatórios, como os peptídeos natriuréticos e o sistema renina-angiotensina (SRA).

A Ang-II estimula a ovulação, maturação dos oócitos e produção de estradiol, progesterona e prostaglandinas; a produção de Ang-II, por sua vez, é estimulada pela Hormônio Gonadotrofina Coriônica. Entretanto, a inibição da produção de Ang-II por inibidor de ECA não altera a esteroidogênese ou a ovulação. Tais efeitos poderiam ser devidos à Ang-(1-7), um peptídeo do SRA cuja formação pode ocorrer independente da ECA.

Estudos recentes mostram que a angiotensina (1-7), estimula a produção de estradiol *in vitro*, tornando evidente a participação do SRA em disfunções ovarianas, tais como a síndrome de hiperestimulação ovariana e a síndrome do ovário policístico. Estudos demonstraram que a síndrome de hiperestimulação ovariana com o tratamento de gonadotrofinas estimula o SRA ovariano, e que o uso de inibidores da ECA diminui a incidência e a gravidade da síndrome.

Na síndrome do ovário policístico foi demonstrado aumento de renina e Ang-II ovarianas, enquanto que o aumento da pró-renina plasmática se correlaciona com a concentração de andrógeno, uma característica básica da síndrome (REIS, A.M , Raposo-Costa, A.P , 2000)

Sistema Renina-Angiotensina e o risco cardiovascular.

O sistema renina-angiotensina desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e na fisiopatologia da hipertensão e da doença cardiovascular. Na hipertensão, artérias de pequeno e grande calibre passam por mudanças estruturais, mecânicas e funcionais que contribuem com complicações vasculares e aumento do risco cardiovascular (SCHIFFIRN, L.E ; PARADIS, P; MARCHESI, C; 2008).



Receptor	Nome Completo	Ligantes	Função
AT ₁	Receptor do tipo 1 de Angiotensina II	Angiotensina II Angiotensina III	Vasoconstrição, liberação e estimulação da aldosterona, atividade nervosa simpática, estimulação do crescimento celular, inflamação.
AT ₂	Receptor do tipo 2 de Angiotensina II	Angiotensina II	Antagonismo dos efeitos do AT ₁ , estimulação da apoptose, proteção do tecido neural, possível sinergismo com inflamação promovida por AT ₁ .
AT ₄	Receptor de Angiotensina IV	Angiotensina IV	Vasodilatação, diminuição do transporte tubular de sódio, melhora na memória, possibilidade de promover inflamação.
R/P-R	Receptor de renina e Pro-renina	Renina e Pró-renina	Aumento na geração de angiotensina.
mas	Mas oncogênese	Angiotensina (1-7)	Efeito antagonista do AT ₁ , antidiurético, inibidor da células de crescimento.

Figura V- Receptores de células de superfície do sistema renina angiotensina.

Adaptado SCHMIEDER,R.E. 2007.

A ativação excessiva do sistema renina-angiotensina-aldosterona tem sido reconhecida como elemento de importância na progressão de lesões de órgãos alvo como hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia vascular, remodelação ventricular pós-infarto do miocárdio e alterações renais (CHENG, A; FRISHMAN, W.H; 1998).

A melhoria do risco cardiovascular em pacientes pelo bloqueio do sistema renina-angiotensina é causada pela redução da pressão arterial, mas inclui efeitos adicionais não-hemodinâmicos. Estudos recentes comprovam que os bloqueadores dos receptores de angiotensina e inibidores da enzima conversora de angiotensina são intervenções recomendadas e comprovadas para reduzir os danos em órgãos-alvo na aterosclerose, hipertensão e diabetes (SCHIEDER et.al, 2007).

Tais efeitos proporcionados pelos inibidores da ECA, são usado contra uma variedade de doenças, incluindo a hipertensão, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, nefropatia diabética e outras formas de nefropatias (CHEUNG, BMY 2002). Além de converter a angiotensina I em angiotensina II, a ECA também inativa as cininas (GAVRAS, H. CORCORAN. 1994), portanto os inibidores da ECA aumentam



os níveis de bradicinina, o que contribui para seu efeito anti-hipertensivo. Além de reduzir a pressão arterial, os inibidores da ECA promovem regressão da hipertrofia ventricular (DAHLOF, B; PENNERT, K; HANSSON, L. 1992), melhora a disfunção endotelial (MANCINI, GB; HENRY, GC; MACAYA,C et al 1996) , reduzem a mortalidade e melhoram a função cardíaca pós-infarto (PFEFFER; BRAUNWALD; MOYET et al., 1992) e reduzem a progressão da nefropatia diabética (LEWIS, EJ. Et al 1993) e de outras nefropatias (MASCHIO, G; ALBERTI, P; JANIN, G. 1996).

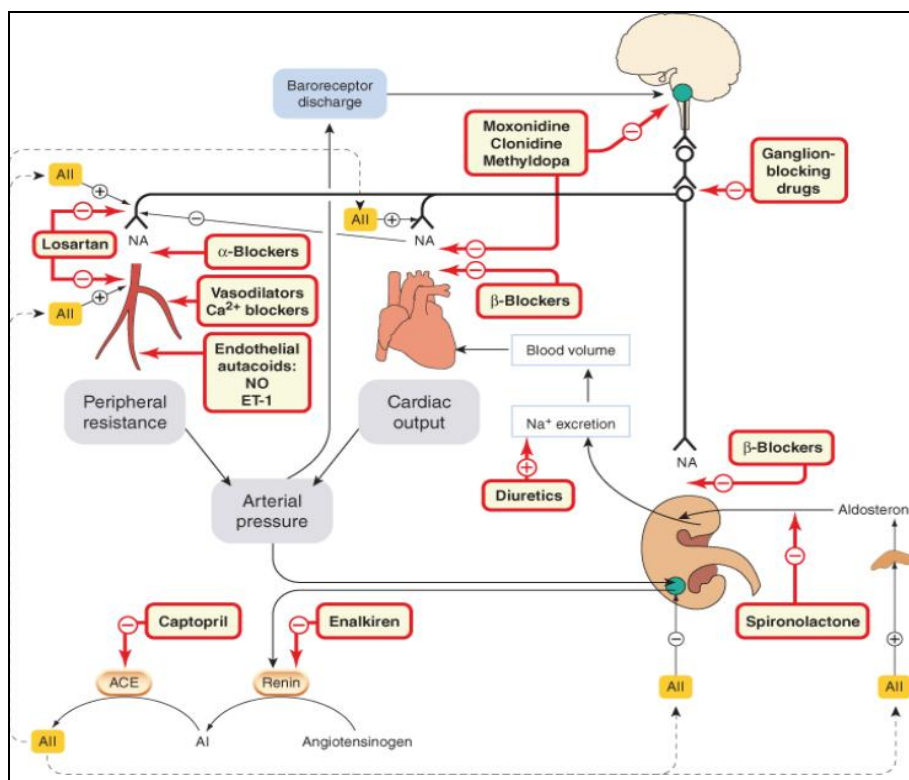


Figura VI- Diagrama mostrando os principais mecanismos envolvidos na regulação da pressão arterial (linhas pretas) e os locais de ação dos anti-hipertensivos (quadros sombreados + linhas vermelhas). ECA, enzima conversora de angiotensina; AI, angiotensina; AII, angiotensina II; ET-1, endotelina; NE, noradrenalina; NO, óxido nítrico. RANG e DALE 2007.

Estes marcantes sucessos dos inibidores da ECA estimularam a busca por medicamentos alternativos para o bloqueio do SRA, como o desenvolvimento dos antagonistas de receptores AT1 da Ang II. Estes fármacos bloqueiam os receptores



AT1, mas não o AT2. Ao mesmo tempo, os níveis de Ang II aumentam, podendo ocorrer estimulação exagerada dos receptores AT2 que pode contribuir para o efeito vasodilatador do medicamento (HORIUCHI, M; AKISHITA, M; DZAU, VJ. 1999). No entanto achados recentes apontam para efeitos pró-inflamatórios, fibróticos e proliferativos da estimulação do AT2 . Outro efeito comprovado sobre o antagonismo nos receptores AT1 sobre os inibidores da ECA é a ausência da tosse como para-efeito (CHEUNG, BMY 2002).

CONCLUSÃO

O sistema renina angiotensina aldosterona desempenha um importante papel central no controle da eliminação de Na^+ e do volume líquido, bem como do tônus muscular controlando assim a regulação da pressão arterial e da homeostase. Sendo assim a angiotensina II seu principal efector, onde é um dos principais mediadores da remodelagem vascular na hipertensão.

Estudos recentes demonstram que o sistema renina angiotensina foi detectado em diversos órgãos e em diversas situações patológicas e fisiológicas e que recentemente tem se atribuído um papel relevante quando esse sistema entra em estado de hiperatividade em relação à fisiopatologia da hipertensão e outras patologias cardiovasculares e renais.

Com o intuito de evitar problemas decorrentes desse desequilíbrio a indústria vem aplicando seus esforços em descobrir e aprimorar antagonistas seletivos do sistema renina angiotensina como também agentes inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), afim de se evitar tais complicações decorrentes desse desequilíbrio. O desenvolvimento de medicamentos irá proporcionar à diversas pessoas uma melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

Arakawa K. Serine protease angiotensin II systems. *J Hypertens Suppl* 1996 Dec;14(5):S3-7.



Berstein KE, Martin BM, Edwards AS, Berstein EA. Mouse angiotensin-converting enzyme is a protein composed of two homologous domains. *J Biol Chem.* 1989; 264: 11945-51

Caldwell PR, Seegal BC, Hsu KC, Das M, Soffer RL. Angiotensin-converting enzyme: vascular endothelial localization. *Science.* 1976; 191(4231):1050-1.

Cheng A, Frishman WH. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors as monotherapy and in combination with diuretic and calcium channel blockers. *J Clin Pharmacol* 38: 477-91,1998.

Cheung BMY. Blockade of the renin-angiotensin system. *HKMJ* 2002;8:185-91

Dahlof B, Pennert K, Hansson L. reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-110

Erdös EG, Skidgel RA. The unusual substrate specificity and the distribution of human angiotensin I converting enzyme. *Hypertension.* 1986; 8 (Suppl 1):34-7.

Gavras H. Corcoran Lecture. Angiotensin-converting enzyme inhibition and the heart. *Hypertension* 1994;23:813-8

Goodfriend, T.L; Elliott, M.E; Catt, K.J. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996;334:1649-54.

Hagiwara H, Hiruma Y, Inoue A, Yamaguchi A, Hirose S. Deceleration by angiotensin II of the differentiation and bone formation of rat calvarial osteoblastic cells. *J Endocrinol* 1998 Mar;156(3):543-50.



Hall ER, Kato J, Erdös EG, Robinson CJG, Oshima G. Angiotensin I-converting enzyme in the nephron. *Life Sci.* 1976; 18:1299-303.

Hirasawa K, Sato Y, Hosoda Y, Yamamoto T, Hanai H. Immunohistochemical localization of angiotensin II receptor and local rennin-angiotensin system in human colonic mucosa. *J Histochem Cytochem.* 2002; 50(2):275-82.

Hiruma Y, Inoue A, Hirose S, Hagiwara H. Angiotensin II stimulates the proliferation of osteoblast-rich populations of cells from rat calvariae. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 Jan;230(1):176-8.

Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 1998 Sep;32(3):387-92.

Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 1999;33:613-21

Inagami T, Iwai N, Sasaki K, Yamano Y, Bardhan S, Chaki S *et al.* Cloning, expression and regulation of angiotensin II receptors. *Eur Heart J.* 1994; 15 Suppl D:104-7.

Jackman HL, Massad MG, Sekosan M, Tan F, Brovkovich V, Marcic BM, Erdös EG. Angiotensin 1-9 and 1-7 release in human heart: role of cathepsin A. *Hypertension.* 2002; 39(5):976-81.

Jackson EK, Garrison JC. Renin and angiotensin. In: Molinoff PB, Ruddon, Goodman & Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics.* New York: McGraw-Hill, 1995. p.773-58

Lam SY, Leung OS. A locally generated angiotensin system in rat carotid body. *Regul Pept* 2002; 107: 97-103.



Lamparter S, Kling L, Schrader M, Ziegler R, Pfeilschifter J. Effects of angiotensin II on bone cells in vitro. *J Cell Physiol* 1998 Apr;175(1):89-98.

Le Trong H, Neurath H, Woodbury RG. Substrate specificity of the chymotrypsin-like protease in secretory granules isolated from rat mast cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987 Jan;84(2):364-7.

Leung PS. The Peptide hormone angiotensin II; its new functions in tissues and organs. *Curr Protein Pept Sci*. 2004; 5(4):267-73.

Lewis EJ, Husicker LG, Bain RP, Rohde RD. the effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.

Lima, MC. O sistema renina-angiotensina na doença periodontal induzida experimentalmente em ratos. 2011.

Linderman JR, Greene AS. Distribution of angiotensin II receptor expression in the microcirculation of striated muscle. *Microcirculation*. 2001; 8(4):275-81.

Lundergan WP, Ferry D, Kobayashi H, Snowdowne KW. Angiotensin-II increases cytoplasmic calcium, cell number and total DNA for human periodontal ligamental cells in vitro. *J Periodontal Res* 1999 May;34(4):223-8.

Mancini GB, Henry GC, Macaya C et al. angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial in Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94:258-65



Marchesi, C; Paradis,P; Schiffrin, E.L. Lady Davis Institute for Medical Research and Department of medicine 2008.

Maschio G, Alberti P, Janin G. ACE inhibition in progressive renal insufficiency study group: effect of the angiotensin-converting-enzyme benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;334:939-45

Nickenig G, Geisen G, Vetter H, Sachinidis A. Characterization of angiotensin receptors on human skin fibroblasts. *J Mol Med* 1997 Mar;75(3):217-22.

Ohuchi N, Hayashi K, Koike K, Kizawa Y, Kusama T, Ohsawa M, Taniguchi Y, Iwamoto K, Sano M, Murakami H. Pharmacological properties of angiotensin II receptors in cultured rabbit gingival fibroblasts. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2004 Mar;137(3):281-9.

Ohuchi N, Koike K, Sano M, Kusama T, Kizawa Y, Hayashi K, Taniguchi Y, Ohsawa M, Iwamoto K, Murakami H. Proliferative effects of angiotensin II and endothelin-1 on guinea pig gingival fibroblast cells in culture. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2002 Aug;132(4):451-60.

Okunishi H, Miyazaki M, Okamura T, Toda N. Different distribution of two types of angiotensin II-generating enzymes in the aortic wall. *Biochem Biophys Res Commun* 1987 Dec;149(3):1186-92.

Oliveira MA, Fortes ZB, Santos RA, Kosla MC, De Carvalho MH. Synergistic effect of angiotensin (1-7) on bradykinin arteriolar dilation in vivo. *Peptides*. 1999; 20(10):1195-201.

Paul M, Mehr AP, Kreutz, R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006; 86:747-803.



Paula CA, Sousa MV, Salgado MC, Oliveira EB. Purification and substrate specificity of an angiotensin converting elastase-2 from the rat mesenteric arterial bed perfusate. *Biochim Biophys Acta* 1998 Oct;1388(1):227-38.

Peach MJ. Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1977 Apr;57(2):313-70.

Pfeffer MA, Braunwald E, Moyet LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE investigators. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62

Reis AM, Raposo-Costa AP. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000;44/4; 306-313

Rang e Dale. *Pharmacology* 2007 sixth edition editora elsevier

Ryan JW, Day AR, Schultz DR, Ryan US, Chung A, Marlborough DI, et al. Localization of angiotensin-converting enzyme (kininase II). Preparation of antibody-hemioctapeptide conjugates. *Tissue Cell*. 1976; 8:111-24.

Santos CF, Akashi AE, Dionísio TJ, Sipert CR, Didier DN, Greene AS, Oliveira SH, Pereira HJ, Becari C, Oliveira EB, Salgado MC. Characterization of a local renin-angiotensin system in rat gingival tissue. *Journal Periodontol*. 2009 Jan;80(1):130-9.

Santos RAS, Campagnole-Santos MJ. Central and peripheral actions of Ang 1-7. *Braz J Med Biol Res*. 1994; 27: 1033- 47.

Santos RAS, Brosnihan KB, Chappell MC, Pesquero JL, Chernicky CL, Greene LJ, et al. Converting enzyme activity and angiotensin metabolism in the dog brainstem. *Hypertension*. 1988; 11:153-7.



Santos CF, Caprio MA, Oliveira EB, Salgado MC, Schippers DN, Munzenmaier DH, Greene AS. Functional role, cellular source and tissue distribution of rat elastase-2, an angiotensin II-forming enzyme. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003 Aug;285(2):H775-83.

Santos CF, Greene AS, Salgado MC, Oliveira EB. Conversion of renin substrate tetradecapeptide to angiotensin II by rat MAB elastase-2. *Can J Physiol Pharmacol* 2004 Nov;82(11):1000-5.

Santos CF, Oliveira EB, Salgado MC, Greene AS. Molecular cloning and sequencing of the cDNA for rat mesenteric arterial bed elastase-2, an angiotensin II-forming enzyme. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002b May;39(5):628-35.

Santos CF, Paula CA, Salgado MCO, Oliveira EB. Kinetic characterization and inhibition of the rat MAB elastase-2, an angiotensin I-converting serine protease. *Can J Physiol Pharmacol* 2002a Jan;80(1):42-7.

Schmider RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BMW. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007 vol 369; 1208(19).

Schulz W W, Hagler HK , Buja LM, Erdös EG. Ultrastructural localization of angiotensin I-converting enzyme (EC 3.4.15.1) and neutral metalloendopeptidase (EC 3.4.24.11) in the proximal tubule of the human kidney. *Lab Invest*. 1988; 59(6):789-97.

Segawa M, Nakao S, Ogata Y, Sugiya H, Furuyama S. Angiotensin II induces prostaglandin E(2) release in human gingival fibroblasts. *Life Sci* 2003 Jan;72(7):795-803.

Soubrier F, Alheng-Gelas F, Hubert C, Allegrini J, John M, Tregear G, et al. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988; 85: 9386-90



Speth RC, Thompson SM, Johns SJ. Angiotensin II receptors. Structural and functional considerations. *Adv Exp Med Biol.* 1995; 377:169-92.

Takai S, Shiota N, Yamamoto D, Okunishi H, Miyazaki M. Purification and characterization of angiotensin II-generating chymase from hamster cheek pouch. *Life Sci* 1996;58(7):591-7.

Trask AJ, Ferrario CM. Angiotensin 1-7: Pharmacology and new perspectives in cardiovascular treatments. *Cardio Vasc Reviews.* 2007; 25 (2):162-74.

Tonnesen MG, Klempner MS, Austen KF, Wintroub BU. Identification of a human neutrophil angiotensin II-generating protease as cathepsin G. *J Clin Invest.* 1982; 69:25-30.

Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus FM, Husain A. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem* 1990 Dec;265(36):22348-57.

Urata H, Nishimura H, Ganten D. Mechanisms of angiotensin II formation in humans. *Eur Heart J* 1995 Dec;16 Suppl N:79-85.

Wright JW, Yamamoto BJ, Harding JW. Angiotensin receptor subtype mediated physiologies and behaviors: New discoveries and clinical targets. *Prog Neurobiol.* 2008; 84(2):157-81.

Zafari AM, Ushio-Fukai M, Akers M, Ying Q, Shah A, Harrison DG, Taylor WR, Griending KK. Role of NADH/NADPH oxidase-derived H₂O₂ in angiotensin II-induced vascular hypertrophy. *Hypertension* 1998;32:448-95.



Zhang H, Schmeisser A, Garlichs CD, Plotze K, Damme U, Mugge A, Daniel WG. Angiotensin II-induced superoxide anion generation in human vascular endothelial cells: role of membrane-bound NADH-/NADPH-oxidases. *Cardiovasc Res* 1999;44:215-22.

