

Simão Pedro Torres Pereira

**Sistema Renina Angiotensina, para além da Hipertensão  
Arterial**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, Setembro de 2014

Sistema Renina Angiotensina, para além da Hipertensão Arterial

Sistema Renina Angiotensina, para além da Hipertensão Arterial

Simão Pedro Torres Pereira

**Sistema Renina Angiotensina, para além da Hipertensão  
Arterial**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, Setembro de 2014

**Sistema Renina Angiotensina, para além da Hipertensão  
Arterial**

**Orientador:** Prof. Doutor João Capela

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

**Assinatura do Aluno** \_\_\_\_\_

## **Agradecimentos**

Agradeço a todos os Professores que me acompanharam nesta caminhada de cinco anos, nos quais cresci como profissional e como pessoa.

Ao Prof. Doutor João Capela pela orientação e disponibilidade demonstrada para analisar e corrigir esta dissertação.

Aos colegas de curso, com os quais tive o prazer de conviver e aprender.

À família e família adoptiva que estiveram sempre lá, nos bons e maus momentos

À minha esposa, Ana e aos meus filhos, Leonardo e Alexandra, é por eles que tudo faz sentido. Obrigado por existirem.

## **Resumo**

O sistema Renina Angiotensina (SRA) é um dos sistemas mais importantes para o funcionamento orgânico e um dos mais amplamente estudados ao longo do tempo. A sua importância fisiológica é cada vez mais conhecida e crescente à medida que são descobertos novos componentes e elementos responsáveis por acções fisiológicas e orgânicas (Carey, 2013). Os diversos estudos e ensaios clínicos realizados ou a decorrer mostram a existência de novos receptores, novos péptidos e a visão simplificada, normalmente associada a regulação do volume de fluídos e da tensão arterial tem sido amplificada, revelando a influência deste sistema em diversos órgãos e processos, como o metabolismo de lípidos e da glucose, assim como em processos cognitivos como a memória e a aprendizagem (Putnam *et al*, 2012; Wright *et al*, 2011).

A concepção deste sistema engloba agora a existência de dois eixos com acções que se complementam e que em conjunto contribuem para a homeostasia orgânica. O eixo Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA) /Ang II/Receptores AT<sub>1</sub> é responsável em linhas gerais por processos nefastos enquanto que o eixo protector deste sistema, tende a contrabalançar as acções promovidas pela Angiotensina II e designa-se por eixo Enzima de Conversão Angiotensina 2 (ECA<sub>2</sub>) /Ang (1-7)/Receptores Mas (Ferreira *et al*, 2011; Santos *et al*, 2013). Além destes eixos o sistema Renina Angiotensina revela ser vastíssimo, com a existência de um grande número de péptidos e receptores associados a processos metabólicos e cerebrais.

Devido às descobertas recentes e à demonstração clara da envolvimento deste sistema em muitos processos fisiológicos têm surgido ao nível da Farmacologia, novos alvos, novas moléculas e novas abordagens terapêuticas quer ao nível cardiovascular e renal, mas também ao nível de cérebro e de doenças metabólicas. É aceite que no futuro, a terapêutica que visa interagir com este sistema seja alterada, abrindo perspectivas muito grandes no tratamento de várias patologias, oferecendo alternativas válidas à terapêutica mais convencional. Neste campo destacam-se os progressos ao nível do sistema cardiovascular, mas também as novas possibilidades que se abrem ao nível das doenças mentais e metabólicas, como as doenças neuro degenerativas, doença de Alzheimer e doença de Parkinson, assim como no tratamento da Síndrome Metabólica (Putnam *et al*, 2012).

## Sistema Renina Angiotensina, para além da Hipertensão Arterial

No caso das doenças associadas ao sistema nervoso central, diferentes investigações apontam processos agonistas dos receptores  $AT_4$  como alvo terapêutico (Wright *et al*, 2013). No tratamento da Síndrome Metabólica, as perspectivas futuras visam a  $ECA_2$  e a Ang (1-7), que quando activadas podem actuar nas diversas patologias associadas à síndrome. Neste caso é necessário compreender a interacção entre o SRA sistémico e SRA local de modo a poder-se regular o funcionamento nos diversos órgãos afectados pela Síndrome (Putnam *et al*, 2012).

## **Abstract**

Renin Angiotensin system is one of the most important systems for the organic functioning, as well as one of the most widely studied over the years. Its physiological importance grows as new components and new elements responsible for physiological and organic functions are discovered (Carey, 2013). Various studies and on-going clinical trials show that there are new receptors, new peptides and the simplified over view which is usually associated with the regulation of fluid volumes and blood pressure has been extended, revealing this system's influence in several organs and processes as lipids and glucose metabolism, as well as cognitive processes such as memory and learning (Putnam *et al*, 2012; Wright *et al*, 2011).

The current conception of this system shows that there are two axes with complementary actions which together contribute for organic homeostasis. The Angiotensin Converting Enzyme (ECA) /Ang II/ AT<sub>1</sub> Receptors axis is responsible for negative processes, whereas the protector axis of this system counterbalances Angiotensin's II actions and is known for Angiotensin Converting Enzyme 2 (ECA<sub>2</sub>)/Ang (1-7)/Mas Receptors (Ferreira *et al*, 2011; Santos *et al*, 2013). Apart from these axes, Renin Angiotensin system is enormous, with several peptides and receptors associated to a diversity of metabolic and brain processes.

Due to recent findings and to the obvious demonstration of this system's involvement in various physiological processes there have appeared, in Pharmacologic area, new targets, new molecules and new therapeutic approaches for both cardiovascular and renal, but also brain and metabolic diseases. It is widely accepted that in the future, the therapeutics involving this system will be changed, creating high expectations for various diseases treatments, offering valid alternatives to the most conventional therapeutic. In relation to this, we can highlight the progresses in cardiovascular system, but also the new upcoming possibilities for mental and metabolic diseases such as neurodegenerative disorders, Alzheimer and Parkinson, as well as in Metabolic Syndrome treatment (Putnam *et al*, 2012). Concerning central nervous system diseases, different researches point out AT<sub>4</sub> receptors agonist processes as therapeutic target (Wright *et al*, 2013). Future perspectives for Metabolic Syndrome treatment involve ECA<sub>2</sub> and Ang (1-7) which when activated can act in the various pathologies associated with the Syndrome. In this case, systemic SRA

## Sistema Renina Angiotensina, para além da Hipertensão Arterial

and local SRA interaction has to be understood in order to be able to regulate the functioning of the various organs affected by the Syndrome (Putnam *et al*, 2012).

**Índice**

Agradecimentos	Pág. 5
Resumo	Pág. 6
Abstract	Pág. 8
Índice Figuras	Pág. 12
Índice Tabelas	Pág. 13
Lista de Abreviaturas	Pág. 14
<b>I. Introdução</b>	Pág. 15
<b>II. Objectivos</b>	Pág. 15
<b>III. Metodologia</b>	Pág. 16
<b>IV. Sistema Renina Angiotensina</b>	Pág. 17
<b>V. Renina, Péptidos de Angiotensina e Enzimas</b>	Pág. 20
<b>V.1. Renina</b>	Pág. 20
<b>V.2. Péptidos de Angiotensina</b>	Pág. 21
<b>V.3. Enzimas de Conversão</b>	Pág. 24
<b>VI. Receptores da Angiotensina</b>	Pág. 25
<b>VII. Eixo protector no sistema Renina Angiotensina</b>	
Eixo ECA <sub>2</sub> /Ang (1-7)/Receptor Mas	Pág. 29
<b>VII.1. Eixo protector no sistema Cardiovascular</b>	Pág. 29
<b>VII.2. Eixo protector nos Pulmões</b>	Pág. 30
<b>VII.3. Eixo protector no sistema reprodutor e hormonal</b>	Pág. 30
<b>VII.4. Eixo protector no Rim</b>	Pág. 31

Sistema Renina Angiotensina, para além da Hipertensão Arterial

<b>VII.5.</b> Eixo protector nos processos fibróticos	Pág. 31
<b>VIII.</b> Sistema Renina Angiotensina Local ou dos tecidos	Pág. 32
<b>VIII.1.</b> Sistema Renina Angiotensina Renal	Pág. 32
<b>VIII.2.</b> Sistema Renina Angiotensina Hepático	Pág. 33
<b>VIII.3.</b> Sistema renina Angiotensina Testicular e Uterino	Pág. 33
<b>VIII.4.</b> Sistema Renina Angiotensina do Pâncreas	Pág. 33
<b>VIII.5.</b> Sistema Renina Angiotensina Cerebral	Pág. 34
<b>IX.</b> Sistema Renina Angiotensina e o Síndrome metabólico	Pág. 36
<b>X.</b> Fármacos que actuam no sistema Renina Angiotensina	Pág. 39
<b>X.1.</b> Inibidores da enzima de conversão da Angiotensina	Pág. 39
<b>X.2.</b> Antagonistas receptores Angiotensina	Pág. 41
<b>X.3.</b> Inibidores da Renina	Pág. 43
<b>XI.</b> Investigação de novos fármacos no SRA	Pág. 45
<b>XII.</b> Conclusão	Pág. 54
<b>XIII.</b> Bibliografia	Pág. 55

**Índice de Figuras**

**Figura 1.** Cascata do SRA Pág. 10

**Figura 2.** Representação esquemática de alguns péptidos de Angiotensina e  
seus receptores Pág. 21

**Figura 3.** Mecanismo acção Aliscereno Pág. 37

**Índice de Tabelas**

<b>Tabela 1.</b> Resumo fármacos disponíveis que actúan no SRA	Pág. 38
<b>Tabela 2.</b> Resumo das moléculas em investigação que actúan no SRA	Pág. 38
<b>Tabela 3.</b> Resumo das experiências realizadas para a Imunização contra a Renina	Pág. 42
<b>Tabela 4.</b> Avanços recentes na pesquisa de uma vacina que actue no SRA	Pág. 46

**Lista de abreviaturas**

SRA- Sistema Renina Angiotensina

Ang – Angiotensina

ECA- Enzima de conversão da Angiotensina

IECA- Inibidor enzima de conversão da Angiotensina

ARA- Antagonista receptores da Angiotensina

ADH- Hormona antidiurética

AINE- Anti inflamatório não esteróide

AMPA- Aminopeptidase A

AMPM- Aminopeptidase M

IRAP- Aminopeptidase regulada pela insulina

LH- Hormona luteinizante

FSH. Hormona folículo estimulante

GnRH- Hormona reguladora das gonadotrofinas

NEP- Endopeptídase neutra

## **I. Introdução**

A terapêutica farmacológica tradicionalmente associada ao sistema Renina Angiotensina é já bastante antiga, e já está devidamente uniformizada e estabilizada na prática clínica à mais de vinte anos. Os mecanismos pelo qual os fármacos existentes são efectivos estão já amplamente investigados, assegurando a eficácia, efectividade e segurança das diferentes moléculas usadas, também elas alvo de alterações ao longo do tempo com vista a maximizar o seu efeito farmacológico e segurança. Estes fármacos estão sinalizados para desordens a nível cardiovascular e renal, com resultados altamente satisfatórios no tratamento da Hipertensão Arterial e Insuficiência Renal (Brunton *et al*, 2008; Dézsi, 2014). Contudo, a descoberta que o SRA está envolvido em diversos processos fisiológicos que não apenas relacionados com o sistema cardiovascular e renal cria novas necessidades farmacológicas, sendo este facto suportado pela descoberta de novos receptores e novos péptidos. Além disso, alguns fármacos tradicionais revelam interferir com processos relacionados com a glucose, como é o caso do Valsartan, um antagonista dos receptores AT1 (McMurray *et al*, 2010).

## **II. Objectivos**

Esta dissertação tem com principais objectivos descrever os novos receptores identificados, principalmente os receptores AT2 e Mas, a sua expressão, actividade fisiológica, distribuição e potenciais estratégias terapêuticas futuras e moléculas em estudo. Além dos receptores serão também abordados os diferentes péptidos sintetizados ao longo da cascata do SRA, procurando relacionar a sua síntese e afinidade para os diferentes receptores com a sua actividade fisiológica, assim como as moléculas e as estratégias terapêuticas em estudo que visam interagir com a síntese dos péptidos, com especial ênfase para a Ang (1-7) e a Ang IV que se têm revelado bastante importantes e envolventes. As enzimas e diferentes moléculas também serão alvo de uma revisão bibliográfica integrada na descrição da fisiologia de SRA. Será ainda realizada uma revisão bibliográfica das novas moléculas e abordagens terapêuticas tendo em conta os estudos clínicos ainda a decorrer ou já finalizados, uma vez que embora promissores estas moléculas ainda não estão disponíveis na prática clínica, sendo hipóteses nas quais o trabalho de investigação prossegue ou já foi abandonado.

A motivação pessoal advém de um interesse na farmacologia, e nos processos de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos. A experiência profissional adquirida em farmácia comunitária ao longo de dez anos fez-me perceber que a diversidade de fármacos é enorme, mas que existem também inúmeras possibilidades por explorar, embora ciente do custo que daí surge. O tema escolhido permitiu-me abordar algumas dessas possibilidades num sistema específico o qual embora amplamente estudado se revela a cada dia que passa estando associado a diversos mecanismos fisiológicos.

### **III. Metodologia**

Para este trabalho de revisão, realizou-se uma pesquisa de artigos científicos em vários motores de busca como o Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), o Science Direct (<http://www.sciencedirect.com/>), o b-on (<http://b-on.pt/>) e o UpToDate (<http://www.uptodate.com/pt/home/>).

A partir destes motores de busca, usaram-se as palavras “AT<sub>1</sub>”; “AT<sub>2</sub>”; “AT<sub>4</sub>” “ECA”; “ECA<sub>2</sub>” “Mas receptor”; “Angiotensin peptides”; “Ang(1-7)”; “Renin-Angiotensin”; “IECA”; “ARA”; “Aliskiren”; “Local SRA”; “Hypertension” “New therapeutic pathways”; “ECA/Ang II/AT<sub>1</sub> axis”; “ECA<sub>2</sub>/Ang (1-7)/Mas receptor axis”; “Alzheimer disease”; “Parkinson disease”; “Glucose”; “Metabolic syndrome”. Foram incluídas publicações de órgãos oficiais, bem como informação contida em publicações médicas e da especialidade, relacionadas com o tema em discussão. Esta procura contém bibliografia que engloba datas entre os anos de 1997 a 2014, com especial enfoque nas datas compreendidas entre 2008 e 2014.

#### IV. Sistema Renina Angiotensina

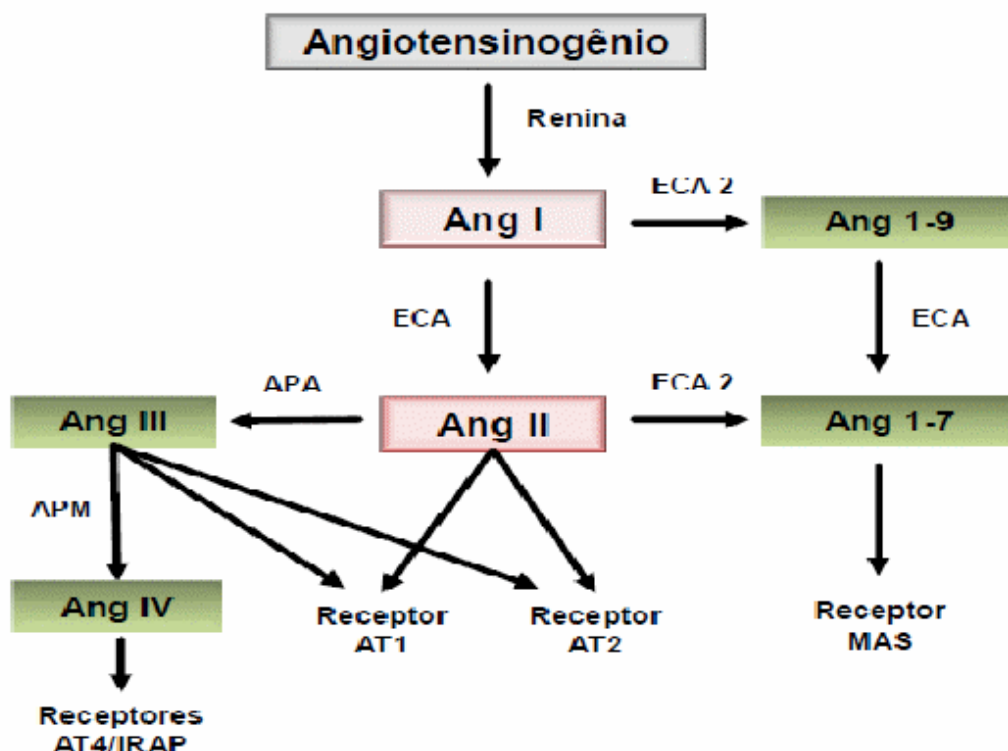


Figura 1: Cascata do SRA

Retirado e adaptado: <http://dc399.4shared.com/doc/Va6udHGE/preview.html>

O Sistema Renina Angiotensina (SRA) tem vários componentes que interagem entre si, com o objectivo de manter o balanço hidroelectrolítico, de controlar a pressão sanguínea e arterial, assim como alguns processos metabólicos, crescimento e proliferação celular. A influência deste sistema nestes últimos processos foi descoberta recentemente. A activação normal do SRA verifica-se em casos de Insuficiência cardíaca, em casos de restrição sódio e hipotensão (Santos *et al*, 2013). A activação excessiva pode conduzir a problemas cardíacos, como hipertensão, enfartes ou arritmias, assim como a problemas renais ou metabólicos, como desenvolvimento de Diabetes *Mellitus* ou Síndrome metabólico (Atlas, 2007).

## Sistema Renina Angiotensina, para além da Hipertensão Arterial

O funcionamento deste sistema envolve enzimas, proteínas e uma cascata de activação que vai originar diversos péptidos de Angiotensina. A Renina, enzima proteolítica normalmente circulante, produzida e libertada pelas células justaglomerulares renais é o factor limitante na síntese de Angiotensina II (Atlas, 2007).

O Angiotensinogénio, substrato da renina, é uma proteína, mais propriamente uma alfa-2-globulina, sendo produzido no fígado e inactivo. A sua produção é estimulada por processos inflamatórios, insulina, estrogénios e gravidez, corticóides, hormona tiróidea e pela Angiotensina II. Este último péptido é responsável pelo aumento da produção de Angiotensinogénio, e é também o grande responsável por grande parte da actividade ainda hoje atribuída ao SRA (Brunton *et al*, 2008).

A Angiotensina II é um péptido com 8 aminoácidos, que surge após clivagem da Angiotensina I. Assim, a Renina converte o Angiotensinogénio em Angiotensina I, (parte terminal Angiotensinogénio) um péptido com 10 aminoácidos, que por sua vez será clivado na sua parte terminal pela ECA originando a Angiotensina II (Atlas, 2007). O péptido formado irá actuar em diversos órgãos e sistemas, quando ligado aos seus receptores específicos. A activação dos receptores AT<sub>1</sub> pela Ang II promove vasoconstrição, aumento secreção Aldosterona, aumento secreção de Hormona Antidiurética (ADH), proliferação celular, stresse oxidativo e fibrose (Atlas, 2007; Fyhrquist *et al*, 2008).

Esta visão simplista foi aceite durante algumas décadas, mas com o decorrer de investigações e estudos, foram descobertos novos componentes, Angiotensinas e Enzimas de Conversão, receptores e vias de sinalização, assim como actividades fisiológicas diferentes do SRA que visam a protecção dos órgãos e o envolvimento em vários processos fisiológicos até então desconhecidos. A descoberta de componentes do SRA em diversos órgãos e tecidos originou a descoberta de um SRA local ou dos tecidos que foi relevante para a compreensão do funcionamento de alguns sistemas orgânicos e para o crescente interesse e importância atribuída aos seus componentes. Foi também um passo significativo para a investigação e descoberta de novos elementos do sistema, assim como para a atribuição de actividade fisiológica e distribuição de receptores (Fyhrquist *et al*, 2008).

A descoberta dos receptores AT<sub>2</sub> permitiu desvendar acções outrora não atribuídas à Angiotensina II, e que são parte de um complexo mecanismo de contrabalanço de acções organicamente danosas “vs.” protectoras. O estímulo destes receptores por outros péptidos, que não a Ang II também se revela fisiologicamente importante em diversos órgãos. (Danyel *et al*, 2013) Os mecanismos de protecção quer renal, quer cardiovascular foram reforçados com a descoberta de uma segunda enzima de conversão da Angiotensina, que origina um péptido diferente com afinidade maior para um receptor descoberto recentemente, o receptor Mas. Este eixo foi denominado eixo ECA2/Ang (1-7)/Mas e a investigação prossegue no sentido de perceber até que ponto este eixo complementa o anterior e de que forma as suas acções visam o contrabalanço de todo o sistema Renina Angiotensina (Santos *et al*, 2013).

O conceito actual associado a este sistema, identifica-o como um sistema endócrino, paracrino e autocrino (Atlas, 2007; Zhuo *et al*, 2011). Este facto é sustentado pela descoberta do sistema Renina Angiotensina local, específico de cada órgão e que pode ou não funcionar de forma independente do SRA sistémico. A nível de péptidos, surgem importantes evidências de actividade biológica de outros péptidos para além da Ang II, como a Ang III ou Ang (2-8), Ang IV ou Ang (3-8) e a Ang (1-7) (Fyhrquist *et al*, 2008) . Os receptores AT<sub>4</sub>, Mas e AT<sub>2</sub> assumem papel relevante nas acções destes últimos péptidos recentemente descobertos, sendo a afinidade de cada péptido muito específica e selectiva. Estes péptidos e as acções descobertas sustentam a hipótese do envolvimento do SRA a nível de processos cerebrais e ao nível do metabolismo, evidenciado pela Ang IV no caso dos processos cerebrais e da Ang (1-7), no caso dos processos metabólicos (Chay *et al*, 2008; Putnam *et al*, 2012).

Alguns estudos genéticos realizados neste sistema têm vindo a revelar que deficiências em genes que codificam o Angiotensinogénio ou os receptores AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub> estão associados a Hipertensão que não responde à terapêutica convencional. A falta de um determinado gene que codifica os receptores AT<sub>2</sub>, parece estar envolvido no aparecimento de doenças mentais (Stoll *et al*, 2001).

## **V. Renina, Péptidos de Angiotensina e Enzimas**

A cascata de formação dos diferentes péptidos de Angiotensina envolve um número significativo de enzimas, que quando exercem acção sobre determinado péptido, originam um péptido diferente com acções diferentes, afinidade para receptores diferentes e locais alvo também diferentes. Esta cascata inicia-se na Ang I, que é inactiva e não tem efeito fisiológico significativo e que é formada a partir do Angiotensinogénio por acção da Renina quando se verifica uma descida da tensão arterial.

### **V.1. Renina**

A Renina é a proteína proteolítica activa, formada a partir da pró-Renina, que é inactiva e que sofre clivagem de aminoácidos. O principal substrato da Renina é o Angiotensinogénio produzido no fígado. O início da cascata do SRA, dá-se aquando da conversão do Angiotensinogénio, inactivo, em Angiotensina I por acção da Renina, a qual tem diversos mecanismos sinalizadores para a sua libertação no sistema circulatório. Podem ser sinalizadas três vias, duas renais e uma do sistema nervoso central, mediada pela norepinefrina. As vias renais envolvem a mácula densa ou os baroreceptores intrarenais (Brunton *et al*, 2008).

A via da mácula densa envolve os mediadores químicos, prostaglandinas e a adenosina, que respectivamente estimulam ou inibem a síntese de renina. Esta interacção envolve o fluxo de sódio, uma vez que o aumento do fluxo de sódio estimula a libertação de prostaglandinas e uma diminuição do fluxo de sódio estimula a libertação de adenosina. O mecanismo mediado por baroreceptores, está associado a uma detecção nos vasos pré-glomerulares de variações na pressão arterial sendo que quando esta se encontra aumentada, a libertação de Renina é inibida e quando a pressão arterial se encontra em valores subnormais, a libertação de Renina é aumentada. O mecanismo associado ao SNC, relaciona-se com os receptores  $\beta$ -adrenérgicos das células justaglomerulares que são estimulados pela norepinefrina promovendo a libertação de Renina (Atlas, 2007; Brunton *et al*, 2008). Outros factores que interferem com a libertação de renina são a ingestão de sal e alguns fármacos. É conhecido que os diuréticos de ansa estimulam a libertação de Renina, pois bloqueiam a reabsorção de cloreto de sódio. Os anti-inflamatórios não esteróides inibem a síntese de prostaglandinas,

reduzindo assim a libertação de Renina, ao passo que os Inibidores Enzima Conversão da Angiotensina (IECA) e Antagonistas Receptores Angiotensina (ARA), também reduzem libertação Renina, mas porque bloqueiam o mecanismo *feedback*. Alguns fármacos vasodilatadores, promovem libertação de Renina, pois baixam níveis tensão arterial (Brunton *et al*, 2008).

## **V.2. Péptidos de Angiotensina**

O Angiotensinogénio, principal substrato da Renina é uma glicoproteína inactiva, sintetizada no fígado sob a forma de pré-Angiotensinogénio. A sua síntese é estimulada por diversos factores como a inflamação, insulina, estrogénios que quando aumentados, aumentam a pressão arterial, e ainda por corticóides endógenos e exógenos, hormona da tiróide e pela Ang II (Brunton *et al*, 2008).

A Ang II é um péptido com 8 aminoácidos formado a partir da Ang I por acção de enzima conversão da Angiotensina, localizada no endotélio da vasculatura, sendo neste caso importante o endotélio vascular dos pulmões. Existem vias alternativas para a sua formação, mas estão associadas principalmente a lesões ateroscleróticas ou danos nas artérias. Em condições patológicas a Ang I é convertida em Ang II por acção da Quimase, armazenada nos mastócitos e que em condições normais está inactiva. A activação da Quimase acontece quando esta é libertada pelos mastócitos o que só acontece em situações patológicas e no caso de lesões (Ferreira *et al*, 2011). As acções fisiológicas atribuídas a este péptido são mediadas pelos receptores AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub>, que promovem acções potencialmente patológicas ou potencialmente protectoras, respectivamente. Fisiologicamente é responsável pela regulação de fluídos, pelo balanço de sódio e manutenção da homeostasia e hemodinâmica orgânica. São também atribuídas acções ao nível do crescimento celular e da remodelação cardíaca, devido ao seu importante contributo para o aumento da tensão arterial que em situações normais leva a danos cardíacos e renais (Atlas, 2007).

Conforme o receptor activado pelo péptido, as acções da Ang II são diferentes, assim, quando os receptores AT<sub>1</sub> são activados as acções mediadas são a vasoconstrição, libertação Vasopressina e Aldosterona pelas glândulas supra-renais e activação do

mecanismo da sede. A nível celular, via AT<sub>1</sub> a Ang II é responsável pelo envelhecimento celular, devido à formação de radicais livres, crescimento celular exagerado e migração celular. Processos fibróticos e de aterosclerose são também atribuídos ao binómio Ang II/receptor AT<sub>1</sub> (Fyhrquist *et al*, 2008). Por outro lado, a activação dos receptores AT<sub>2</sub> medeia efeitos protectores ao nível da vasculatura, e a nível cardíaco e renal, como vasodilatação e libertação de óxido nítrico, protecção contra dano isquémico, inibição do crescimento celular, efeitos anti trombóticos e antiarrítmicos (Fyhrquist *et al*, 2008; Steckelings *et al*, 2005; Stoll *et al*, 2001). A nível do SNC parece estar associado a efeitos neurotróficos. Por outro lado a estimulação dos AT<sub>2</sub> parece estar associada a fenómenos de apoptose e activação do factor nuclear kB associado a cancro, doenças auto-imunes e inflamatórias e das quimiocinas associadas a Artrite Reumatóide (Fyhrquist *et al*, 2008).

Os níveis de Ang II relacionam-se com a secreção da Renina por um mecanismo de *feedback* negativo. Um aumento de Ang II promove uma diminuição da secreção de Renina. A Ang II via receptores AT<sub>1</sub>, aumenta a pressão arterial, que leva a uma redução do tónus renal, aumento da pressão nos vasos justaglomerulares e aumento da concentração de NaCl na mácula densa, levando a uma diminuição na secreção da Renina. A Ang II é o péptido precursor de todos os outros péptidos que surgem na cascata (Brunton *et al*, 2008).

A Ang III ou Ang (3-8) é um heptapéptido, identificado no início dos anos 70 e a sua síntese deriva da acção da Aminopeptidase A sobre a Ang II (Haulica *et al*, 2005). Os seus efeitos fisiológicos são muito semelhantes aos da Ang II e mediados pelos mesmos receptores. Assim, os principais efeitos deste péptido são a vasoconstrição e a libertação de Aldosterona, responsável por efeitos a nível renal de manutenção do equilíbrio hidroelectrolítico, com a mesma potência que a Ang II. Contudo, a estimulação dos receptores AT<sub>1</sub> via Ang III parece ter maior influência que a Ang II em alguns casos, como na libertação de vasopressina responsável pela vasoconstrição. Permite ainda perceber que a Ang II é o principal péptido effector do sistema Renina Angiotensina, porque em experiências em cães, sujeitos a infusão com os dois péptidos, a *clearance* de Ang III foi cinco vezes superior à de Ang II, diminuindo assim disponibilidade de Ang III e a capacidade para exercer acção devido ao reduzido tempo de permanência no organismo (Fyhrquist *et al*, 2008; Ramirez-Sanchez *et al*, 2013).

Sob acção da Aminopeptidase M a Ang III é convertida em Ang IV ou (3-8) que é um hexapéptido. A actividade biológica atribuída a este péptido tem sido alvo de grande estudo e interesse por parte da comunidade científica uma vez que este se liga aos receptores aminopeptidases regulados pela insulina (IRAP ou AT<sub>4</sub>). As acções atribuídas á Ang IV via receptores IRAP incluem vasodilatação e metabolismo renal, aumento da expressão de inibidores do factor de necrose tumoral e acções anti trombóticas. Alguns estudos sugerem interferência com processos cognitivos como a memória e a aprendizagem (Haulica *et al*, 2005; Wright *et al*, 2011). Aliás, a Ang II via AT<sub>1</sub> parece ser inibidora a nível neuronal assim como da potenciação a longo termo, enquanto que via AT<sub>4</sub> a Ang IV parece ter efeito facilitatório sobre estes processos (Haulica *et al*, 2005). Estudos em ratinhos revelam acção ansiolítica para este péptido, uma vez que promove o aumento da oxitocina na amígdala. Este péptido parece também envolvido no metabolismo e utilização da glucose uma vez que melhora o perfil de tolerância e promove a seu transporte para o sistema nervoso central, factor que parece ser fundamental para a acção da Ang IV no cérebro (Chay *et al*, 2004; Chay *et al*, 2008).

Outro dos péptidos que tem gerado um grande interesse científico é a Ang (1-7), que se julgava ser desprovida de acção biológica. A descoberta dos receptores Mas, aos quais se liga este péptido e de uma nova enzima de conversão, designada enzima de conversão da Angiotensina 2 (ECA<sub>2</sub>), revelaram a actividade e importância biológica deste péptido. A ECA<sub>2</sub> é responsável pela transformação da Ang II em Ang (1-7), embora a síntese deste possa acontecer partindo da Ang I por acção da Aminopeptidase neutra ou por acção da ECA<sub>2</sub> sobre a Ang I, que leva à formação de Ang (1-9) que por sua vez sob acção da Aminopeptidase neutra e ECA forma Ang (1-7) (Fyhrquist *et al*, 2008; Santos *et al*, 2013). As acções deste péptido mediadas pelos receptores Mas são opostas às acções clássicas da Ang II, assumindo funções protectoras (Ferreira *et al*, 2011). Experimentalmente revelou induzir vasodilatação por si só ou por interacção com o sistema prostaglandina - bradicinina - óxido nítrico com o qual parece ter uma forte interacção (Santos *et al*, 2013). Além da vasodilatação parece induzir efeitos anti fibróticos, anti trombóticos e anti hipertróficos. Estas descobertas levaram a que se assuma a existência de dois eixos no SRA com efeitos opostos e função reguladora. Um eixo capaz de induzir patologia e dano ECA/Ang II/ AT<sub>1</sub>, e um eixo com características protectoras ECA<sub>2</sub>/Ang (1-7)/Mas (Passos-Silva *et al*, 2013;

Santos *et al*, 2013). É neste ultimo eixo que têm surgido algumas das novas investigações ao nível da indústria farmacêutica.

Um dos últimos péptidos descobertos e ainda relativamente desconhecido é a Ang (2-10) a qual aparenta estar envolvida no mecanismo de controlo da tensão arterial, uma vez que parece regular acções da Ang II no rim e parece promover acção protectora da vasculatura renal e leitos vasculares (Ramirez-Sanchez *et al*, 2013). A juntar a este péptido foram ainda identificados outros dois, a Ang (1-12) e a Ang A. Esta foi identificada por um processo de espectrofotometria realizado na Ang (1-7). A Ang A parece ser sintetizada através de um processo de descarboxilação enzimática da Ang (1-7). Parece possuir os mesmos efeitos que a Ang II, embora não apresente capacidade, via receptores AT<sub>2</sub> de induzir vasodilatação (Carey, 2013).

A Ang (1-12), coloca em questão o facto até agora aceite de que todos os péptidos derivam da Ang I. A Ang (1-12) parece ser formada directamente a partir do Angiotensinogénio e está presente principalmente em tecidos como o cardíaco e o renal, embora pouco presente na circulação sistémica. Via receptores AT<sub>1</sub>, aparenta ter efeito vasoconstritor, que é inibido pelos fármacos tradicionais. A Ang (1-12) poderá ser um precursor da Ang II sem influência da Renina (Carey, 2013).

### **V.3. Enzimas de conversão**

As enzimas de conversão ECA e ECA<sub>2</sub> são enzimas distintas com propriedades e acções diferentes que actuam de forma contrária na regulação de alguns processos metabólicos (Fyhrquist *et al*, 2008). A ECA é a enzima mais antiga, e à qual é atribuída maior actividade biológica enquanto em relação à ECA<sub>2</sub> não são conhecidas todas as suas acções. A ECA é uma metaloproteína de zinco que hidrolisa muitos substratos sendo por isso pouco específica. É responsável pela conversão de Ang I em Ang II, ao mesmo tempo que degrada a bradicinina, inactivando-a, resultando deste processo uma acção vasoconstritora e inibição da vasodilatação promovida pela bradicinina. É o principal factor que determina a concentração de Ang II em circulação e encontra-se em duas formas, a somática, encontrada nas células endoteliais, epiteliais e a forma testicular que se encontra exclusivamente nos testículos (Haulica *et al*, 2005). A ECA<sub>2</sub>, uma carboxipeptidase foi

descoberta em 2000, e tem capacidade para hidrolisar um aminoácido da Ang I e formar Ang (1-9) e remover um aminoácido da Ang II para gerar Ang (1-7) (Santos *et al*, 2013). Localiza-se principalmente no endotélio vascular das artérias coronárias e renais, no coração, paredes da artéria aorta, testículos e hipotálamo. A actividade contra regulatória desta enzima foi testada em ratos com inibição da ECA<sub>2</sub>, os quais desenvolveram doenças cardíacas graves. A deleção do gene da ECA, preveniu de forma significativa essas mesmas doenças (Trask *et al*, 2010). Os fármacos que têm como alvo a ECA, não têm qualquer efeito na ECA<sub>2</sub> parecendo até aumentar a sua expressão cardíaca e renal. Em parte o mecanismo pelo qual surge este aumento parece explicar a acção dos fármacos tradicionais, assim como a sua eficácia visto inibirem a ECA e aumentando os efeitos protectores associados à ECA<sub>2</sub>.

A conversão dos diferentes péptidos de angiotensina envolve também outras enzimas que não as ECA. As Aminopeptidases, A e M (AMPA e AMPM) intervêm na formação da Ang III e Ang IV, respectivamente, sendo esta formação realizada exclusivamente por estas proteínas. É por isso natural a crescente importância destas enzimas, estando já a estudo alguns fármacos que potencialmente bloqueiam a AMPA. (Balavoine *et al*, 2014)

A Endopeptidase neutra (NEP) intervém na formação da Ang (1-7) exercendo acção quer na Ang I, ou na Ang (1-9). Este péptido tem sido alvo de diversos estudos que visam a criação de uma molécula capaz de tratar a hipertensão resistente, a conversão da Ang I em Ang (1-7) promoveria efeitos protectores e diminuiria a disponibilidade de Ang II, e consequentemente os efeitos danosos associados a este péptido. (Monge *et al*, 2013)

## **VI. Receptores Angiotensina**

Os diferentes péptidos de Angiotensina apresentam afinidades e especificidades diferentes para vários receptores, sendo os AT<sub>1</sub> os receptores mais estudados e para os quais existem neste momento fármacos específicos. Estes receptores são responsáveis pelos efeitos da Ang II e também da Ang III, tendo os dois péptidos a mesma afinidade. Os efeitos mediados pelos receptores AT<sub>1</sub> envolvem processos de vasoconstrição, inflamação, hipertrofia miocárdio e da vasculatura, fibrose e para alterações ao nível do tecido renal.

Pertencem a família dos receptores transmembranares e são um receptores acoplados às proteínas G (Atlas, 2007; Bruton *et al*, 2008).

Também dentro da família dos receptores transmembranares, acoplados às proteínas G surgem os receptores AT<sub>2</sub>, para os quais a Ang II, Ang III e Ang (1-9) apresentam afinidade. Estes receptores promovem efeitos contrários aos efeitos mediados pelos receptores AT<sub>1</sub> e compreendem mecanismo de vasodilatação, efeito anti-inflamatório e anti proliferativo. A sobreexpressão destes receptores no tecido cardíaco de ratinhos provou melhorar a performance cardíaca. Os receptores AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub> partilham apenas 37% de informação genética, divergindo no seu peso molecular, expressão nos tecidos e mecanismos de sinalização (Stoll *et al*, 2001). Os receptores AT<sub>2</sub> são expressos maioritariamente nos tecidos fetais durante o desenvolvimento e a expressão diminui após o nascimento, ficando restrita a alguns órgãos como o coração. Aliás, a nível cardíaco a expressão destes receptores é exacerbada em caso de dano cardíaco associado a enfarte, hipertensão e dano vascular. Também em casos de lesões na pele, do nervo óptico e do nervo ciático, a expressão destes receptores está aumentada revelando um papel protector e de regeneração. Fisiologicamente o processo vasodilatação mediada pelo AT<sub>2</sub> é difícil de comprovar de forma directa, sendo testado em ensaios clínicos que promovem bloqueio do efeito vasoconstritor mediado pelos AT<sub>1</sub> (Danyel *et al*, 2013). Ainda assim, o mecanismo pelo qual a Ang II promove vasodilatação via receptores AT<sub>2</sub> envolve para além destes, os receptores B<sub>2</sub>, da bradicinina, que em conjunto formam um dímero funcional e estável que promove o aumento de oxido nítrico e de cGMP, promovendo o relaxamento do musculo liso e consequente vasodilatação (Atlas, 2007; Haulica *et al*, 2005; Steckelings *et al*, 2005).

Este tipo de receptores contribuem para o equilíbrio da pressão arterial através da vasodilatação associada ao relaxamento da vasculatura e este facto é comprovado por alguns estudos. Em 1990 Scheuer *et al*, revela que durante bloqueio dos receptores AT<sub>1</sub>, os péptidos Ang II e Ang III causam resposta hipotensiva, mediada pelos AT<sub>2</sub> e revertida pelo uso de antagonistas dos receptores AT<sub>2</sub>, os quais medeiam resposta depressora à Ang II. Uma outra experiencia compara ratinhos "*knock-out*" e ratos com sobre-expressão de receptores AT<sub>2</sub> e os resultados revelam que o primeiro grupo desenvolve pressão arterial normal, com resposta vasoconstritora a injecções de Ang II enquanto que o segundo grupo

sujeito a infusão constante de Ang II revela supressão do efeito vasoconstritor (Stoll *et al*, 2001). Ao nível da função cardíaca a activação dos receptores AT<sub>2</sub> promove um efeito protector contra hipertrofia cardíaca e contra processo fibróticos. A sobreexpressão dos receptores AT nos tecidos cardíacos resulta em atenuação do enfraquecimento da parede do ventrículo esquerdo e no processo de fibrose do miocárdio (Danyel *et al*, 2013; Haulica *et al*, 2005; Nouet *et al*, 2000; Padia *et al*, 2013; Steckelings *et al*, 2005 ).

A expressão dos AT<sub>2</sub> principalmente no tecido fetal está relacionada com o processo de ontogénese, caracterizado pela expressão destes receptores em diversos tecidos, incluindo tecido da aorta e dos pulmões em fases tardias do desenvolvimento fetal. Assim, atribui-se um papel de relevância no desenvolvimento e crescimento, testado com a administração de antagonistas para os receptores AT<sub>2</sub> com resultados que permitem observar atrasos no crescimento e concluir que via AT<sub>2</sub> a Ang II é um inibidor crescimento. Também experimentalmente é possível perceber um papel destes receptores em processos de diferenciação celular incluindo a diferenciação dos nefrónios. Estes receptores estão associados também à regeneração tecidual e ao processo de apoptose, uma vez que em casos de lesões na pele nas quais surge hemorragia a expressão dos AT<sub>2</sub> aparece aumentada. Via AT<sub>2</sub>, a Ang II parece promover a regeneração neuronal, contudo neste caso existe uma diferença muito pequena entre processos de regeneração ou de apoptose uma vez que a fase inicial de sinalização após lesão desencadeia eventos moleculares similares para os dois processos. Um facto intrigante e ao mesmo tempo relevante prende-se com a possibilidade de se viver sem receptores AT<sub>2</sub>, o que gera alguma controvérsia na comunidade científica (Nouet *et al*, 2000; Padia *et al*, 2013).

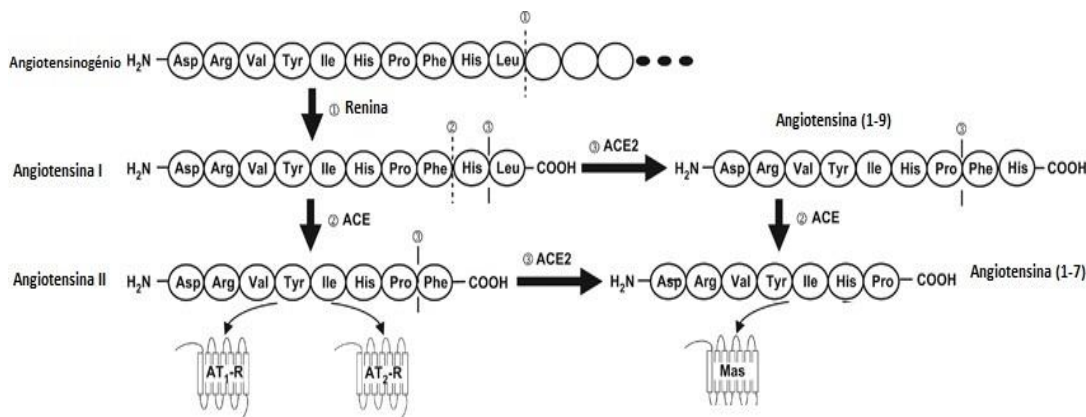
O processo de sinalização dos receptores AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub> é diferente pese o facto de serem receptores da mesma família e grupo. Enquanto que os receptores AT<sub>1</sub> seguem activação normal dos receptores acoplados às proteínas G, com estímulo da proteína cínase C e aumento do Ca intracelular, a sinalização dos AT<sub>2</sub> envolve duas fases. Na primeira, activam-se as fosfolipases que inibem a fosforilação, com consequente activação de uma fosfatase, abertura dos canais K e activação das Proteína tirosina fosfatase (PTP) citosolicas (Nouet *et al*, 2000).

Uma das descobertas mais recentes e alvo de bastantes estudos são os receptores AT<sub>4</sub>, que se pensava serem receptores acoplados às proteínas G como os receptores AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub>. Contudo, a nível de pesquisa científica este receptor foi purificado sendo classificado como um IRAP, isto é, uma aminopeptidase regulada pela insulina, que é uma proteína abundante em vesículas que contêm o transportador GLUT4, sensível à insulina. A ligação dos diferentes péptidos a estes receptores é afectada pela sequência terminal do péptido de Ang IV, sendo este o péptido que revela maior afinidade para estes receptores e determinando a baixa afinidade da Ang II e de alguns fármacos como o Losartan, por exemplo. A sua distribuição a nível orgânico é grande, com especial relevância a nível do coração, vasculatura renal, glândulas adrenais e varias regiões cerebrais. Nestes locais a ligação do péptido de Ang IV, contribui significativamente para a promoção de efeitos benéficos para o organismo (Chay *et al*, 2004; Chay *et al*, 2008; Zheng *et al*, 1998).

A descoberta de um eixo denominado protector, envolve um novo tipo de receptor no sistema Renina Angiotensina, os receptores Mas, aos quais tem sido atribuída uma importância cada vez maior. Estes receptores medeiam efeitos antagonistas dos receptores AT<sub>1</sub>, promovendo vasodilatação por libertação óxido nítrico e efeitos anti-inflamatórios, antifibróticos e antiarrítmicos. A deficiência dos receptores Mas promove aumento da pressão arterial, alteração da trombogénese, disfunções endoteliais, deficiente espermatogénese e estados parecidos com síndrome metabólico. Estes receptores são receptores acoplados às proteínas G embora o seu mecanismo de sinalização se encontre totalmente esclarecido, envolvendo de alguma forma a libertação de óxido nítrico (Santos *et al*, 2013).

Os receptores da Renina representam uma nova abordagem dentro do SRA, e caracterizam-se por ligar quer a Renina, quer a Pró-renina. Localizam-se principalmente no coração, cérebro e placenta. As funções que parece exercer são a produção de Ang II local e regulação dos níveis de Ang II sistémica. A activação destes receptores promove fenómenos de hipertrofia e fibrose, sendo que, um bloqueio destes receptores aparenta ter efeito positivo a nível cardíaco. ( Fyhrquist *et al*, 2008)

## Sistema Renina Angiotensina, para além da Hipertensão Arterial



**Figura 2: Representação esquemática de alguns péptidos de Angiotensina e seus receptores**

Retirado e Adaptado de: [http://www.nature.com/hr/journal/v34/n2/fig\\_tab/hr2010235f1.html](http://www.nature.com/hr/journal/v34/n2/fig_tab/hr2010235f1.html)

### **VII. Eixo Protector SRA; Eixo ECA<sub>2</sub>/Ang (1-7)/ Receptor Mas**

A descoberta de uma nova enzima de conversão da Angiotensina e de receptores específicos para a Ang (1-7), os receptores Mas, foi muito importante para a compreensão do funcionamento global de um sistema por si intrincado e complicado e com uma elevada envolvimento a nível fisiológico. As acções deste eixo vão muito além das acções cardíacas, estando envolvido em processos pulmonares, renais e de reprodução contrabalançando os efeitos do eixo ECA/Ang II/AT<sub>1</sub> usando a maquinaria existente a nível dos tecidos capazes de expressar componentes do SRA (Ferreira *et al*, 2011).

#### **VII.1. Eixo protector no Sistema Cardiovascular**

A nível cardíaco a ECA<sub>2</sub> é expressa no endotélio, miofibroblastos e dos cardiomiocitos e a ablação programada do gene que expressa a enzima revela um aumento da pressão ventricular, acelerando processo de hipertrofia cardíaca originando enfartes miocárdio precocemente. Já a inibição da enzima promove o exacerbamento de processos degenerativos cardíacos, como a hipertrofia e o processo de fibrose. Conclui-se que a expressão desta enzima evidencia efeitos protectores, embora surjam correntes divergentes gerando controvérsia (Ferreira *et al*, 2011). Um facto significativo é o aumento os níveis de ECA<sub>2</sub> quando na pratica clinica são usados os fármacos da classe dos ARA ou IECA assumindo-se que este aumento pode funcionar de forma sinérgica, potenciando os efeitos

desses mesmos fármacos (Carey, 2013). A Ang (1-7) induz a nível cardíaco efeitos antiarrítmicos prevenindo taquicardias e enfartes de miocárdio sendo este facto suportado por experiências em ratinhos com expressão aumentada de receptores Mas, nos quais surgem melhorias a nível da contractilidade cardíaca e da remodelação cardíaca associada a eventos patológicos. Por outro lado, em ratinhos *knock-out* para os mesmos receptores, o bom funcionamento cardíaco parece ser afectado (Ebermann *et al*, 2008).

Este eixo protector evidencia algumas acções ao nível da vasculatura, uma vez que a sua presença em células endoteliais promove vasodilatação, redução do *stress* oxidativo e efeitos proliferativos. Os estudos realizados em animais revelam que em ratinhos *knock-out* para receptores Mas, a vasodilatação não é eficaz. Esta acção é de difícil comprovação no homem, devido a resultados diferentes em estudos independentes nos humanos.

## **VII.2. Eixo protector nos Pulmões**

Nos pulmões o equilíbrio entre os dois eixos do SRA parece ter implicações significativas para o aparecimento de patologias a nível pulmonar (Ferreira *et al*, 2011). O eixo protector é activado quando surge hipertensão pulmonar, fibrose, síndromes respiratórias e mesmo em casos de cancro pulmonar. Em ratinhos sem ECA<sub>2</sub> a síndrome respiratória é mais grave e em casos de cancro pulmão a expressão excessiva de ECA<sub>2</sub> inibe o crescimento das células tumorais em estudos com culturas celulares. Gallagher e Tallan, avaliaram os diferentes péptidos de Angiotensina em casos de cancro e só a Ang (1-7) revelou ter algum efeito significativo devido à capacidade antiproliferativa e antiangiogénicas inibindo a Quinase regulada por sinal extra celular (ERK) e as ciclooxigenases, responsáveis pelos processos de mitose e meiose das células tumorais (Ferreira *et al*, 2011).

## **VII.3. Eixo protector no sistema reprodutor e hormonal**

A presença deste eixo nos ovários, na placenta e no endométrio demonstram o seu envolvimento com o processo reprodutivo e hormonal. A Hormona libertadora de Gonadotrofinas (GnRH) aumenta a expressão de receptores Mas, a Hormona Luteinizante (LH) aumenta a actividade dos eixos ECA<sub>2</sub>/Ang (1-7)/Mas e a Ang (1-7) promove a meiose.<sup>[20]</sup> Na placenta a ECA<sub>2</sub> está aumentada nas primeiras semanas gestação e a expressão dos receptores Mas é menor após o parto, este facto relaciona o eixo protector

com o desenvolvimento fetal. No processo de espermatogénese também parece haver envolvimento deste eixo uma vez que a Ang (1-7) e os receptores Mas nas células de Leydig intervêm no processo de formação de testosterona. Em ratinhos *knock-out* para receptores Mas, há um aumento do número de células apoptóticas durante a meiose os tubos seminíferos apresentam vacúolos ao nível do epitélio e a produção diária de esperma diminui. Análises realizadas em homens revelaram ainda que indivíduos com problemas fertilidade apresentam níveis mais baixos de Ang (1-7) e receptores Mas (Fyhrquist *et al*, 2008).

#### **VII.4. Eixo protector no Rim**

Os efeitos dos componentes deste eixo a nível renal são ainda um pouco controversos. Assim, pensa-se que a Ang (1-7) possui efeitos diuréticos e natriuréticos devido à inibição da reabsorção de sódio nos túbulos proximais. Os receptores Mas aparecem com expressão aumentada nos túbulos proximais e nas arteríolas aferentes em casos de isquemia renal. A conjugação destes factores leva a crer que este eixo possui acção protectora a nível renal (Santos *et al*, 2013).

#### **VII.5. Eixo protector nos processos fibróticos**

Este eixo está também envolvido nos processos de inflamação e de fibrose agindo como protector através dos seus diversos componentes. No processo fibrótico a Ang (1-7) promove a apoptose dos fibroblastos, precursores dos fibrócitos, inibe a proliferação e deposição de colagénio, promovendo a regressão de processos fibróticos cardíacos. Este facto foi também verificado a nível renal, hepático, observando-se níveis de Ang (1-7) aumentados em doentes hepáticos (Fyhrquist *et al*, 2008). Outro órgão onde este processo foi estudado foram os pulmões, realizando-se um estudo no qual se promoveu fibrose através da administração de bleomicina, e de forma concomitante a administração de Ang (1-7). Os resultados demonstram que a deposição de colagénio promovida pela bleomicina foi reduzida (Shenoy *et al*, 2010). O potencial do péptido de Ang (1-7) em processos inflamatórios foi estudado na artrite, aterosclerose e asma com obtenção de resultados extremamente satisfatórios. De facto, este péptido via agonismo nos receptores Mas revela

capacidade para diminuir a secreção de citocinas pró-inflamatórias, assim como a diminuição da activação dos neutrófilos e dos macrófagos (Passos-Silva *et al*, 2013).

### **VIII. Sistema Renina Angiotensina local ou dos Tecidos**

O SRA tecidual ou local encontra-se em diversos órgãos e tecidos nos quais está presente toda a maquinaria enzimática e todos os componentes para a produção de Angiotensinas e respectivos receptores. Enquanto o SRA circulante é responsável pela manutenção da pressão arterial, regulação do volume de fluidos corporal e balanço electrolítico, ao sistema local são atribuídas funções de síntese proteica, proliferação e crescimento celular assim como acção significativa no funcionamento de alguns órgãos e processo metabólicos, sendo cada vez mais evidente um envolvimento na fisiopatologia do síndrome metabólico, por exemplo (Fyhrquist *et al*, 2008; Putman *et al*, 2012).

Estes dois sistemas, o SRA local e o SRA sistémico, podem actuar de forma independente como se verifica no do cérebro ou nas glândulas adrenais, ou de forma complementar como no caso dos rins e coração. Em qualquer dos casos nunca actuam de forma antagónica dependendo de factores regulatórios para que a sua interacção seja benéfica para os diversos sistemas orgânicos. A Renina e o Angiotensinogénio necessários para a síntese da Ang II nos órgãos, é originária dos rins e obtida através da circulação sistémica. A síntese intracelular de péptidos de Angiotensina leva a que a definição deste sistema como sistema endócrino seja extensível, sendo também designado como sistema paracrino e intracrino. Isto porque a síntese de péptidos pode ter como objectivo acções sistémicas, acções em células vizinhas em determinado órgão onde é sintetizado ou acção na própria célula (Fyhrquist *et al*, 2008).

#### **VIII.1. Sistema Renina Angiotensina Renal**

A existência deste sistema, seu funcionamento e importância foi sendo revelado ao longo do tempo por diversos estudos e trabalhos científicos. A nível renal a presença de receptores AT<sub>1</sub> nos vasos dos glomérulos e em vários segmentos tubulares revela a formação de péptidos activos nestes tecidos ou em regiões próximas, uma vez que é aceite que a formação do péptido ocorre preferencialmente em regiões próximas dos receptores. Isto porque à excepção da Ang II, os péptidos de Angiotensina têm um tempo de vida

bastante curto, sendo natural a maior expressão de receptores em zonas próximas dos locais de formação para que se possa verificar acção fisiológica (Haulica *et al*, 2005).

### **VIII.2. Sistema Renina Angiotensina Hepático**

No fígado foram também identificados receptores AT<sub>1</sub> nas vénulas pré-sinusóides, e um envolvimento destes no aparecimentos de patologias como a hipertensão portal e cirrose, explicado pela acção da Ang II nestes receptores, promovendo vasoconstrição das vénulas, consequente diminuição do aporte de oxigénio e nutrientes provocando dano celular. As células de Kuppfer, activadas pelos receptores AT<sub>1</sub> libertam citoquinas responsáveis por processos fibróticos que ocorrem neste órgão (Haulica *et al*, 2005).

### **VIII.3. Sistema Renina Angiotensina Testicular e Uterino**

A Ang II sintetizada nos tecidos ou órgãos está também envolvida no estímulo da síntese de hormonas esteróides, quer masculinas quer femininas nos testículos e nos ovários. Ao nível dos ovários está envolvida na produção de estrogénios foliculares e no processo de maturação do ovo. Nos testículos está presente nos vasos deferentes, epidídimo e no próprio esperma, inibindo as células de Leydig e de Sertoli, levado a uma redução no processo de espermatogénese induzida pela Hormona Folículo-estimulante (FSH) e na redução da produção testosterona estimulada pela LH (Haulica *et al*, 2005). A nível prostático foram identificados nos tecidos desta glândula todos os componentes do sistema Renina Angiotensina assim como foi identificado um envolvimento na Hiperplasia Benigna da Próstata, mediado pela libertação de norepinefrina pelos nervos simpáticos prostáticos. O estímulo que origina a libertação deste neurotransmissor é dado pela acção da Ang II nos receptores AT<sub>1</sub> prostáticos (Nouet *et al*, 2000; Passos-Silva *et al*, 2013).

### **VIII.4. Sistema Renina Angiotensina do Pâncreas**

A presença de Ang II e receptores AT<sub>1</sub> e suas acções no pâncreas revelam que o funcionamento do SRA local neste órgão contribui significativamente para o aparecimento de disfunções e patologias quer a nível deste órgão. A expressão excessiva de péptido e receptor leva à formação de radicais livres e consequente *stress* oxidativo, verificando-se menor aporte de oxigénio conduzindo a hipoxia e disfunção orgânica originando situações

patológicas. Verifica-se uma redução da libertação de insulina estimulada pela glucose após activação deste sistema. Esta inibição de libertação de insulina é induzida pela Ang II e mediada pelos receptores AT1 presentes nas células  $\beta$  (Haulica *et al*, 2005; Nouet *et al*, 2000).

### **VIII.5. Sistema Renina Angiotensina Cerebral**

Com o aumento da esperança média de vida ao longo dos anos tem aumentado também a incidência das doenças neuro degenerativas e com elas todos os encargos associados ao seu tratamento quer para os doentes, para o estado e para as entidades prestadoras cuidados de saúde. O SRA dos tecidos cerebrais tem vindo a assumir um papel importante para a compreensão dos mecanismos de transmissão de informação e dos mecanismos fisiopatológicos associados a algumas doenças demenciais como a doença de Alzheimer e da doença de Parkinson. Tal como noutros órgãos, os tecidos cerebrais apresentam todos os componentes do SRA necessários para a produção dos diversos péptidos, contudo apresenta uma maior complexidade e relacionamento entre péptidos (Putnam *et al*, 2012).

Os estudos correntes que se debruçam sobre a doença de Alzheimer apresentam várias hipóteses relativas ao aparecimento da doença, e o envolvimento do SRA encontra-se descrito. De facto o SRA tem uma contribuição significativa em processos cognitivos e de aprendizagem (Wright *et al*, 2013). A Ang II aparenta dificultar a performance cerebral ao passo que a Ang IV aparece como um facilitador dessa mesma performance. Esta hipótese assenta no facto de os ARA facilitarem o processo de memorização por um mecanismo de bloqueio dos receptores AT<sub>1</sub> o qual resulta num excesso de Ang II, que não se ligando aos receptores bloqueados é posteriormente convertida em Ang IV que activa os receptores AT<sub>4</sub> produzindo efeitos neuroprotectores e facilitadores da performance cerebral. Estudos similares com inibidores da ECA em humanos e em modelos animais levam à mesma conclusão, por um processo em que a Ang I é convertida a Ang (1-9), depois convertida em Ang IV actuando esta como agonista dos receptores AT<sub>4</sub>. De forma complementar foram realizadas exames imagiológicos ao cérebro revelando a presença de Ang IV e receptores AT<sub>4</sub> em zonas do cérebro fundamentais para a performance cognitiva como o neocortex e o hipocampo. Foi demonstrada acção ao nível dos processos de memória e aprendizagem, aquisição de memória espacial e no processo de potenciação a longo termo, responsável

pelo bom funcionamento cerebral (Wright *et al*, 2013). Por sua vez, via receptores AT<sub>1</sub>, a Ang II revelou diminuir a actividade a nível do hipocampo, promovendo uma diminuição do fluxo sanguíneo e de acetilcolina assim como promoção dos processos de stress oxidativo (Wright *et al*, 2011; Wright *et al*, 2013 ).

Na doença de Parkinson o processo fisiopatológico leva a uma diminuição de neurónios dopaminérgicos na substância negra cerebral, originando fundamentalmente perda mobilidade, e movimentos involuntários. O SRA está associado a este processo patológico uma vez que se verifica uma diminuição da ligação dos péptidos de Angiotensina aos seus receptores na substância negra em situação patológica (Wright *et al*, 2013). Diferentes estudos revelam importância dos péptidos e dos receptores deste sistema, por exemplo, os receptores AT<sub>1</sub> quando activados pela Ang II promovem a formação de radicais livres concluindo-se que o seu bloqueio poderá ter efeitos protectores, como foi comprovado pelo uso de antagonistas destes receptores, embora este mecanismo ainda não seja totalmente claro. Por outro lado a activação dos receptores AT<sub>2</sub> parece inibir a activação da NADPH-oxidase diminuindo a formação de radicais livres, promovendo assim um efeito protector.<sup>[30]</sup> A conversão da Ang II a Ang IV que ocorre no interior das células assume importância na libertação de dopamina em algumas regiões cerebrais com consequente activação dos receptores AT<sub>4</sub>. Quando estes receptores são antagonizados, parecem bloquear o factor crescimento neuronal, facto que revela impacto positivo em lesões isquémicas e elimina perda neuronal, por outro lado sob influência de um agonista facilitam processos cognitivo (Wright *et al*, 2013).

O péptido mais expresso a nível cerebral é a Ang (1-7) e é expresso ao nível do hipocampo, hipotálamo e amígdala estando envolvido nos processos de aprendizagem, memória e de protecção contra isquemia, promovendo libertação de óxido nítrico que promove a microcirculação e a circulação colateral ou alternativa. Alguns estudos usando ratinhos *knock-out* para receptores Mas, demonstram défices de memória nos animais e que o estímulo deste receptores aumenta a potenciação a longo termo que fisiologicamente é a base para os processos de memória e aprendizagem (Passos-Silva *et al*, 2013; Wright *et al*, 2013).

A nível farmacológico surgem perspectivas para os fármacos tradicionais, ARA e IECA, verificando-se já eficácia no tratamento de depressões e podendo ser uma alternativa válida a nível clínico para a doença de Alzheimer e Parkinson. Contudo estes grupos de fármacos carecem de características farmacocinéticas ótimas para exercerem a sua acção farmacológica central, uma vez que as moléculas existentes não penetram a barreira hematoencefálica (Wright *et al*, 2013).

### **IX. Sistema Renina Angiotensina e a Síndrome Metabólica**

A síndrome metabólica envolve disfunções ao nível do metabolismo dos lípidos e dos hidratos de carbono, sendo caracterizado por resistência à insulina e hiperglicemia, hipercolesterolemia, níveis de triglicéridos elevados e hipertensão, que está associada desde sempre ao SRA. Recentemente alguns estudos têm associado este sistema a todas as outras desordens que caracterizam a síndrome metabólica. As funções SRA são determinadas pela expressão dos diferentes componentes nos tecidos celulares e esta expressão pode estar alterada devido a disfunções de origem metabólica, e por sua vez quando a produção ocorre em células que são mediadores de processos metabólicos pode exacerbar os efeitos dessas células nos processos em que interferem. Conforme Puntman (2011, pág H1226) "O sistema Renina Angiotensina é regulado por diversos factores que causam o síndrome metabólico, mas é também parte contribuinte para as desordens do síndrome metabólico."

Para relacionar o SRA com a síndrome metabólica é necessário perceber de que forma o sistema influencia a patologia e de que forma esta influencia o sistema. No caso do colesterol é perceptível que elevados níveis de LDL, aumentam a expressão de receptores AT<sub>1</sub> no músculo liso e que esta lipoproteína quando oxidada aumenta a expressão destes mesmos receptores nas células coronárias. Estas células por sua vez respondem ao estímulo da Ang II, promovem fenómenos de vasoconstrição. A este mecanismo associa-se o processo aterosclerótico, estimulado pela hipercolesterolemia que aumenta a expressão dos componentes do SRA em tecidos ligados ao processo de formação de placas de ateroma (Putman *et al*, 2012). Por outro lado a Ang II influencia o metabolismo do colesterol, facto comprovado pelo estudo em ratinhos *knock-out* para receptores AT<sub>1</sub> que revelaram perfis de colesterol significativamente melhores que ratos normais. O péptido possui efeitos que

estimulam a aterosclerose uma vez que induz modificações na molécula de colesterol, aumentando a expressão da enzima responsável pela transformação do colesterol em esteres que acumulam mais facilmente em placas, nas quais surgem uma maior concentração de colesterol (Daugherty *et al*, 2004). O uso de fármacos que inibem o SRA mostrou melhoria nos perfis de colesterol e noutros factores risco cardiovascular. No estudo *Losartan intervention for endpoint*, estudo realizado durante cinco anos, foi notória uma diminuição dos níveis de colesterol total e de colesterol LDL em indivíduos testados com losartan em comparação com  $\beta$ -bloqueadores (Dalhög *et al*, 1997). Outro estudo com irbesartan, o *Treat to Target*, realizado durante 9 meses revelou diminuição dos níveis de triglicédeos e aumento do colesterol HDL sendo que estes efeitos foram mais notórios em doentes com síndrome metabólico.

Quanto ao metabolismo da glucose, na presença de concentrações sanguíneas elevadas de glucose, a síntese de Ang II é aumentada, e este aumento pode exacerbar outros aspectos da síndrome metabólico relacionados com resistência á insulina. O mecanismo pelo qual a glucose promove o aumento de componentes do SRA envolve a um aumento da Renina estimulado pelos altos níveis de glucose. A Renina por sua vez irá originar um aumento da expressão de péptidos de Angiotensina e ECA assim como de receptores AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub>. Níveis de glucose e insulina elevados promovem efeitos pró-inflamatórios e pró-fibróticos mediadas pela Ang II estando estes efeitos associados a lesões renais e vasculares. O estímulo do SRA local em tecidos e órgãos alvo com os rins, o fígado e o tecido adiposo leva ao aparecimento de nefropatias em diabéticos e hipertensão. Além dos efeitos patológicos, pesquisas recentes concluem que a Ang II leva a uma redução muito significativa do uso da glucose e redução da sensibilidade à insulina afectando o funcionamento pancreático, devido ao processo de vasoconstrição promovido pela ligação aos receptores AT<sub>1</sub>. A relação entre Ang II, receptores AT<sub>1</sub> e resistência à insulina foi demonstrada num estudo utilizando antagonistas dos receptores AT<sub>1</sub>, os quais demonstram capacidade para reverter o processo de resistência, promovendo a normalização da sensibilidade celular à insulina. Embora com conclusões diferentes, alguns estudos em doentes hipertensos sinalizados com a possibilidade de desenvolver diabetes, demonstram capacidade dos ARA e dos IECA para prevenir aparecimento de diabetes em doentes hipertensos (Putman *et al*, 2012).

O SRA pancreático influencia directamente a função e funcionamento do órgão e o excesso de glicémia na corrente sanguínea aumenta a expressão dos componentes do sistema nos tecidos. A esta expressão excessiva são atribuídas características capazes de promover processos patológicos ou de protecção. Assim, o aumento de Ang II e seus receptores promove a produção de espécies reactivas de oxigénio, e a consequente activação via NADPH-oxidase originando radicais livres. Estas moléculas induzem stress oxidativo e activação dos monócitos com consequente activação de processos inflamatórios nas ilhas pancreáticas e redução das células beta. A expressão excessiva de Ang (1-7) e de receptores Mas no pâncreas parece proteger o órgão contra a perda dessas mesmas células. Assim, podemos dizer que o eixo ECA2/Ang (1-7)/Mas parece ter efectivamente capacidade protectora e o eixo ECA/Ang II/ AT1, capacidade de promover dano e patologia. Cientificamente, alguns estudos sugerem que a melhoria do perfil de glicemia de um indivíduo pode ser obtida, bloqueando o eixo da Ang II ou activando o eixo da Ang (1-7) (Passos-Silva *et al*, 2013).

A Ang (1-7) tem capacidade de prevenir o desenvolvimento desta síndrome uma vez que aumenta o *intake* da glucose, protege as células do stress oxidativo reduzindo o processo de resistência à insulina. A ligação existente entre este péptido e a insulina verifica-se experimentalmente nas células endoteliais da artéria aorta de humanos e ratos, nas quais o processo de sinalização e activação dos dois compostos é muito semelhante. O metabolismo lipídico também sofre regulação por parte do eixo protector do SRA, principalmente via Ang (1-7), sendo que alguns estudos realizados em ratos com nefropatias e cardiomiopatias mostraram uma redução da dislipidémias quando surge activação dos receptores Mas. Em ratinhos *knock-out* para receptores Mas o perfil lipídico observado revelou-se anormal e o processo de resistência à insulina foi também verificado. Um outro estudo realizado em animais com níveis plasmáticos de Ang (1-7) aumentados mostra uma redução da massa gorda nestes animais, assim como redução de triglicerídeos e colesterol. Outro dos factos revelantes neste estudo prende-se com o aumento das adiponectinas que regulam a sensibilidade à insulina e reduzem a concentração de Angiotensinogénio, estando os níveis plasmáticos deste composto relacionados com a quantidade de massa gorda, sendo inversamente proporcionais (Passos-Silva *et al*, 2013; Putman *et al*, 2012).

A hipertensão associada à síndrome metabólica, relaciona-se com o excesso de tecido adiposo e a sua capacidade para expandir o que origina a formação de adipocinas, implicadas nos processos de controlo da pressão arterial e de expressão dos componentes o SRA. Os níveis de Angiotensinogénio neste tipo de tecido aumentam, sendo depois também maiores os níveis circulatórios o que leva a uma maior produção de Ang II e aumento da pressão arterial sistólica (Putman *et al*, 2012).

## **X. Fármacos que actuam no Sistema Renina Angiotensina**

Actualmente existe uma grande quantidade de fármacos capazes de actuar no SRA de forma eficaz e segura, estando o seu uso devidamente estabelecido na prática clínica em particular para o tratamento da hipertensão arterial. Para o tratamento desta patologia são utilizados Inibidores da enzima de conversão da Angiotensina (IECAs) e Antagonistas dos receptores Angiotensina (ARAs), ambos com efeitos sobreponíveis, embora diferentes em mecanismo de acção e efeitos secundários (Dézsi, 2014). No último grupo têm surgido estudos que os identificam como possíveis alternativas para tratamento de outras patologias e já foram efectuados ensaios clínicos de fármacos deste grupo associados a outras substâncias ou com diferente farmacodinamia. De salientar que neste sistema surgem diversas investigações e cada vez mais se identificam moléculas e abordagens terapêuticas diferentes, visando a hipertensão, mas não só. Recentemente foi introduzido na prática clínica um nova moléculas com efeito neste sistema, o Aliscereno, um inibidor directo da Renina (Angeli, 2012).

### **X.1. Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina**

Cronologicamente, o primeiro fármaco colocado no mercado a actuar neste sistema foi o Captopril pertencente ao grupo dos IECA e partindo desta molécula foram desenvolvidas muitas outras, que diferem entre si por serem ou não directamente activas (muitos são pró-fármacos), e na farmacocinética. Os IECA enquanto inibidores enzima conversão de Angiotensina, actuam de forma a reduzir ou suprimir a resposta e a formação de Ang II, inibindo a conversão da Ang I. Assim, os níveis de Ang II em circulação são menores mas os níveis de Ang I mantêm-se originando outras substâncias como a bradicinina responsável por um dos efeitos secundários mais evidentes, a tosse, e aumento das

prostaglandinas. A inibição da ECA leva a uma diminuição da formação de Ang II, mas a um aumento da formação de Ang (1-7) por acção da ECA<sub>2</sub> e este facto parece ser importante para justificar o efeito benéfico destes fármacos uma vez que este péptido surge associado ao eixo protector do SRA. O uso dos IECA não se limita à hipertensão sendo muitas vezes usados em casos de disfunção ventricular, após enfartes de miocárdio e como prevenção e em casos de falência renal, para protecção (Brunton *et al*, 2008; Dézsi,2014).

Embora extremamente seguros este grupo de fármacos apresenta alguns efeitos adversos quase todos com pouca relevância clinica mas alguns, mais graves, afectam a qualidade de vida. O principal é o aparecimento de tosse associada ao aumento da bradicinina na circulação sistémica, já que esta é inactivada pela ECA e a inibição desta enzima promove a acumulação desta molécula. Os outros efeitos secundários mais frequentes são, hipotensão decorrente do seu mecanismo de acção, hipercalémia, proteinúria e *rash* cutâneo. Os efeitos secundários mais graves, embora mais raros envolvem falência renal e angioedema, também associado ao aumento da bradicinina. O uso em grávidas está contra indicado uma vez que estes fármacos são teratogénicos. Ao nível de interacções com outros fármacos são notadas principalmente com antiácidos, que reduzem biodisponibilidade dos IECA e com os AINE, que reduzem resposta hipertensiva devido á inibição das prostaglandinas (Brunton *et al*, 2008).

Em termos farmacocinéticos o Captopril apresenta biodisponibilidade de 75% e o pico de concentração plasmática é atingido 1 hora após a administração do fármaco. Apresenta um tempo de semi-vida de 2 horas sendo excretado por via urinária. Conforme a patologia e a gravidade da mesma as doses administradas variam entre os 6,25 e os 150 mg em duas ou três administrações diárias. Esta molécula tem capacidade de melhorar o perfil glicémico uma vez que promove o aumento de Ang IV, revelando ainda o envolvimento em processos cognitivos e comportamentais uma vez que aumenta a disponibilidade de Angiotensina no sistema nervoso central, estando associado a actividade anti depressiva. Partindo desta molécula fizeram-se modificações, removendo grupo sulfidriolo e introduzindo o grupo carboxilo por exemplo, originando o Lisinopril, Enalapril, Trandolapril, Ramipril e Cilazapril. A introdução de um grupo fosforilo originou o Fosinopril. O Enalapril, que é o primeiro pró-fármaco do grupo, é inactivo sendo hidrolisado a nível hepático originando

um metabolito activo, o Enalaprilato. O tempo de semi-vida do Enalapril é de 1 a 2 horas e a eliminação dá-se por via renal. O fármaco do grupo mais usado na prática clínica é o Lisinopril, que é mais potente que os dois anteriores embora a nível da absorção esta se revela lenta, pouco uniforme e incompleta. Apresenta biodisponibilidade de 30 %, com concentração plasmática máxima 7 horas após administração. O tempo de semi-vida desta molécula é de 12 horas. A estratégia de usar pró-fármacos levou ao aparecimento de um maior número de moléculas e dentro destes o mais usado é o Ramipril que quando metabolizado a nível hepático origina o Ramiprilato que é uma molécula rapidamente absorvida atingido o pico plasmático de concentração ao fim de uma hora. A biodisponibilidade do Ramipril é de 60 % e a excreção de fármaco e metabolito dá-se por via renal. O Fosinoprilato é o metabolito activo do Fosinopril, revelando ser mais potente que o Captopril, mas menos que o Enalaprilato. Tal como o Lisinopril apresenta problemas ao nível da absorção pois esta é lenta e incompleta, cerca de 36%. Atinge a concentração máxima ao fim de 3 horas e tem tempo de semi-vida de 12 horas sendo excretado na urina e na bÍlis. Outros dos pró-fármacos usados são o Quinapril e o Perindoril que originam o Quinaprilato e o Perindolaprilato, respectivamente (Brunton *et al*, 2008). Finalmente surge o Trandolapril pró-fármaco do Trandolaprilato, e apresenta biodisponibilidade de 70% com pico plasmático atingido entre as 4 e as 10 horas após a administração. O tempo de semi-vida é de 10 horas. O metabolito Trandolaprilato é 8 vezes mais activo que a molécula original o Trandolapril (Guay, 2003).

Alguns destes fármacos surgem em associações com outras moléculas com interesse no tratamento da hipertensão arterial, patologia para a qual estes fármacos são utilizados maioritariamente na prática clínica. Existem associações com a Hidroclorotiazida, um diurético tiazídico, conjugado com Enalapril, Lisinopril, Fosinopril, Quinapril e Ramipril. O Enalapril é também associado à Lercanidipina, um bloqueador canais de cálcio. Em associação com o Peindopril surge a Indapamida, um diurético análogo das tiazidas e a Amlodipina, um bloqueador dos canais cálcio.

## **X.2. Antagonistas dos receptores da Angiotensina**

Estes fármacos largamente utilizados na prática clínica ligam-se aos receptores da Angiotensina II, os receptores AT<sub>1</sub>, impedindo a ligação do péptido, promovendo a inibição

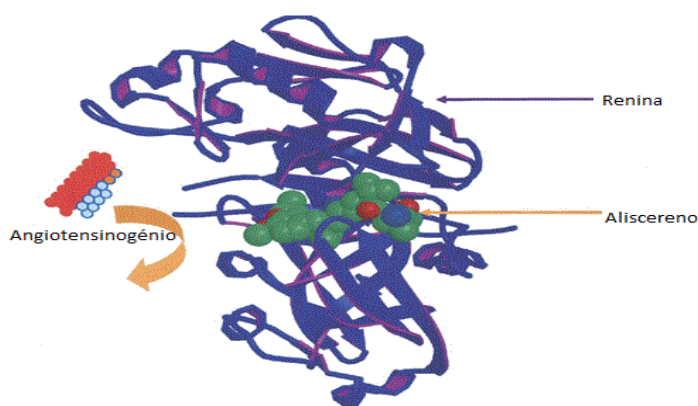
dos seus efeitos fisiológicos, tais como; a libertação excessiva de vasopressina, aldosterona e catecolaminas; contracção músculo liso e vasoconstricção; activação do mecanismo da sede e variações na função renal e resposta às variações de pressão sanguínea. De facto, a afinidade dos ARA para os AT<sub>1</sub> é muito mais elevado do que para os receptores AT<sub>2</sub>, o que em parte também ajuda a explicar a grande eficácia e boa tolerabilidade destes fármacos, uma vez que os receptores AT<sub>2</sub> estão associados a efeitos protectores. Assim, a Ang II em circulação vai ligar-se aos receptores AT<sub>2</sub> uma vez que os AT<sub>1</sub> se encontram ocupados pelo fármaco, promovendo efeitos protectores. O primeiro fármaco do grupo a ser comercializado foi o Losartan, sendo o fármaco menos potente de todo o grupo, constituído ainda pelo Telmisartan, Valsartan, Irbesartan, Candesartan e Olmesartan, sendo estes últimos os mais potentes. Ainda assim, o fármaco mais usados na pratica clinica continua a ser o Losartan, que é também o fármaco de referência para os estudos farmacológicos (Brunton *et al*, 2008).

De uma forma geral os ARA são usados para o tratamento da hipertensão arterial, contudo o Losartan apresenta características que permitem prevenir a nefropatia e retinopatia diabética e, ainda, prevenção de acidentes vasculares cerebrais. Além do Losartan, o Irbesartan também usado na prevenção de nefropatias em diabéticos hipertensos. Os efeitos adversos associados a este grupo de fármacos são semelhantes aos conhecidos para os IECA, como hipotensão, hipercalemia e falência renal e angioedema. No entanto, não possuem o problema da tosse seca associada ao uso de IECA pois não interfere com os níveis de bradicinina. Outros efeitos secundários são oligúria, azotemia e o mais grave e que limita o uso em grávidas é serem potencialmente teratogénicos (Brunton *et al*, 2008).

O fármaco de referência deste grupo, o Losartan, é parcialmente convertido a nível hepático numa molécula chamada EXP 3174, que é mais potente que a molécula original. O seu pico de concentração é atingido ao fim de 1 a 3 horas e o tempo de semi-vida é de 2,5 horas para o Losartan e de 6 a 9 horas para o metabolito EXP 3174 (Criscione *et al*, 1993). O Telmisartan atinge o seu pico plasmático de concentração ao fim de meia hora e tem tempo de semi-vida de 24 horas, já o Valsartan atinge o pico de concentração entre as 2 e as 4 horas e o tempo de semi-vida é de 9 horas (Criscione *et al*, 1993). Ao nível da potência farmacológica, estas três moléculas são as menos potentes, mas como são as mais

conhecidas representam quase sempre a primeira abordagem terapêutica. O Irbesartan é um fármaco mais recente que os anteriores, mas o Candesartan e o Olmesartan são os mais potentes. O Irbesartan atinge a concentração plasmática máxima ao fim de 2 horas e tem tempo de semi-vida entre 11 a 15 horas. A eliminação dá-se por via renal ou biliar. O Candesartan é um metabolito do Candesartan Cilexetil, atingindo o pico concentração plasmática ao fim de 3 a 4 horas. O tempo de semi-vida desta molécula é de 9 horas sendo excretada por via biliar e renal. Metabolito do Olmesartan Medoxomil, o Olmesartan atinge concentração plasmática máxima ao fim de 1,5 a 3 horas e o seu tempo de semi-vida é de 10 a 15 horas. A excreção desta molécula é feita também por via renal e biliar (Brunton *et al*, 2008).

### X.3. Inibidores da Renina



**Figura 2: Mecanismo acção Aliscereno**

Retirado e adaptado de: [http://www.medscape.com/viewarticle/569336\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/569336_2)

O grupo de fármacos mais recentemente introduzido na prática clínica são os inibidores directos da Renina, que foram testados durante anos revelando sempre baixa biodisponibilidade oral e custos produção elevados. Só recentemente surge o primeiro fármaco deste grupo, o Aliscereno, que demonstra capacidade para reduzir a actividade da Renina, e diminuir os níveis de Ang II e Aldosterona. Revela ser eficaz e seguro já que o aparecimento de efeitos adversos é muito similar ao placebo e a capacidade de reduzir a pressão arterial é muito similar aos outros fármacos já estabelecidos na prática clínica. As doses administradas variam entre os 150 e os 300 mg, atingindo pico de concentração após

Sistema Renina Angiotensina, para além da Hipertensão Arterial

3 a 6 horas e o tempo de semi-vida da molécula é de cerca de 24 horas. A biodisponibilidade deste fármaco é de 5%, e a excreção dá-se por via biliar, e urinaria em menor escala. Uma das características vantajosas prende-se com o facto de a metabolização não envolver o citocromo P450, não interagindo por isso com outros fármacos ou alimentos (Angeli, 2012; Rao, 2010).

**Tabela 1: Resumo fármacos disponíveis que actuam no SRA**

<b>Grupo</b>	<b>Moléculas</b>	<b>Efeitos Adversos</b>	<b>Contra-Indicações</b>
<p align="center">IECA</p> <p align="center">(Brunton <i>et al</i>, 2008; Guay <i>et al</i>, 2003)</p>	Captopril;		
	Lisinopril;	- Tosse seca;	
	Enalapril;	- Hipotensão;	
	Trandolapril;	- Hipercalemiemia;	
	Cilazapril;	- <i>Rash</i> cutâneo;	
	Ramipril;	- Falência renal;	
	Fosinopril;	- Angioedema;	
	Quinapril;		
	Perindopril;		- Grávidas
<p align="center">ARA</p> <p align="center">(Brunton <i>et al</i>, 2008)</p>	Losartan;	- Hipotensão;	- Mulheres a amamentar
	Telmisartan;	- Hipercalemiemia;	-Antecedentes de angioedema
	Valsartan;	- Falência renal;	
	Irbesartan;	- Angioedema;	
	Candesartan;	- Oligúria;	
	Olmesartan	- Azotemia;	

Inibidores da Renina  (Angeli <i>et al</i> , 2012; Ramirez-Sanchez <i>et al</i> , 2013)	Aliscereno	Hipotensão;  - Diarreia;  - Angioedema;  - Falência Renal;  - Diminuição hemoglobina e hematócrito;  - Hipercaliémia	Diabéticos  - Doentes renais  -Antecedentes de angioedema  - Grávidas  - Mulheres a amamentar  - Problemas hepáticos
---	------------	--	---

### **XI. Investigação de novos fármacos no Sistema Renina Angiotensina**

A investigação farmacológica associada ao SRA tem apontado para novas estratégias terapêuticas, e para o tratamento de outras patologias a partir do momento em que se descobriu o SRA tecidual ou local. Assim, têm surgido diversas possibilidades em que se combinam fármacos dos diferentes grupos já existentes de forma a obter efeitos sinérgicos capazes de envolver o sistema na sua totalidade. Têm sido investigados novos alvos farmacológicos, que advêm da descoberta do eixo protector do sistema, tornando a Ang (1-7), a ECA<sub>2</sub> e os receptores Mas e AT<sub>2</sub> alvos para o desenvolvimento de novos fármacos. Os receptores da Renina também são estudados neste sentido uma vez que o Aliscereno se tem revelado eficaz, ampliando perspectivas futuras. Surgem também hipóteses mais invasivas e irreversíveis, como a vacinação ou a retirada nervo renal (Bader *et al*, 2012; Pandey *et al*, 2009). De uma forma geral todas estas abordagens, são meras hipóteses estando algumas em ensaios clínicos em diferentes fases, e algumas já foram abandonadas.

Baseado nas terapêuticas clássicas, têm surgido novos fármacos que bloqueiam os receptores AT<sub>1</sub>, tais como o Azilsartan que se revela mais potente que os existentes em

termos de tratamento da hipertensão devido a elevada afinidade e lenta dissociação dos receptores (Kurtz *et al*, 2009). Utilizando os receptores AT<sub>1</sub> têm surgido algumas moléculas que actuam em duas fases, bloqueando os receptores AT<sub>1</sub> de forma tradicional e ao mesmo tempo estimulam a sinalização da  $\beta$ -arrestina, responsável pela dessensibilização dos receptores e com efeitos positivos na função cardíaca. A primeira molécula descoberta está a ser estudada para o uso em falência cardíaca e encontra-se em ensaios clínicos de fase II, denominando-se TRV120027. Baseado neste efeito duplo, surgem também os ARNI, que são fármacos que associam um bloqueador dos receptores AT<sub>1</sub> tradicional e um inibidor da NEP. A NEP é responsável pela degradação de factores presentes no coração e no cérebro que têm funções protectoras, tornando a inibição da NEP parece um mecanismo plausível já que aumenta os níveis plasmáticos destes factores protectores (Kurtz *et al*, 2009). O primeiro fármaco deste género. Neste momento o LCZ696, que combina o Valsartan com um inibidor da NEP encontra-se em ensaios clínicos de fase III (Bader *et al*, 2012; Steckelings *et al*, 2011). Utilizando a NEP, combinada com um IECA, criou-se o Omapatritat, contudo embora apresenta-se resultados muito bons a nível de controlo da hipertensão, o balanço benefício/risco era desfavorável sendo abandonado o ensaio clínico. (Monge *et al*, 2013) A Retrophin Pharma encontra-se a desenvolver o RE-021 para tratamento de glomerulosclerose, sendo esta molécula um antagonista combinado dos receptores AT<sub>1</sub> e dos receptores da Endotelina A, estando neste momento na fase II dos ensaios clínicos (Bader *et al*, 2012). Os laboratórios Merck, encontram-se a estudar possibilidade de usar um ARA ou um IECA associados a moléculas capazes de promover a libertação de óxido nítrico. Contudo, representa uma mera hipótese e para já uma incógnita (Bader *et al*, 2012)

A criação de moléculas capazes de serem Agonistas ou Antagonistas dos receptores AT<sub>2</sub> têm surgido cada vez mais ao nível da industria farmacêutica como um alvo apetecível. A síntese de fármacos agonistas destes receptores envolve alguns problemas uma vez que a especificidade para o receptor tem que ser muito grande permitindo evitar o estímulo concomitante dos receptores AT<sub>1</sub>. Uma das estratégias usadas para a obtenção deste agonista selectivo centra-se na alteração de um aminoácido no péptido de Ang II, criando-se análogos deste péptido. Este facto foi descrito por Miura e Karnik, que removeram alguns aminoácidos trocando-os pela Alanina, sem alterar a afinidade para os AT<sub>2</sub>,

reduzindo a afinidade para os AT<sub>1</sub>. Rosenstrom *et al* efectuaram a troca de alguns aminoácidos pela Glicina e Jones *et al*, introduziram beta-aminoácidos obtendo o mesmo efeito ao nível da afinidade para os receptores. Contudo estes análogos da Ang II não são activos por via oral e apresentam tempo semi-vida muito curto, limitando o seu uso clínico. Neste momento existe apenas um agonista dos receptores AT<sub>2</sub> activo por via oral, o Compound 21, propriedade da Vicore Pharma para o qual decorrem estudos toxicológicos necessários para o início dos ensaios clínicos. Esta molécula provou reduzir risco de eventos cardiovasculares, possuir efeitos anti inflamatórios ao nível do miocárdio e neste momento aponta para o tratamento de doenças dermatológicas de natureza auto-imune, como a psoríase. Nos estudos com o Compound 21 os efeitos anti-hipertensores só foram obtidos isoladamente e em combinação com bloqueadores receptores da Angiotensina (Unger *et al*, 2010). Outra molécula em fase de estudos é o LP2 da Lanthio Pharma. No grupo de fármacos com actuação nos AT<sub>2</sub> primeira molécula sintetizada foi o péptido sintético CGP42112A que foi fundamental para a identificação dos receptores AT<sub>2</sub>, mas nunca foi considerado para uso clínico uma vez que na altura da descoberta, as funções dos receptores AT<sub>2</sub> eram ainda desconhecidas. Sugere-se que o efeito antagonista nos receptores AT<sub>2</sub> pode actuar como anti nociceptivo na dor neuropática, estando em desenvolvimento uma molécula EMA401 pela Spinifex Pharma que se revela importante no tratamento da dor pós-herpética encontrando-se neste momento em fase II de ensaios clínicos (Steckelings *et al*, 2011).

A descoberta da Ang (1-7) e dos seus receptores específicos, os Mas, tem sido uma das vias terapêuticas mais estudadas e mais promissoras nas quais têm surgido maior numero de estudos e moléculas que visam aproveitar as acções mediadas pelos receptores e a criação de análogos ou modificações da Ang (1-7). A fim de tornar a Ang (1-7) biodisponível por via oral, recorreu-se à tecnologia farmacêutica encapsulando-o em ciclodextrinas, promovendo degradação ao nível do intestino e não a nível do estômago. A molécula designada HPbetaCD/Ang (1-7) revelou ser activa após administração oral, e com efeitos cardioprotectores e anti trombóticos. A criação de análogos peptídicos da Ang (1-7) levou ao aparecimento de duas moléculas testadas para uso nas úlceras do pé em diabéticos e na hipertensão pulmonar. Assim, o DSC127 da Derma Sciences encontra-se neste momento em ensaios clínicos de fase II para o uso em úlceras e o TXA127 da Tarix Pharmaceuticals

encontra-se em fase I de ensaios clínicos para uso em hipertensão pulmonar (Bader *et al*, 2012). Ao nível dos receptores Mas têm surgido moléculas com propriedades agonistas de natureza peptídica e não peptídica, embora estes últimos tenham sido testados apenas em animais. O CGEN-856 é um agonista dos receptores Mas, com pouco homologia com a Ang (1-7), e testes em ratos revelam capacidade anti-hipertensiva e antiarrítmica estando em estudo o início dos ensaios clínicos (Bader *et al*, 2012). O PanCyte é um análogo da Ang (1-7), cíclico, com propriedades agonistas para os receptores específicos e que está a ser estudado pela Tarix Pharmaceuticals para o tratamento de doenças pulmonares (Bader *et al*, 2012). Uma das moléculas com resultados mais promissores ao nível dos ensaios em modelos animais, foi entretanto abandonada pelo laboratório Aventis e denomina-se AVE-0991. Esta molécula demonstrou capacidade para promover acções protectoras no rim e no coração, efeito anti hipertensor, anti-proliferativa, anti-fibrótica e anti-ateroscleróticas. Esta molécula compete com a Ang (1-7) pelos receptores Mas, com efeitos equipotentes ao nível das acções vasodilatadoras e anti inflamatórias. Fármaco e péptido não exercem acção em tecidos desprovidos de receptores Mas (Ebermann *et al*, 2008; Santos *et al*, 2006). Testes *in vivo* determinaram que o fármaco possui capacidade para reduzir volume urinário, prevenir danos em órgãos alvo em ratinhos hipertensos e prevenção da elevação da pressão arterial.

A ECA<sub>2</sub> também abre perspectivas ao nível de tratamento de disfunções relacionadas com o SRA, e as estratégias terapêuticas visam aumentar a quantidade de ECA<sub>2</sub> em circulação usando ECA<sub>2</sub> recombinante ou aumentar a activação da ECA<sub>2</sub> já existente. A ECA<sub>2</sub> recombinante, denominada APN01 foi estudada pela Apeiron Biologics, e ultrapassou a fase I dos ensaios clínicos (Bader *et al*, 2012). Está neste momento licenciada à Glaxo-Smith-Kline e brevemente será sujeita à fase II de ensaios clínicos direccionados para uso em patologias pulmonares. Os activadores da ECA<sub>2</sub> são componentes capazes de aumentar a actividade da enzima circulante, e embora promissores, têm revelado alguns problemas. O XNT, primeiro componente sintetizado para este fim revelou problemas na farmacocinética (Bader *et al*, 2012; Steckelings *et al*, 2011 ).

As novas abordagens terapêuticas dentro do SRA, visam também a AMPA e a Ang III. Assim, surge o EC33, que inibe a AMPA de modo a inibir a formação da Ang III no cérebro, que está associada a aumento da pressão arterial. Dentro desta abordagem surge

## Sistema Renina Angiotensina, para além da Hipertensão Arterial

também o QGC001, que se encontra em ensaios clínicos revelando ser seguro em humanos quando administrado em doses de 1250 mg (Balavoine *et al*, 2014; Monge *et al*, 2013).

**Tabela 2: Resumo das moléculas em investigação que actuam no SRA**

<b>Molécula</b>	<b>Mecanismo acção</b>	<b>Vantagem</b>	<b>Situação actual</b>
Azilsartan (Kurtz <i>et al</i> , 2009)	ARA	Maior afinidade receptor, dissociação mais lenta	Comercializado nos EUA e Canadá
TRV120027 (Kurtz <i>et al</i> , 2009)	ARA associado a um estímulo da $\beta$ -arrestina	Melhora função cardíaca para além da hipertensão	Ensaio clínico fase II
LCZ969 (Bader <i>et al</i> , 2012)	Valsartan associado a inibidor da NEP	Inibição da degradação de factores protectores cerebrais e cardíacos por acção da NEP.	Ensaio clínico fase III
RE-021 (Bader <i>et al</i> , 2012)	ARA associado a antagonista receptores da Endotelina A	Tratamento da glomerulosclerose	Ensaio clínico fase II
Coumpond 21 (Unger <i>et al</i> , 2010)	Agonista receptores AT <sub>2</sub>	Redução de eventos cardiovasculares; Efeito anti-inflamatório; Doenças dermatológicas de origem auto-imunes	Estudos toxicológicos
CGP42112A		Descoberta dos	Pesquisa abandonada

Sistema Renina Angiotensina, para além da Hipertensão Arterial

(Steckelings <i>et al</i> , 2011)		receptores AT <sub>2</sub>	
EMA401 (Steckelings <i>et al</i> , 2011)	Antagonista dos receptores AT <sub>2</sub>	Tratamento dor pós-herpética	Ensaio clínico fase II
DSC127 (Bader <i>et al</i> , 2012)	Análogos peptídicos da Ang (1-7)	Tratamento de úlceras no pé diabético	Ensaio clínico fase II
TXA127 (Bader <i>et al</i> , 2012)		Uso na hipertensão pulmonar	Ensaio clínico fase I
CGEN-856 (Bader <i>et al</i> , 2012)	Agonista receptores Mas	Anti hipertensor; Antiarrítmico	Início dos ensaios clínicos ainda em estudo
AVE-0991 (Ebermann <i>et al</i> , 2008; Santos <i>et al</i> , 2006)		Acção protectora a nível renal e cardíaca;  Propriedades antiproliferativas, antiarrítmicas e antiateroscleróticas	Pesquisa abandonada
APN01 (Bader <i>et al</i> , 2012)	ECA <sub>2</sub> recombinante	Uso em patologias pulmonares, inclusive cancro	Ensaio clínico fase II

Alternativamente a estas abordagens, vários grupos de investigação têm direccionado a sua pesquisa para um possível processo de imunização e criação de vacinas. Ao longo do tempo têm surgido diversas abordagens que visam diversos componentes do SRA, destacando-se a imunização para a Renina, Ang I e Ang II, quase sempre visando o tratamento da hipertensão arterial através da produção de anticorpos anti- Renina, ou anti-Angiotensinas. Os resultados foram diferentes nas diversas tentativas, ora promissores, ora desencorajadores, mas abrindo perspectivas futuras. Em relação à primeira, imunização para a Renina esta foi testada mas rapidamente abandonada uma vez que o controlo da hipertensão foi satisfatório, mas os efeitos secundários produzidos foram bastante graves, surgindo doenças auto-imunes a nível renal. Em relação à imunização para a Ang I surgiram duas moléculas, a PMD 2850, que combina um análogo do péptido com um toxina tetânica, sendo esta toxina a principal limitação devido ao desconhecimento dos seus efeitos. Foi possível eliminar a resposta à Ang I, mas não à Ang II e os anticorpos produzidos actuaram sobre o Angiotensinogénio. A PMD 3117, outra molécula criada usando a Ang I combinada com uma proteína designada KHL, produziu uma indução de anticorpos satisfatória e promoveu a diminuição das concentrações plasmáticas de Renina, ECA e aldosterona, não produzindo efeito significativo na Ang II e conseqüentemente na hipertensão arterial. A criação de vacinas baseadas em partículas "*virus like*" também foi testada, usando um péptido extracelular da Ang I. O ATR 12181 foi testado em ratos hipertensos vacinados repetidamente durante 64 semanas e os efeitos produzidos revelam aumento de anticorpos, redução da pressão sistólica, embora insuficiente, diminuição da hipertrofia ventricular e dos processos fibróticos verificando-se alguma capacidade protecção renal (Pandey *et al*, 2009; Steckelings *et al*, 2011).

Na imunização para a Ang II duas abordagens testadas foram abandonadas rapidamente, a primeira que conjugava Ang I e Ang II produziu maior quantidade anticorpos para a Ang I, não revelando efeito hipertensor. A segunda abordagem combinava Ang II sintética, albumina bovina e adjuvante de Freund, revelando capacidade para reduzir resposta à Ang II, mas por outro lado com capacidade para promover a hipertensão renal. Os resultados mais promissores surgiram num estudo realizado por Ambuhl *et al*, que usaram uma partícula "*virus like*" combinada com antigénio originando uma forte resposta dos linfócitos B. Neste caso o antigénio deriva da Ang II e a partícula "*virus like*" de um bacteriófago QB.

### Sistema Renina Angiotensina, para além da Hipertensão Arterial

Em ratos hipertensos nos quais foi administrada esta molécula aos 0, 14 e 28 dias em comparação com o grupo de ratos ao qual foi administrado solução controlo, verificou-se uma diminuição da pressão arterial na ordem dos 21 mmHg no primeiro grupo ao fim de 30 dias nos ratos tratados. Os ensaios em humanos revelaram segurança a nível toxicológico e elevada capacidade imunogénica. Assim, no ensaio clínico de fase II realizado com humanos, a administração desta molécula deu-se às 0,4 e 12 semanas com doses de 100 e 300 microgramas em comparação com grupo controlo. A capacidade imunogénica revelou-se muito alta, com aparecimento de igG após primeira administração e um "boost" após segunda administração. A dose de 300 microgramas revelou-se mais efectiva, garantindo imunização durante 16 semanas. Conforme a patologia e a gravidade da mesma as doses administradas variam entre os 6,25 e os 150 mg em duas ou três administrações diárias e o tempo de semi-vida após a terceira injeção é de 17 semanas. Os resultados obtidos revelam diminuição da tensão arterial matinal, facto importante pois é a altura do dia na qual o SRA é mais activo e na qual ocorrem mais enfartes e acidentes vasculares cerebrais. O tempo de semi-vida é de 4 meses, necessitando de poucas doses anuais de administração num período de 12 meses. Contudo, um dos problemas associados a esta molécula centra-se no facto de exercer grande actividade a nível imunológico, causando doenças auto imunes em doentes de Alzheimer testados (Pandey *et al*, 2009) .

**Tabela 3: Resumo das experiências realizadas para a imunização contra a Renina**

<b>Estudo</b>	<b>Origem Renina</b>	<b>Sujeito</b>	<b>Resultados</b>
Goldblatt <i>et al.</i>	Renina de porco	Homem com hipertensão	Sem efeito na pressão arterial; Produção de anticorpos anti-Renina
Michel <i>et al.</i> (1987)	Renina Humana	Primatas normotensos	Efeito significativo na pressão arterial;
Michel <i>et al.</i> (1989)	Renina de Rato	Ratos hipertensos	Doença auto-imune no rim

**Tabela 4: Avanços recentes na pesquisa de uma vacina que actue no SRA**

Sistema Renina Angiotensina, para além da Hipertensão Arterial

<b>Estudo</b>	<b>Angiotensina</b>	<b>Sujeito</b>	<b>Resultados</b>
Gardiner <i>et al</i> (2000)	Ang I	Ratos Sprague-Dawley machos	Redução resposta Ang I, mas não à Ang II;  Reacção cruzada entre os anticorpos e o Angiotensinogénio (Pandey <i>et al</i> , 2009)
Downman <i>et al.</i> (2003)		Ratos; humanos	Redução dos efeitos da Ang I mas sem resposta à Ang II nos ratos. Sem efeito nos humanos. (Pandey <i>et al</i> , 2009)
Brown <i>et al.</i> (2004)		Humanos	Sem resposta fisiológica;  Bem tolerada e sem-vida 100 dias. (Pandey <i>et al</i> , 2009)
Zhu <i>et al.</i> (2006)	Ang II	Ratos hipertensos	Redução significativa pressão arterial;  Protecção órgãos alvo, sem vestígio de doença auto-imune. (Pandey <i>et al</i> , 2009)
Ambuhl <i>et al.</i> (2006)		Ratos hipertensos; humanos	Redução da pressão arterial nos ratos;  Muito imunogénica e segura para as duas espécies. (Pandey <i>et al</i> , 2009)
Tissot <i>et al.</i> (2008)		Humanos	Redução significativa pressão arterial;  Segura, bem tolerada e semi-vida longa, cerca de quatro meses. (Pandey <i>et al</i> , 2009)

## **XII. Conclusão**

O SRA envolve um grande número de componentes e está presente em numerosos tecidos do organismo desempenhando em todos eles um papel importante em algum processo fisiológico. Este envolvimento geral permite dizer que este sistema tem uma importância muito grande que não se limita aos sistemas cardiovascular e renal, estando também envolvido a nível cerebral, hepático ou hormonal.

Os diferentes péptidos de Angiotensina e os diferentes receptores que integram este sistema são fundamentais para as diferentes acções atribuídas ao SRA, e assumem relevância no que se relaciona com acções nefastas ou acções protectoras. As recentes descobertas ao nível destas moléculas vieram abrir novas hipóteses de alvos farmacológicos, algumas já em estudo e que poderão no futuro constituir alternativas terapêuticas, para diversas patologias.

A interacção entre os dois eixos do SRA é fundamental para o equilíbrio de todo o sistema cardiovascular e renal, mas também estes alargam a influencia do SRA, permitindo perceber que no futuro o uso de fármacos tradicionais continuara a ser uma realidade, mas que podem surgir alternativas bastante válidas que actuem neste sistema.

Através da elaboração deste trabalho de pesquisa bibliográfica foi possível concluir que, os avanços na terapêutica que têm como alvo o SRA parecem seguros e no futuro poderão constituir a esperança para muitos indivíduos que padeçam de patologias, que hoje são consideradas incuráveis.

## **XII. Bibliografia**

- Ambuhl, P.M. *et al* (2007). A vaccine for hypertension based on virus-like particles: preclinical efficacy and phase I safety and immunogenicity. *Journal of Hypertension*, 25. pp. 63-72
- Angeli, F. *et al.* (2012). Safety and Efficacy of Aliskiren in the treatment of hypertension and associated clinical conditions. *Current Drug Safety*, 7, pp.76-85.
- Atlas, S. A. (2007). The Renin-Angiotensin-Aldosterone System: Pathophysiological role and Pharmacologic Inhibition. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 13, pp. S9-S20.
- Bader, M. *et al.* (2012). New therapeutic Pathways in RAS. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 13(4), p. 505. Balavoine, F. *et al.* (2014). Randomised double-blind, placebo-controlled, dose-escalating phase I study of QGC001, a centrally acting aminopeptidase inhibitor prodrug. *Clinical Pharmacokinetics*. 53, pp. 385-395
- Brown, M. J. *et al* (2004). Randomized double blind placebo controlled study of an Angiotensin immunotherapeutic vaccine (PDM3117) in hypertensive subjects. *Clin Sci (London)*, 107. pp. 167-173
- Brunton L. L., Lazo, J. S. e Parker, K. L. (2008). *As Bases farmacológicas da terapêutica*. Nova Iorque, Mcgraw-Hill.
- Carey, R. M. (2013). Newly Discovered components and actions of the Renin-Angiotensin System. *Journal of American Heart Association*, 62, pp.818-822.
- Chay, S. M. *et al.* (2004). The Angiotensin IV/AT<sub>4</sub> receptor. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 61, pp. 2728-2737.
- Chay, S. Y. *et al.* (2008). Development of cognitive enhancers based on inhibition of the insulin-regulated aminopeptidase. *BMC Neuroscience*, 9(2).
- Criscione, L. *et al.* (1993). Pharmacological profile of Valsartan: a potent, orally active V<sub>1</sub> antagonist. *Pharmacology*, 110, pp. 761-771.
- Dahlöf, B. *et al.* (1997). The Losartan intervention for endpoint reduction (LIFE) in Hypertension Study: rationale, design, and methods. The LIFE study group. *American Journal of hypertension*, 10. pp. 705-713

- Danyel, A. L. *et al.* (2013). Impact of AT<sub>2</sub> receptor stimulation on vascular biology, kidney function, and blood pressure. *Integrated Blood Pressure Control*, 6, pp. 153-161.
- Daugherty, A. *et al.* (2004). Hypercholesterolemia stimulates angiotensin peptides synthesis and contributes to atherosclerosis through the AT1A receptor. *Circulation*, 110. pp. 3849-3857
- Dézsi, C. A. (2014). Differences in clinical effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin receptor Blockers: A critical Review of the evidence. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 14, pp.167-173.
- Downham, M. R. *et al.* (2003). Evaluation of two carrier protein-angiotensin I conjugated vaccines to assess their future potential to control high blood pressure (Hypertension) in man. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 56. pp. 505-512
- Ebermann, L. *et al.* (2008). The Angiotensin-(1-7) receptor Agonist AVE0991 is cardioprotective in diabetic rats. *European journal of Pharmacology*, 590, pp. 276-280.
- Ferreira, A.J. *et al.* (2011). New cardiovascular and Pulmonary Therapeutic Strategies Based on the Angiotensin-Converting Enzyme 2/Ang-(1-7)/ Mas Receptor axis. *International Journal of Hypertension*, 2012, pp. 1-13.
- Fyhrquist, F. e Saijonmaa, O. (2008). Renin-Angiotensin system revisited. *Journal of internal Medicine*, 264, pp. 224-236.
- Gardiner, S.M., *et al.* (2000). Active immunization with Angiotensin I peptide analogue vaccines selectively reduces the pressor effects of exogenous angiotensin I in conscious rats. *British Journal of Pharmacology*, 129. pp. 1178-1182
- Guay, D. R. P. (2003). Trandolapril: A newer Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor. *Clinical Therapeutics*, 25, Pp. 713-775.
- Haulica, I., Bild, W. e Serban, D. N. (2005). Review: Angiotensin Peptides and their Pleiotropic Actions. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 6, pp. 121-131.
- Kurtz, T. W. e Klein, U. (2009). Next generation multi functional Angiotensin receptor blockers. *Hypertension Research*, 32, pp.826-834.

- McMurray, J. *et al.* (2010). Effects of Valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*, 362, pp. 1477-1490.
- Monge, M. *et al.* (2013). New drug therapies interfering with the renin-angiotensin-aldosterone system for resistant hypertension. *Journal of Renin- Angiotensin-Aldosterone System*, 14(4), pp. 285-289.
- Nouet, S. e Nahmias, C. (2000). Signal Transduction from the Angiotensin II AT<sub>2</sub> Receptor. *Trends Endocrinol Metab*, 1, pp. 1-5.
- Padia, S. H. e Carey, R. M. (2013). AT<sub>2</sub>Receptors: Beneficial counter-regulatory role in Cardiovascular and Renal function. *Pflugers Arch*, 465(1), pp. 99-110.
- Pandey, R. *et al.* (2009). Vaccine for Hypertension: Modulating the Renin-Angiotensin System. *International Journal of Cardiology*, 134, pp. 160-168.
- Passos-Silva, D. G., Verano-Braga, T. e Santos, R. A. S. ( 2013). Angiotensin-(1-7): beyond the cardio-renal actions. *Clinical Science*, 124, pp.443-456.
- Putman, K. *et al.* (2012). The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 302, pp. H1219-H1230
- Ramirez-Sanchez, M. *et al.* (2013). The Renin-Angiotensin System: New Insights into Old Therapies. *Current Medical Chemistry*, 20, pp.1313-1322.
- Rao, M. S. (2010). Inhibition of the Renin Angiotensin Aldosterone System: Focus on Aliskiren, *Journal of the association of Physicians of India*, 58, pp.102-108.
- Santos, R. A. S. e Ferreira, A. J. (2006). Pharmacological Effects of AVE 0991, a Nonpeptide Angotensin-(1-7) receptor Agonist. *Cardiovascular Drug Review*, 24, pp. 239-246.
- Santos, R. A. S. *et al.* (2013). Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: New players of the renin-angiotensin system. *Journal of Endocrinology*, 216, pp. R1-R17.
- Shenoy, V. *et al.* (2010). The angiotensin-converting enzyme 2/angiogenesis (1-7)/Mas axis confers cardiopulmonary protection against lung fibrosis and lung hypertension. *American Journal of critical Care Medicine*, 182, pp.1065-1072
- Steckelings, U. M., Kaschina, E. e Unger, T. (2005). The AT<sub>2</sub> receptor- A matter of love and hate. *Peptides*, 26, pp. 1401-1409.

- Steckelings, U. M. *et al.* (2011). Emerging drugs wich target the renin-angiotensin-aldosteron System. *Expert Opin. Emerging Drugs*, 16, pp.619-630.
- Stoll, M. e Unger, T. (2001). Angiotensin and its AT<sub>2</sub> receptor: new insights into an old system. *Peptides*, 99, pp. 175-182.
- Tissot, A.C. *et al* (2008).Effects of immunizations against Angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase IIa Study. *Lancet*, 371. pp. 821-827
- Trask, A.J. *et al.* (2010).Inhibition of Angiotensin-Converting enzyme 2 exacerbates cardiac hypertrophy an fibrosis in re-2 hypertensive rats. *American Journal of Hypertension*, 23, pp. 687-693.
- Unger, T. e Dahlöf, B. (2010). Compound 21, the first orally active, selective agonist of the angiotensin type 2 receptor (AT<sub>2</sub>): implications for AT<sub>2</sub> receptor research and therapeutical potential. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosteron System*, 11, pp.75-77.
- Wright, J. W. e Harding, J. W. (2011). Brain renin-angiotensin- A new look into an old system. *Progress in Neurobiology*, 95, pp. 49-67.
- Wright, J. W., Kawas, L.H. e Harding, J. W. (2013). A role of the brain RAS in Alzheimer´s and Parkinson´s diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 4(158), pp.1-11.
- Zheng, J. *et al.* (1998). Characterization and Purification of the Bovine Adrenal Angiotensin IV receptor (AT<sub>4</sub>) using [<sup>125</sup>I] BenzoylPhenylalanine-Angiotensin IV as a specific Photolabel. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 287, pp.416-424.
- Zhu, F. *et al* (2006). Target organ protection from a novel Angiotensin II recepteo (AT<sub>1</sub>) vaccine ATR 12821 in spontaneously hypertensive rats. *Cell Mol Immunol*, 3. pp. 107-114
- Zhuo, J. L *et al.* (2011). New insights and perspectives on intrarenal renin-angiotensin system: Focus on intracrine/intracelular angiotensin II. *Peptides*, 32, pp. 1551 – 65.
- Zhuo, J. L. *et al.* (2013). New frontiers in the intrarenal renin-angiotensin system: a critical review of classical and new paradigms. *Frontiers in Endocrinology*, 4(166), pp.1-13.

Sistema Renina Angiotensina, para além da Hipertensão Arterial