

ASPECTOS FUNCIONAIS E FISIOLÓGICOS DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA ALDOSTERONA

FUNCTIONAL ASPECTS AND PHYSIOLOGICAL THE RENIN-ANGIOTENSIN- ALDOSTERONE SYSTEM

Dione Rodrigues Fernandes (FERNANDES, D. R.)¹

Roberto Dantas Cavalcante Filho (CAVALCANTE FILHO, R. D.)²

Jucélia Nunes da Silva³

Vera Lucia Mathias Geron ⁴

Andre Tomaz Terra Júnior (TERRA JR, A. T.)⁵

RESUMO

O Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) exerce um papel muito importante na homeostase cardiovascular, desempenhando uma função primordial no controle dinâmico da volemia e da resistência vascular periférica. O SRAA representa um alvo importante no tratamento da hipertensão arterial humana. Em resposta à diminuição do volume sanguíneo efetivo, a renina é liberada na circulação sanguínea através do aparelho justaglomerular localizado nos rins fazendo com que ela catalisa a conversão do Angiotensinogênio (AGT), liberado pelo fígado, em Angiotensina I (ANG I) que, ao entrar em contato com a Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) situada na superfície do endotélio pulmonar, é convertida no peptídeo efetor Angiotensina II (ANG II). Para exercer sua atividade biológica, a ANG II liga-se, preferencialmente, ao receptor de alta afinidade AT₁ existente em uma variedade de tecidos. Entretanto, o Sistema Renina Angiotensina (SRA) também tem sido identificados em diversos órgãos e, mais recentemente, novos estudos têm de mostrado a presença desse sistema intracelular. Outros peptídeos do SRA parecem ter ações biológicas como a Angiotensina III (ANG III), Angiotensina IV (ANG IV), Angiotensina 1-7 (ANG 1-7) e a Angiotensina 1-9 (ANG 1-9).

O presente estudo bibliográfico teve como objetivo principal descrever o SRAA, evidenciando as suas funções dentro das possíveis alterações fisiopatológicas que podem ocorrer no organismo, objetivando estabelecer a homeostasia dentro da normalidade fisiológica.

Palavras-chave: Sistema Renina Angiotensina; Inibidores da ECA; Hipertensão Arterial; Aldosterona.

¹Discente do Curso de graduação em Farmácia da FAEMA.

²Discente do Curso de graduação em Farmácia da FAEMA.

³Especialista em Análises Clínicas, Professora do Curso de Farmácia na Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, Ariquemes – RO;

³ Graduada em Ciências Biológicas, Graduada em Farmácia e Bioquímica. Especialista em Análises Clínicas. Especialista em Manipulação Farmacêutica, Especialista em Didática do Ensino Superior e Mestre em Biologia dos Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará (UFPA). Coordenadora e docente da Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA) Ariquemes – RO.

⁵Farmacêutico Industrial / Medicamentos, Mestre em Oncologia Clínica, Terapia Celular e Células Tronco pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP -USP, Docente do Curso de Graduação em Farmácia da FAEMA.

ABSTRACT

The renin angiotensin aldosterone system plays a very important role in cardiovascular homeostasis, playing a key role in the dynamic control of volume and peripheral vascular resistance. The renin-angiotensin-aldosterone system plays an important target for treating human arterial hypertension. In response to the decrease in effective blood volume, renin is released into the bloodstream by the juxtaglomerular apparatus located in the kidneys causing when it catalyzes the conversion of angiotensinogen (released by the liver) to angiotensin I, which, when in contact with the enzyme angiotensin converting located in pulmonary endothelial surface, is converted to the effector peptide angiotensin II. To exert its biological activity, angiotensin II binds preferentially to existing high affinity AT1 receptor in a variety of tissues. Thus, the renin-angiotensin system helps to regulate blood pressure control. However, the renin-angiotensin system has also been identified in several organs and, more recently, new studies have shown the presence of this intracellular system. Other peptides of the renin-angiotensin system have been identified and appear to have biological actions such as angiotensin III, angiotensin IV and angiotensin angiotensin 1-7 and 1-9. This bibliographic study aimed to describe the renin angiotensin aldosterone system RAAS, showing their functions within the possible pathophysiological changes that may occur in the body, aiming to establish homeostasis within the physiological normal.

Keywords: Renin Angiotensin System; ACE inhibitors; Arterial hypertension.

1. INTRODUÇÃO

O SRAA representa uma grande importância na regulação da pressão arterial e da homeostase eletrolítica. Tem mostrado um papel indispensável quanto à função fisiológica e fisiopatológica como hipertensão arterial, problemas cardiovasculares e renais, pois esses fatores acontecem devidos o desequilíbrio homeostático do organismo¹, com o passar do tempo foram se aprimorando o conhecimento sobre o SRAA e descobriram-se o primeiro inibidor de enzima conversora de Angiotensina IECA que ainda esta sendo utilizado, o Captopril impede que haja a conversão da ANG I em ANG II atuando sobre a ECA. O SRA representa um alvo importante no tratamento da hipertensão arterial humana. Em resposta à diminuição do volume sanguíneo efetivo, faz com que haja um estímulo no córtex renal levando a liberação de uma enzima conhecida como renina, que é liberada pela mácula densa do aparelho justaglomerular que se localiza nas paredes das artérias aferentes para circulação sanguínea, ela catalisa a conversão do AGT liberado pelo fígado em ANG I que, ao entrar em contato com a ECA situada na superfície do endotélio pulmonar, é convertida no peptídeo efetor ANG II. Para exercer sua atividade biológica, a ANG II liga-se, preferencialmente, ao receptor de alta afinidade AT₁ existente em uma variedade de tecidos assim, o SRA contribui para o controle regular da PA². Pois a ANG II vai exercer sua ação nos receptores AT₁ onde ocorre a vasoconstrição e atua também no AT₂ receptor responsável pela vasodilatação. Uma ativação do SRAA provoca uma vasoconstrição sistêmica e uma estimulação do Sistema Nervoso Simpático (SNS), levando cronicamente a uma hipertrofia vascular e cardíaca¹.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo baseia-se em uma revisão bibliográfica relativa e atual do tipo exploratória descritiva transversal. Realizou-se coleta de dados através de palavras-chave, utilizando os descritores controlados: Sistema Renina Angiotensina Adosterona, Inibidores da ECA, Hipertensão Arterial. Utilizando-se documentos científicos eletrônicos compilados de plataformas indexadas como: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Revistas Online, dentre outras bases online disponíveis na internet. Foram utilizados cinquenta e seis artigos (56) com datas que variam do ano de 2000 á 2015. Dos (56) artigos foram utilizados (29) como referência para a elaboração dessa pesquisa.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona- (SRAA)

O SRAA tem sido reconhecido como eixo endócrino importante na regulação da PA, da homeostase cardíaca e eletrolítica renal, tendo uma influência direta nas mais variadas funções orgânicas, envolvendo múltiplos mediadores, receptores e variados mecanismos de sinalização intracelular^{3, 29}. Sendo muito importante para o estudo na compreensão da fisiopatologia da hipertensão arterial. O SRAA é conhecido também por atuar em situações onde há uma instabilidade hemodinâmica. Inicialmente é um sistema adaptativo, responsável pela restauração do débito cardíaco, porém, se torna mau adaptativo no decorrer da evolução dessa síndrome⁴. Essa instabilidade hemodinâmica leva a redução da PA que é detectada por sistema de barorreceptores localizados nas arteríolas aferentes dos néfrons, que são ativados a uma pequena alteração no fluxo sanguíneo, ativando uma cascata de mediadores fisiológicos na tentativa de restabelecer a PA. A lógica fundamental que exerce o funcionamento desse sistema é manter uma estabilidade hemodinâmica e na manutenção da pressão arterial sistêmica⁵. O SRAA em uma visão clássica age fisiologicamente em nosso organismo através de uma enzima liberada pelo aparelho justaglomerular renal, a renina, que cliva o AGT, uma proteína liberada pelo fígado, em ANG I que por sua vez é clivada em ANG II pela ação da ECA, liberada principalmente na membrana do endotélio pulmonar⁶. Uma vez ativada a cascata, surgem a ANG I e a ANG II, quando se ligam em receptores específicos AT₁ e AT₂, esse mecanismo faz com que ocorra um processo de homeostasia⁷, como mostra a figura 1.

A liberação da enzima Renina é resultante da estimulação no córtex renal devido à diminuição da perfusão renal que em contrapartida leva a um aumento do fluxo simpático. A diminuição ou aumento de concentração de sódio no túbulo renal distal também leva a liberação de Renina. Substrato da Renina, o AGT é uma glicoproteína plasmática excretada pelo fígado e clivada pela Renina, advento das células justaglomerulares nos rins, a partir do AGT é formado o decapeptídeo ANG I⁸. Com ação da ECA ocorre a conversão da ANG I em ANG II, um octapeptídeo vasoconstritor potente, que age em receptores específicos, AT₁ e AT₂, sendo o receptor AT₁ o responsável pela sua atividade de vasoconstrição e o AT₂ responsável pela vasodilatação. Em paralelo a esse mecanismo de conversão da ANGI e ANG II, ocorrem à inativação da Bradicinina BK e vários outros peptídeos^{9, 28}.

A ligação de ANG II no seu receptor AT₁ sobrevém efeitos como: vasoconstrição, aumento da liberação de noradrenalina que conseqüentemente reforça a vasoconstrição e aumenta a frequência e

força de contração, reabsorção de sódio nos rins, liberação de Aldosterona do córtex supra-renal e crescimento celular no coração e nas artérias. O receptor AT_2 com relação aos efeitos cardiovasculares é relativamente insignificante, comparado com o receptor AT_1 ¹⁰. Uma importante classe de drogas que interferem no SRAA são os Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina IECA, utilizadas especialmente em tratamento de hipertensão arterial, doenças cardíacas coronárias e (IC). Os IECA agem impedindo a conversão de ANGI em ANG II, agindo como antagonista da ECA. Mecanismo de ação ocorre por causa da limitação dos aminoácidos Prolina e Fenilalanina na molécula dos IECA, que são parte da estrutura da ANG I. A inibição ocorre na enzima, pois não permite a clivagem dos dois últimos aminoácidos da ANG I, a Leucina, Histidina e todo o SRAA. Esses fármacos atuam na diminuição de eventos coronarianos após infarto do miocárdio, tratamento eficiente em pacientes diabéticos, redução de episódios cardiovasculares com doença coronariana¹¹. Em decorrência da redução ANG II, dá-se bloqueio do receptor AT_1 , resultando em uma vasodilatação. Tais ações contribuem para redução da PA, prevenção do aumento reflexo da frequência cardíaca. As interferências dos IECA na inibição da degradação da BK são responsáveis pelas reações que justificam efeitos colaterais dessa classe de fármacos¹³.

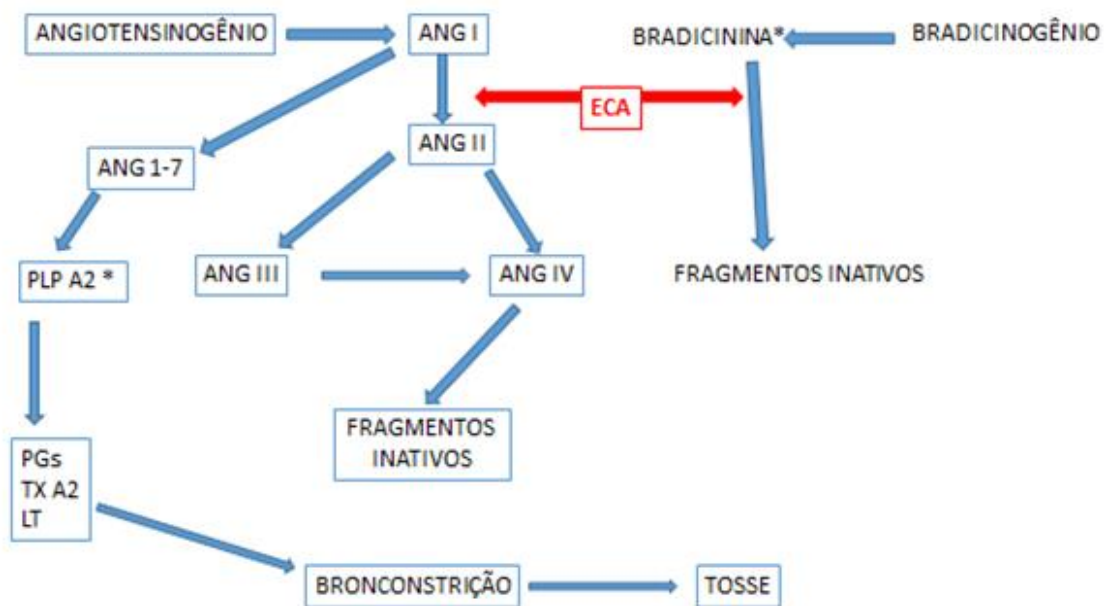


Figura 1: Principais componentes do SRAA (fonte própria). PPL A2 – Fosfolipase A2; PGs – Prostaglandinas; TX A2 – Tromboxano A2; LT – Leucotrieno.

A ANG II pode aumentar o volume sanguíneo de várias formas. Estimulando a hipófise posterior a liberar ADH, que atua nos túbulos distais via receptor V_2 reabsorvendo água, e, além disso, é um potente vasoconstritor via receptor V_1 . Estimulando a liberação Aldosterona na zona

glomerulosa renal em decorrência de uma estimulação simpática causada pela diminuição da perfusão renal, que resulta na estimulação no SNC e facilita a liberação de noradrenalina pelas terminações nervosas simpáticas exercendo uma comunicação de feedback positivo entre sistema nervoso simpático (SNS) e o SRAA, sendo que estas ações se reforçam mutuamente. Nos tecidos periféricos a ANG II promove redução da sensibilidade dos barorreceptores, o que reduz a eficácia no controle da variação da PA a cada ciclo cardíaco, promovendo um efeito vasoconstritor potente e proliferação endotelial^{14, 15}. O SRAA exerce outras ações podem atuar na estimulação do receptor β -adrenérgico cardíaco, via receptor B_2 , que é essencial para a contratilidade cardíaca e efeito inotrópico positivo, no entanto, a estimulação crônica do receptor β -adrenérgico em casos de patológicos pode levar a um quadro de hipertrofia e falência cardíaca, evoluindo para um quadro de necrose, alterações da matriz intersticial, down-regulation do receptor β -adrenérgico, dentre outros. Esses mecanismos ainda não estão bem elucidados, porém sabe-se que esses quadros patológicos são em decorrência do aumento expressivo da estimulação do SRAA endógeno e tecidual cardíaco, particularmente a ECA e ANG II, dessa forma a administração de IECA, antagonistas do SRAA, antagonistas do receptor AT_1 e bloqueadores de β -adrenérgicos, demonstram exercer um efeito cardioprotetor nestas condições patológicas¹⁶.

3.2 Receptores da Angiotensina

O SRAA circulante é um sistema endócrino que, promove a liberação de ANG II, a qual exerce seus efeitos pela interação com receptores específicos, conhecidos como AT_1 e AT_2 . O receptor AT_1 , presente no músculo esquelético vascular, é um mediador da angiogênese e possui propriedades vasoconstritoras, enquanto que o receptor AT_2 possui propriedades vasodilatadoras e inibindo a angiogênese. Os AT_2 estão presentes nos tecidos embrionários e sofrem uma grande redução após o nascimento, mas parecem antagonizar as ações dos receptores AT_1 ¹⁷. Os subtipos de receptores do SRAA possuem estruturas genômicas e localizações diferentes, além de expressão e regulação específicas de cada tecido. As funções vasoconstritoras, proliferação celular e liberação de Aldosterona, são mediadas via receptor AT_1 ¹⁶.

3.3 Angiotensinogênio

É uma substância sintetizada no fígado, e se encontra inativa em grandes quantidades circulantes no plasma, no qual a enzima Renina irá atuar clivando o AGT em ANG I. Os receptores AT₁ são responsáveis na maioria das vezes por todos os efeitos cardiovasculares. Os receptores AT₂ agem como mediadores opostos dos receptores AT₁ fazendo com que haja a vasodilatação quando ocorre a liberação de óxido nítrico (NO) e BK. Como mostra a figura 2.

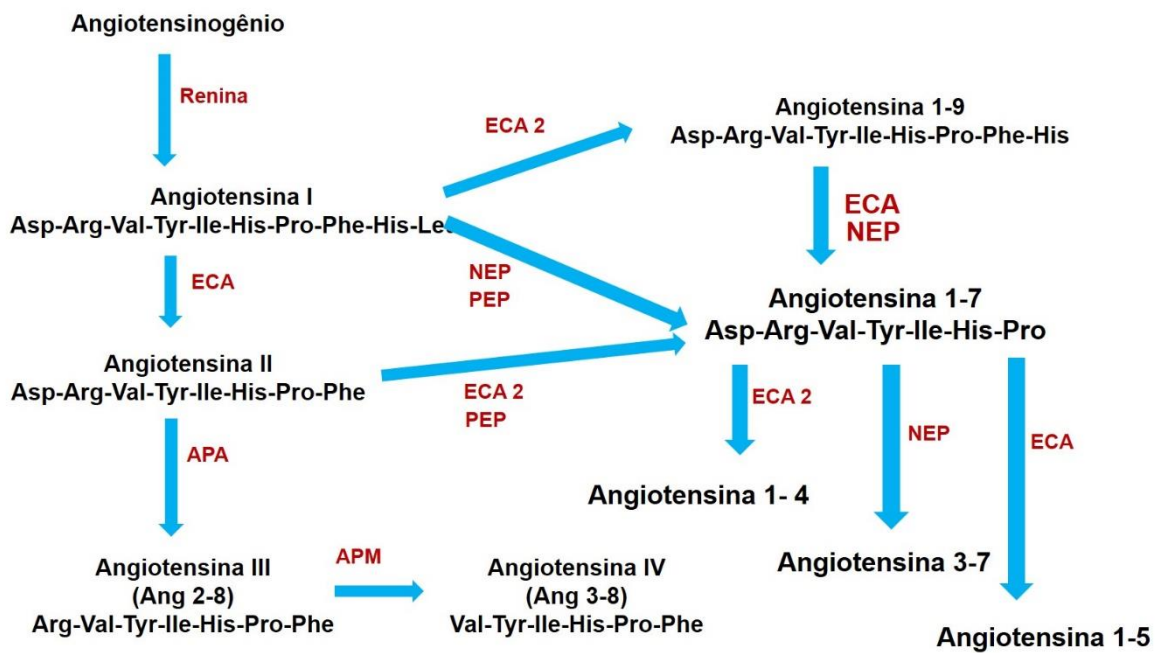


Figura 2: Cascata proteolítica de formação e degradação dos principais peptídeos Angiotensinogênicos biologicamente ativos. (Fonte própria). ECA – enzima conversora de angiotensina 2 NEP – Endopeptidase Neutra; PEP – Prolilendopeptidase; APA - Aminopeptidase A; – APM aminopeptidase.

3.4 Pró-Renina e Renina

A pró-Renina ela se encontra inativa, armazenada nas células justaglomerulares dos rins, essas células são de musculatura lisa encontradas nas paredes das arteríolas aferentes. No entanto ocorre a liberação da renina quando a uma redução na PA ou uma redução acentuada de sódio¹. Os rins começa a transformar muitas dessas moléculas de Pro-Renina transformando-a em Renina e consequentemente liberando na corrente sanguínea. A Renina cliva uma substância de origem hepática o AGT, transformando-o no decapeptídeo ANG I. No entanto, a Renina é uma enzima proteolítica, produzida principalmente pelas células justaglomerulares localizadas nos rins, podendo

ser liberada por três mecanismos principais. Dois mecanismos agem preferencialmente nos rins mecanismo de mácula densa e o segundo mecanismo barorreceptor infra-renal e o terceiro receptor que atua no SNC mecanismo β -adrenérgico. Existe também outro mecanismo chamado de feedback negativo de alça curta, que consiste em uma liberação muito grande de Renina fazendo com que haja uma produção enorme de ANG II, que, quando ocorre uma interação entre os receptores inibe a secreção de Renina, devido o aumento da PA produzido pela grande concentração de ANG II. Porém, recentemente, foi comprovado que a Angiotensina gerada fora dos rins contribui para o controle da PA mediante efeitos locais e sistêmicos. Novos estudos comprovaram que existem outros locais de produção de Renina como, os vasos sanguíneos, miocárdio, glândulas adrenais, cérebro e órgãos reprodutores¹.

3.5 Angiotensina I (ANG)

A ANG I é um decapeptídeo (Asp1 -Arg2 -Val3 -Tyr4 -Ile5 - His6 -Pro7 -Phe8 -His9 -Leu10) desprovido de propriedades vasoconstritoras para produzir alterações funcionais significativas na função circulatória; serve como substrato para vias enzimáticas formadoras de ANG II. A ANG I é convertida em um octapéptido vasoativo a ANG II através da ação da ECA proveniente dos pulmões¹⁶.

3.6 Enzima conversora de Angiotensina (ECA)

A ECA é uma metaloprotease encontrada abundantemente nas células endoteliais pulmonares, epiteliais e neurais e tem a finalidade de fazer a conversão de ANG I em ANG II¹⁸. A ECA é um dos principais fatores no controle da PA por ter a sua ação inibida por fármacos como: Captopril, Enalapril e Lisinopril. O Captopril tem a função de bloquear a ECA para que ela não ocorra à conversão de ANG I em ANG II. Captopril apresenta uma estrutura contendo grupo tiol que proporciona uma ligação específica a ECA, é por esta ligação que se dá a inibição da ECA¹⁹. Os IECA têm dois principais mecanismos de ação: a prevenção simultânea de produção de ANG II e degradação da BK, que tem a função de promover vasodilatação e contração muscular.

3.7 Angiotensina II (ANG II)

Com a ação da ECA sobre a ANG I faz com que os dois últimos aminoácidos da sua estrutura (His⁹-Leu¹⁰) sejam liberados formando a ANG II, que é muito importante no equilíbrio hemodinâmico e da homeostase da pressão sanguínea, e está também envolvida no crescimento de células no remodelamento cardiovascular. Quando a uma interação entre a ANG II e os receptores AT₁, são ativados vários processos celulares fazendo com que ocorra uma vasoconstrição e a produção de Aldosterona. No receptor AT₂ ocorrem efeitos diferentes, promove a liberação de NO, causando uma vasodilatação e inibição proliferação celular cardiovascular. No SRAA existem outros peptídeos ativos, que são gerados a partir da além da ANG I e ANG II, existem outros peptídeos ativos, que são gerados a partir da além da ANG I e II, como é caso da ANG 1-7, que podem mediar às ações do SRAA em diferentes processos fisiológicos, esse processo ocorre através da ECA2 que converte a ANG II em ANG 1-7²⁰.

3.8 Angiotensina III (ANG III)

Atualmente, já foram descobertas outras ANG III e IV e sabe-se que o SRAA está além daquele classicamente “circulante”, pois existem outros SRA “locais”, presentes em vários tecidos, inclusive tecido adiposo e nos ovários¹⁷. A ANG III pode ser sintetizada tanto pela ação de aminopeptidases na ANG II quanto pela ação da ECA na (ANG I). A ANG III e a ANG II causam efeitos basicamente similares. Pois ambas possuem efeitos de vaso constrição, faz com que ocorra a liberação da Aldosterona e atuam sobre os receptores AT₁ e AT₂. Enquanto a ANG II é considerada um principal efector no SRAA, a ANG III pode mediar através da via de receptores AT₁ ações consideradas mais fundamentais que as da ANG II, como por exemplo, a liberação da vasopressina. Estudos realizados em cães mostraram que a infusão sistêmica de ANG II ou ANG III produz, com doses equivalentes, efeitos semelhantes sobre a PA, a secreção de Aldosterona, a excreção de sódio e a atividade plasmática de renina. Entretanto, a capacidade metabólica da ANG III foi cinco vezes superior ao da ANG II, lembrando que a ANG II predomina a ação como efector no SRA circulante.

3.9 Angiotensina IV (ANG IV)

Essa também é gerada pela ação da enzima aminopeptidase, mas atuando sobre a ANG III. Os receptores são controlados pela insulina (IRAP) que provavelmente são sítios de ligação de um receptor AT₄ da ANG IV. Seus efeitos incluem vasodilatação renal, função cognitiva do metabolismo

renal influência no crescimento de fibroblasto cardíacos, da célula endotelial, célula da musculatura lisa dos vasos, com isso podemos considerar que a ANG IV tem um papel importante na fisiopatologia cardíaca²¹.

3.10 Angiotensina 1-7 (ANG 1-7)

A ECA também tem sido envolvida no metabolismo e quebra da ANG 1-7, sugerindo uma interação entre diferentes sistemas de peptídeos cardiovasculares. A ANG 1-7 na maioria das vezes tem ações contra-regulatórias com a ANG II, como ações anti-proliferativas e vasodilatadoras. No entanto a ação que predominante nesse sistema vai depender do local em que se encontram os receptores AT₁ e AT₂. A ANG 1-7 pode atuar regulando a PA, a função cardíaca e o crescimento celular, sendo um foco de estudo no tratamento de doenças cardíacas, câncer, doença renal e pré-eclampsia¹⁶. A ANG 1-7 é o ligante para o receptor e suas ações são especificamente inibidas quando o receptor é bloqueado com d-Ala⁷-ANG1-7²².

3.11 Angiotensina 1-9 (ANG 1-9)

A ANG 1-9 (Asp¹ -Arg² -Val³ -Tyr⁴ -Ile⁵ -His⁶ -Pro⁷ -Phe⁸ -His⁹) é conhecida como um peptídeo com pouca atividade biológica. Acredita-se que seja inativa até que a ECA a clive e libere ANG 1-7. Subsequentemente, ANG 1-7 é inativada pela liberação do dipeptídeo C-terminal para formar ANG 1-5 (Asp¹ -Arg² -Val³ -Tyr⁴ -Ile⁵). Por ser provavelmente o principal produto do metabolismo de ANG I em plaquetas, a ANG 1-9 pode estar envolvida na regulação da função plaquetária¹⁶.

3.12 Aldosterona

A Aldosterona é um mineralocorticoide sintetizado pela camada glomerulosa da adrenal. Entretanto, recentemente, tem sido proposta a possibilidade de outras células, como as do coração, sintetizarem esse mineralocorticoide. No SRAA através da atuação da ANG II sobre o córtex supra-renal a síntese e liberação de Aldosterona, quando inibe a ANG II diminui a secreção de Aldosterona temporariamente. Uma formação alterada da Adducina pode provocar hipertensão através do

aumento da reabsorção tubular de sódio²³. A Aldosterona, pela sua ação mineralocorticóide, promove a retenção de sódio e água para a manutenção do volume vascular efetivo em circulação e, por outro lado, a eliminação de potássio e magnésio²⁴. A resposta fisiológica a um aumento na ingestão de sódio resultaria na redução da atividade do SRAA e um aumento na liberação do peptídeo natriurético atrial, sendo que cada um desses sistemas interage com outros sistemas e entre si, além de atuarem na redução da atividade simpática direcionada para os rins²⁵. Sua síntese e ação são estimuladas pela ANG II, por diminuição da função barorreceptora e consequente ativação simpática. Age nos tubos coletores, levando a retenção de água livre e sódio, na regulação da osmolaridade e também possui ação vasoconstritora.²⁶

3.13 Bradicinina (BK)

A BK é responsável por vários efeitos fisiológicos, na regulação da PA, tais como: contração e relaxamento da musculatura lisa, aumento da permeabilidade vascular, devido à liberação do NO e atua também nos mecanismos de transmissão da dor. É formada a partir de uma ação da enzima plasmática designada de Caliceína²⁷ é um polipeptídeo de ação vasodilatadora, sobre o precursor Cininogênio a ação biológica da BK ocorre devido à interação com os seus devidos receptores de β_1 e β_2 . Estes receptores são proteínas contendo sete domínios transmembranas e está acoplada a proteína G de membrana²³. Os receptores β_2 se ligam preferencialmente na BK, e são encontrados em diversos tecidos, e são considerados os principais mediadores dos efeitos que ocorre fisiologicamente através da BK quando se encontra uma lesão. Ao contrário do receptor β_1 que não é encontrado facilmente nos tecidos lesionados e sim após algum tempo que tenha ocorrido à lesão ou algum tipo de infecção tecidual.

4. CONSIDERAÇÕES:

O SRAA é um dos principais fatores da regulação da PA e da homeostase sanguínea. É um sistema muito sensível a variações do fluxo sanguíneo renal liberando mediadores para voltar a homeostase sanguínea, tendo a ANG II como o principal mediador da PA. Apesar de esse sistema ser conhecido há muitos anos, no entanto não foi totalmente descrito fisiologicamente o seu funcionamento, a um longo caminho a ser percorrido com utilização de novas técnicas que possa elucidar o mecanismo da regulação da PA. As indústrias farmacêuticas têm aprimorado novos

estudos com o principal enfoque na descoberta de novos antagonistas seletivos que agem especificamente inibindo os receptores da AT₁ e AT₂ da ANG II, e também novos IECA, na tentativa de obter fármacos mais seletivos com menores efeitos adversos.

5. REFERÊNCIAS:

- 1- SANTOS, A. S. Ativação do sistema reninaangiotensina-Aldosterona em cães assintomáticos com doença mixomatosa valvular mitral. **Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias Lisboa** 2012. Disponível em: <<http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/3556/Tese%20Mestrado%20%20Ativa%C3%A7%C3%A3o%20do%20sistema%20Renina-Angiotensina-Aldo.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 10 novembro 2015.
- 2- RAMOS, D. C. Antagonistas dos receptores da angiotensina II: uma revisão de classe. **Revista Saúde e Desenvolvimento** | jul- dez 2012. n.2 Disponível em: <<http://www.grupouninter.com.br/revistasauade/index.php/saudeDesenvolvimento/artic le/view/129/64>>. Acesso em: 07 novembro 2015.
- 3- FEITOSA, L.C.S. et al. Sistema renina-angiotensina ovariano. **Rev. Bras. Reprod. Anim., Belo Horizonte**, v.34, n.4, p.243-251, out./dez. 2010. Disponível em: <<http://www.cbra.org.br/pages/publicacoes/rbra/v34n4/p243-251.pdf> >.
- 4- TRINDADE, D. C. Influência do sistema Renina-Angiotensina periférico e central no desenvolvimento de insuficiência cardíaca em ratos. 2008. 45p Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, Ciências Clínicas). Instituto de Veterinária, Departamento de Ciências Fisiológicas, **Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2008**. Disponível em: <http://r1.ufrj.br/wp/ppgm/files/2011/01/danieltrindade-1.pdf>. Acesso em 03 de nov de 2015.
- 5- Ribeiro JM, Florêncio LP. Bloqueio farmacológico do sistema renina- angiotensina-Aldosterona: inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor AT₁ **Rev Bras Hipertens** 2000;7(3):293-302. Disponível em: < <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/7-3/016.pdf> >. Acesso em: 15 janeiro 2016.
- 6-TIRADENTES, R. V. Associação de alisquireno e L-arginina melhora a atividade simpática e função renal na hipertensão renovascular. **Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas Universidade Federal do Espírito Santo Vitória**, Fevereiro 2015. Disponível em: <http://portais4.ufes.br/posgrad/teses/tese_8724_Tese%20Ana%20Renata%20Viana%20Tiradentes.pdf>. Acesso em: 20 fevereiro 2016.
- 7- BORGES, F. O., TORRES, R. F. C., NEVES, J. A. M. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina e suas múltiplas ações farmacoterapêuticas. Disponível em:

<http://www.unieuro.edu.br/sitenovo/revistas/downloads/farmacia/cenarium_02_08.pdf>. Acesso em: 28 outubro 2015.

8-GIESTAS A. et al, Sistema renina-angiotensina-Aldosterona e sua modulação farmacológica. **Revista Medline, Portugal**, 2010; 23(4):677-688. Disponível em; <<http://repositorio.chporto.pt/handle/10400.16/872>>. Acesso em 18 de maio de 2015.

9- MARTELLI A; L. M.A.T; SERIANI C. Aspectos clínicos e mecanismo de ação das principais classes farmacológicas usadas no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. **Revista Estudos de Biologia**, Paraná, ano2008 jan/dez;30(70/71/72):149-56. Disponível em: <<http://www2.pucpr.br/reol/index.php/BS?dd1=4622&dd99=pdf>>. Acesso em: 10 de abr. de 2015.

10- GODINHO, A. L. M. Farmacologia da hipertensão. **Repositório da Universidade do Algarve**,Portugal, 2011. Disponível em: <<https://sapientia.ualg.pt/handle/10400.1/1478>>. Acesso em 15 out. 2015.

11- PALIOSA, A. K. Anti-hipertensivos dispensados em uma farmácia distrital de Porto Alegre: estudo das prescrições e elaboração de um guia sobre os cuidados na administração. 2011. **Revista da UFRGS Repositório Digital**, 2011. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/70106>>. Acesso em 25 de maio de 2015.

12- MINUZZO, Luiz; DOS SANTOS, Elizabete Silva; TIMERMAN, Ari. Relação entre Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina e Troponina na Síndrome Coronariana Aguda. **Sociedade Brasileiro de Cardiologia**, v. 103, n. 6, p. 513-520, 2014. Disponível em:<http://www.scielo.br/pdf/abc/v103n6/pt_0066-782X-abc-20140155.pdf>. Acesso em 12 de out. 2015.

13- PINTO, A. A. S. Inibidores da renina – Uma Nova Opção Terapêutica. Repositório Institucional da UFF, Portugal, 2013. Disponível em: <<https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/3982>> . Acesso em 05 de jun. de 2015.

14- Tallant EA, Menon J, Soto-Pantoja DR, Gallagher PE. Angiotensin peptides and cancer. In: Kastin AJ, editor. *The Handbook of Biologically Active Peptides*. Elsevier; 2006. Chapter 66.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3314267/>>. Acesso em: 10 março 2016.

15- Iwai M, Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT1 receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-mas receptor axis. *Hypertens. Res.* 2009;32:533–536. [[PubMed](#)]. Acesso em: 10 março 2016.

16- MACIEL, R. P. A presença do Sistema Renina Angiotensina em vários órgãos - revisão de literatura Mestrando em Biologia oral USP/FOB – Bauru – SP, 2013. Disponível em: <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/SGJC8XvOIOSnqu_2013-6-21-15-53-22.pdf>. Acesso em: 27 novembro 2015.

17- GOBO, C. G. Efeito do tratamento com Losartan sobre o Desenvolvimento Folicular de Ratas Wistar Adultas com Obesidade induzida pela Dieta de Cafeteria/Julh.2014. Disponível em: <http://www.ginoferty.com.br/arquivos/DISSERTACAO_DRA_CRISTIANE_2015.pdf>. Acesso em: 24 janeiro 2016.

18- SANTANA, A. B. C. Resposta inflamatória cardiovascular associada ao sistema Renina-Angiotensina a dieta hiperlipídica / André Bento Chaves. - São Paulo, 2013. Disponível em: <[file:///C:/Documents%20and%20Settings/Usuario/Meus%20documentos/Downloads/AndreBentoChavesSantana_Mestrado_I%20\(2\).pdf](file:///C:/Documents%20and%20Settings/Usuario/Meus%20documentos/Downloads/AndreBentoChavesSantana_Mestrado_I%20(2).pdf)>. Acesso em: 23 janeiro 2016.

19- SANTOS, J. S. C. Papel dos receptores B1 e B2 de bradicinina e de captopril nas interações célula hospedeira Trypanosoma cruzi e na resposta imune frente a estimulação pelo parasita. **Instituto de Ciências Biológicas da UF Belo Horizonte** 2010 MG; Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/BUOS-8NGFK3/tese_janete_2010_p_sdefesa.pdf?sequence=1> . Acesso em: 29 Janeiro 2016.

20- CASTELO-BRANCO, R. C. Efeito da angiotensina-(1-7) no fluxo reabsorvido de bicarbonato (JHCO_3) e na concentração citosólica de cálcio ($[\text{Ca}^{2+}]_i$): estudo por microperfusão tubular proximal in vivo. 2012 67 F. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana)- Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. Disponível em: file:///C:/Users/Gleice/Downloads/RegianeCardosoCasteloBranco_Mestrado_P_corrigida.pdf. Acesso em: 30 janeiro 2016.

21- SANJULIANI, A. F. Eixo Renina-Angiotensina-Aldosterona: Bases fisiológicas e fisiopatológicas. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ** Ano 10, Julho / Setembro de 2011 Disponível em: <<file:///C:/Users/Gleice/Downloads/v10n3a03.pdf>>. Acesso em: 15 novembro 2015.

22- SANTOS, J. T. Angiotensina-(1-7) durante o processo inicial na cascata da ovulação em bovinos / *Cienc. Rural* vol.42 no. 10 Santa Maria Oct. 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782012001000026>>. Acesso em: 10 novembro 2015.

- 23- MEYERFREUND, D. Estudo da Hipertensão Arterial e de outros fatores de risco cardiovascular nas comunidades indígenas do Espírito Santo- BR / Vitória, 2006.125p.Disponível em;<<http://sis.funasa.gov.br/portal/publicacoes/pub1169.pdf>>. Acesso em: 18 novembro 2015.
- 24- REGO, M. F. F. Inibidores da renina no tratamento da hipertensão arterial. Porto2009. Disponível em:<<https://repositorioaberto.up.pt/bitstream/10216/21167/2/Inibidores%20da%20renina%20no%20tratamento%20da%20hipertenso%20arterial.pdf>>. Acesso em: 12 janeiro 2016.
- 25- MARTELLI, A. Redução das concentrações de cloreto de sódio na alimentação visando a homeostase da pressão arterial. **Revista do Centro do Ciências Naturais e Exatas - UFSM**, Santa Maria.V. 18 n. 1 Abr 2014, p.428-436. Disponível em: <<http://cascavel.ufsm.br/revistas/ojs-2.2.2/index.php/reget/article/viewFile/12486/pdf>>. Acesso em: 20 fevereiro 2016.
- 26- BARRETTO, F. L. Modelo experimental de insuficiência cardíaca congestiva induzida por epinefrina em coelhos (*oryctolagus cuniculus linnaeus*, 1758). **Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro**. Campos dos Goytacazes – RJ Agosto – 2013. Disponível em:<http://uenf.br/posgraduacao/cienciaanimal/wpcontent/uploads/sites/5/2013/08/Disserta%C3%A7%C3%A3o-FI%C3%A1via-Lopes-Barretto1.pdf>. Acesso em: 05 fevereiro 2016.
- 27- MOREAU ME, et al. The Kallikrein-Kinin system: current and future pharmacological targets. *J Pharmacol Sci.* 2005 Sep;99(1):6-38
- 28- MARTELLI, A. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona e homeostase cardiovascular. **Revista UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde**,v.12,n.4,2014. Disponível em: <<http://www.pgss.com.br/revistacientifica/index.php/biologicas/article/view/390/379>>. Acesso em: 25 março 2015.
- 29- PEREIRA, S. P. T. Sistema Renina Angiotensina, para além da Hipertensão Arterial. **Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde Porto**, Setembro de 2014. Disponível em: <http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4407/1/PPG_20925.pdf>. Acesso em: 13 fevereiro 2016.