

Vanessa Pereira Ribeiro

# ATUALIZAÇÃO FISIOFARMACOLÓGICA DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA: SEU ENFOQUE NA HIPERTENSÃO

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Margarida Caramona e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Vanessa Pereira Ribeiro

# ATUALIZAÇÃO FISIOPARMACOLÓGICA DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA: SEU ENFOQUE NA HIPERTENSÃO

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,  
orientada pela Professora Doutora Maria Margarida Caramona e apresentada à Faculdade de  
Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Vanessa Pereira Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2007011083, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 6 de julho de 2015.

---

A Tutora

---

(Professora Doutora Maria Margarida Duarte Ramos Caramona)

A aluna

---

(Vanessa Pereira Ribeiro)

## **Agradecimentos**

A vida é cheia de surpresas e é nas pequenas coisas que encontramos o sentido da vida e ganhamos força para continuar, para seguir em frente e lutar pelo que mais ansiamos. Durante o meu percurso académico nem tudo foi fácil e, nas dificuldades aprendi, cresci como pessoa e como profissional. Foi um período longo do qual levo excelentes experiências e muitas recordações.

No culminar de mais uma etapa, agradeço a todas as pessoas que me apoiaram mas sobretudo a Deus, pela oportunidade que me dá, diariamente, de apreciar as coisas belas da vida e tirar o melhor proveito delas. Ao som da música recordo, com alegria, alguns dos momentos vividos, e estes lembram-me quem sempre me acompanhou. Em primeiro lugar, a minha família especialmente a minha querida “amiga, irmã e confidente” Maria do Céu, a minha mãe. Sem ela, com certeza não seria o mesmo. Em seguida os amigos mais chegados, com os quais vivi momentos inesquecíveis e que deram excelentes conselhos, a Ana Cristina Henriques, Ana Filipa Alves, Ivo Barreiros, José Luís Alves, José Pedro Faustino, Pedro Alves, Pedro Moura e Paulo Moura.

Aos amigos e amigas que nada mais são do que “segundos pais” e “segundas mães” aos quais recorri para me aconselhar, desabafar e encorajar, tendo-os como exemplo, o Dr. Arnaldo Costa, Dra. Cármen Pereira, Fernanda Preto, Maria da Luz Carvalho e o meu querido amigo “Papa”.

Agradeço, igualmente, à Professora Doutora Maria Margarida Caramona, pela excelente receptividade, pela oportunidade e por todo o apoio prestado.

A todos vós o meu sincero e humilde OBRIGADO.

Vanessa Ribeiro

## Lista de abreviaturas

ADH	Hormona antidiurética
ANG A	Angiotensina A
ANG I	Angiotensina I
ANG (1-5)	Angiotensina 1-5
ANG (1-7)	Angiotensina 1-7
ANG (1-9)	Angiotensina 1-9
ANG (1-12)	Angiotensina 1-12
ANG (2-8)	Angiotensina 2-8
ANG (3-8)	Angiotensina 3-8
ANG II	Angiotensina II
ANG III	Angiotensina III
ANG IV	Angiotensina IV
AP	Aminopectidase
APA	Aminopectidase A
APD	Aminopectidase D
APN	Aminopectidase N
ARA	Antagonista dos recetores da angiotensina
ARNI	Antagonista dos recetores da angiotensina e inibidor da neprilisina
AT1	Recetor da angiotensina tipo 1
AT2	Recetor da angiotensina tipo 2
AT4	Recetor da angiotensina tipo 4
BB	Bloqueadores adrenérgicos $\beta$
BEC	Bloqueador da entrada de cálcio
COX-2	Ciclooxigenase-2
CP	Carboxipeptidase
CPP	Carboxipeptidase P
DCV	Doenças cardiovasculares
ECA	Enzima de conversão da angiotensina
ECA2	Enzima de conversão da angiotensina tipo 2
ECE-I	Enzima conversora da endotelina-1
EP	Endopeptidase
HCT	Hidroclorotiazida

HTA	Hipertensão arterial
ICAM-1	Moléculas de adesão intercelular
iECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IL-6	Interleucina-6
IRAP	Recetor aminopeptidase regulado pela insulina
JNK	c-Jun N-terminal quinase
MAPK	Proteína quinase ativada por mitogénio
Mas	Recetor Mas da ANG I-7
MCP-1	Proteína quimioatractiva do monócito tipo I
MrgD	Recetor acoplado à proteína G relacionado com o Mas
NEP	Neprilisina
NF- $\kappa$ B	Fator nuclear <i>kappa</i> B
PA	Pressão arterial
PAI-1	Inibidor do ativador o plasminogénio
PO	Propiloligopeptidase
PRCP	Propilcarboxipeptidase
PRR	Recetor de (pro)renina
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona circulante
SRAAt	Sistema renina-angiotensina-aldosterona tecidual ou local
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral <i>alpha</i>

## Resumo

O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona é um sistema dinâmico e complexo que desempenha um papel importante na homeostase cardiovascular, equilíbrio hidroeletrólítico e funções celulares. Este sistema tem sido amplamente estudado e novos peptídeos foram ultimamente descobertos, alguns dos quais com funções opostas às da angiotensina II. Esta particularidade levanta questões sobre a organização do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e sobre a existência de um sistema contrarregulador de controlo da pressão arterial. A descoberta da existência, nos tecidos, de componentes que participam nesta cascata biológica suporta a existência do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona tecidual, que complementa o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona plasmático.

A hipertensão arterial é um fator de risco modificável para as doenças cardiovasculares. O objetivo do tratamento da hipertensão arterial passa pela redução da pressão arterial, com redução do risco cardiovascular e melhoria da qualidade de vida. O Sistema-Renina-Angiotensina-Aldosterona está relacionado com a etiologia da hipertensão, tanto na sua origem, como na sua progressão. Desta forma, o tratamento da hipertensão arterial passa pelo bloqueio e modulação deste sistema, sendo tradicionalmente utilizados os modificadores do eixo renina-angiotensina, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, os antagonistas dos recetores da angiotensina e os inibidores diretos da renina. Tendo em conta que o tratamento anti-hipertensor nem sempre atinge os objetivos terapêuticos pretendidos, torna-se crucial desenvolver novos fármacos que, em monoterapia ou em combinação com os já existentes, permitam uma terapêutica segura, que reduza eficazmente a pressão arterial e promova a proteção dos órgãos-alvo. A investigação sobre novos tratamentos para a hipertensão arterial com enfoque no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona passa pela otimização da terapêutica clássica e pela descoberta de novos fármacos que atuem sobre os novos peptídeos descobertos e, que apresentando funções opostas às da angiotensina II, exercem efeito reno e cardioprotetor.

Ao longo da monografia, irão ser apresentados os novos elementos do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona considerados mais relevantes no controlo da hipertensão arterial e os avanços farmacoterapêuticos.

**Palavras-chave:** angiotensina II, angiotensina I-7, hipertensão arterial, recetor Mas e Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.



## **Abstract**

*The Renin-Angiotensin System is a complex and dynamic system that plays an important role in cardiovascular and electrolyte homeostasis as well in several cellular functions. This system has been largely studied and new peptides have been discovered lately, some of them with opposite functions of angiotensin II. This particularity raises questions about the system organization and the existence of a new regulatory system which controls blood pressure. The discovery of the existence of several components of the Renin-Angiotensin System in the tissues, supports the idea that there is a tissue Renin-Angiotensin System which complements the plasmatic Renin-Angiotensin System.*

*Hypertension is a major modifiable risk factor for cardiovascular diseases. The objective of hypertension treatment is to reduce blood pressure and improve quality of life. The Renin-Angiotensin System is related with the etiology of hypertension and its progression and so hypertension treatment passes by the blockade and modulation of the Renin-Angiotensin System. The drugs traditionally used for this propose are the Renin-Angiotensin System modifiers, which are the angiotensin converting enzyme inhibitors, the angiotensin receptors antagonists and the direct renin inhibitors.*

*Taking into account that hypertension treatment not always achieves the desirable therapeutic goals, becomes crucial develop new drugs that in monotherapy or in association with others that allow a safe therapy in the reduction of blood pressure and in the protection of target organs as well the improvement of the quality of life.*

*The researches for new hypertension treatments in the Renin-Angiotensin System passes by the optimization of the classical therapeutics and the discovering of new drugs which act in the newly discovered peptides that have opposite functions of angiotensin II and promote renoprotection and cardioprotection.*

*In this monograph it is presented the new elements of the Renin-Angiotensin System which are considered more relevant for blood pressure control and the pharmacological and therapeutic advances.*

**Keywords:** *angiotensin II, angiotensin I-7, hypertension, Mas receptor and Renin-Angiotensin System.*

# Índice

<b>Agradecimentos</b> .....	I
<b>Lista de abreviaturas</b> .....	II
<b>Resumo</b> .....	IV
<b>Abstract</b> .....	V
<b>Índice</b> .....	VI
<b>Introdução</b> .....	I
<b>Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona</b> .....	2
i. Renina/prorenina .....	3
ii. Angiotensina II .....	4
iii. Angiotensina III.....	5
iv. Angiotensina IV .....	5
v. Angiotensina 1-7.....	5
vi. Angiotensina A.....	6
vii. Angiotensina 1-12.....	6
viii. Alamandina.....	6
ix. Enzima de conversão da angiotensina .....	7
x. Enzima de conversão da angiotensina 2.....	7
xi. Aldosterona.....	8
<b>SRAA tecidual ou local</b> .....	9
<b>Hipertensão arterial</b> .....	9
<b>Tratamento da hipertensão arterial</b> .....	10
<b>Modificadores do eixo renina angiotensina:</b> .....	10
i. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina.....	10
ii. Antagonistas dos recetores da angiotensina II .....	11
iii. Inibidores diretos da renina .....	11
<b>Novos tratamentos para a hipertensão arterial</b> .....	12
<b>Perspetivas de futuro</b> .....	15
<b>Análise do consumo de anti-hipertensores na Farmácia Adriana</b> .....	16
<b>Conclusão</b> .....	17
<b>Referências bibliográficas</b> .....	18

## Introdução

O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) é um sistema dinâmico e complexo que desempenha um papel importante na homeostase cardiovascular, equilíbrio hidroeletrólítico e funções celulares[1]. Este sistema está relacionado com a etiologia da hipertensão arterial (HTA), tanto na sua origem, como na sua progressão e as suas ações são mediadas principalmente pela angiotensina II (ANG II)[2]. A visão geral de que a ANG II é o único produto biologicamente ativo tem sido posta em causa por descobertas que indicam que diversas funções biológicas do SRAA são, não só devidas à formação de ANG II, mas também a outros fragmentos mais pequenos derivados deste peptídeo[3]. A angiotensina 1-7 (ANG (1-7)), a angiotensina IV (ANG IV) e a alamandina têm sido largamente estudadas e demonstram atividades biológicas que podem ser semelhantes ou opostas às da ANG II[4]. Este facto conduziu a um novo conceito sobre peptídeos mais pequenos que a ANG II podem não só ter funções biológicas únicas, como podem também servir como mecanismo contrarregulador das ações da ANG II[5].

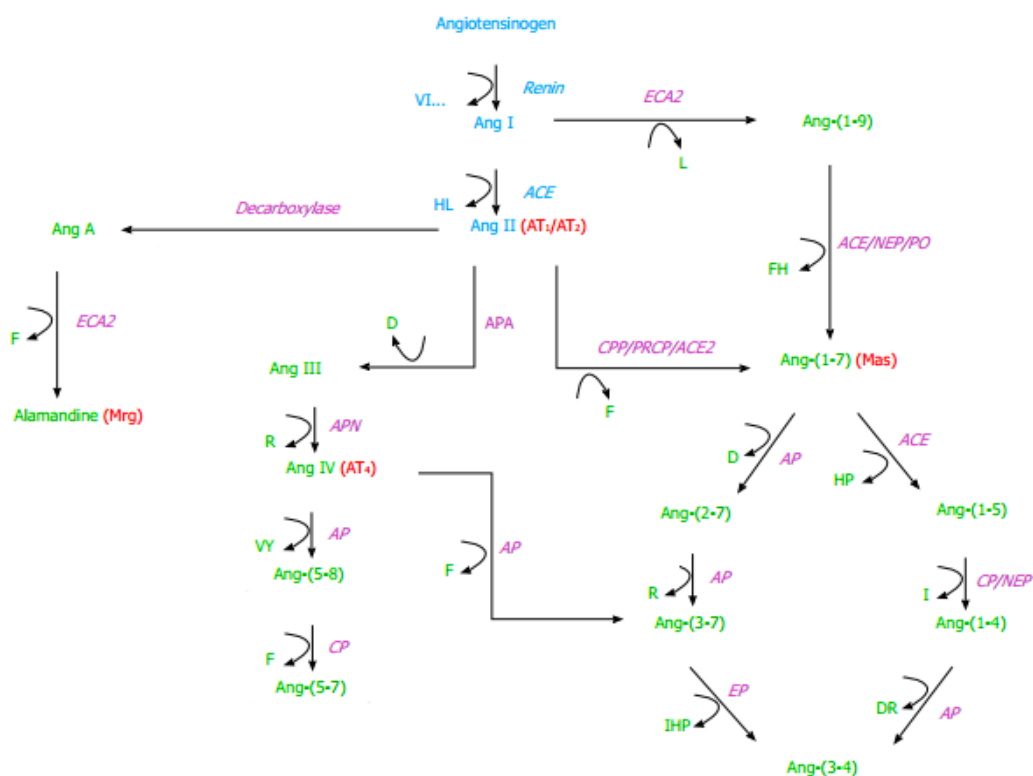
Uma observação interessante é o facto de velhos elementos do SRAA, tais como a enzima de conversão da angiotensina (ECA), renina e prorenina, conhecidos pela sua atividade enzimática, poderem igualmente ativar cascatas intracelulares, atuando como moléculas de transdução de sinal e no recetor de (pro)renina (PRR). Além disso, o SRAA é agora conhecido por ter ações parácrina, autócrina e intácrina em diferentes tecidos, os quais expressam os componentes necessários para a formação de ANG II. Esta formação *in situ*, aumenta os níveis de ANG II para regular a pressão arterial (PA) e funções renais[6, 7].

A descoberta de novos eixos, tais como o eixo ECA2/ANG (1-7)/Mas, (pro)renina/PRR/MAPK e ANG IV/AT4/IRAP, possibilita o desenvolvimento de novos fármacos para tratar a HTA e as doenças cardiovasculares (DCV)[6, 8].

Com esta monografia pretende fazer-se uma atualização do SRAA, abordar a sua terapêutica farmacológica na HTA e dar a conhecer os avanços farmacoterapêuticos.

## Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

O SRAA clássico inicia-se pela clivagem sequencial do angiotensinogénio[1] (Figura 1). Esta proteína sofre a ação proteolítica da renina, sendo convertida no decapeptídeo angiotensina I (ANG I), que é desprovido de ação vascular[9]. A ANG I, por sua vez, é hidrolisada no octapeptídeo ANG II, a nível pulmonar, pela ECA[1]. A ANG II, segundo o SRAA clássico, é o peptídeo com ação biológica mais relevante e exerce as suas funções em órgãos-alvo distantes do local de produção[10]. No seguimento do SRAA clássico, a ANG II estimula a secreção de hormona antidiurética (ADH) na hipófise posterior e no córtex das glândulas suprarrenais induz a libertação de aldosterona, hormonas envolvidas no balanço hidroeletrólítico[11].



**Figura 1:** Visão clássica e visão mais recente do SRAA. A visão clássica está representada a azul e a visão mais recente representada a verde. Adaptado de Ferrao *et al.*, 2014[6].

Presentemente, considera-se o SRAA como um sistema regulador duplo, sistémico e tecidual, já que a maioria dos componentes deste sistema podem ser encontrados em tecidos, tais como no coração, vasos sanguíneos, cérebro, rins, entre outros. Inicialmente considerados independentes, hoje sabe-se que pode haver captação de componentes circulantes pelos tecidos e igualmente a libertação de peptídeos dos tecidos para a corrente sanguínea[10]. A ANG II nos tecidos proporciona a sua função autócrina, parácrina e intácrina, regulando a

expressão de fatores de crescimento, citocinas e moléculas de adesão, as quais estão envolvidas no crescimento celular, na apoptose, na fibrose e inflamação[12, 13].

Estão descritas vias alternativas para a síntese da Ang II, não dependentes da ECA ou da renina, incluindo vias onde intervêm a quimase, catepsina G, o ativador do plasminogénio tecidual e a tonina. No entanto, não há conhecimento sobre as consequências funcionais destas vias[12].

A Ang II não é o único peptídeo biologicamente ativo do SRAA, conhecendo-se agora propriedades fisiológicas associadas a muitos peptídeos derivados (Tabela 1). A ANG II pode ser degradada por aminopeptidases, carboxipeptidases, endopeptidases, enzima de conversão da angiotensina tipo 2 (ECA 2), entre outras, estando na origem da angiotensina III (ANG III), ANG IV, Ang (1-7), angiotensina 1-12 (ANG (1-12)), angiotensina A (ANG A) e alamandina. Estes novos elementos do SRAA vão ligar-se a recetores específicos ou atuar sobre os mesmos recetores da Ang II, conduzindo a efeitos semelhantes ou opostos a esta[14-16].

	SRAA clássico	SRAA recente
<b>Atuação</b>	Endócrina	Parácrina Autócrina Intócrina
<b>Peptídeo bioativo</b>	ANG II	ANG II ANG III ANG IV ANG (1-7) ANG (3-8) ANG A Alamandina
<b>Recetor</b>	AT1 AT2	AT1a AT1b AT2 Mas MrgD AT4 PRR ECA

**Tabela 1:** Comparação entre os componentes do SRAA Clássico e o SRAA mais recente, no que respeita à sua atuação, aos peptídeos constituintes mais relevantes e recetores. Adaptado de Ferrao *et al*, 2014[6].

### ***i. Reninal/prorenina***

A renina é uma enzima sintetizada nas células justaglomerulares renais a partir da prorenina, o seu precursor inativo[17]. A prorenina origina a renina em resposta à hipotensão, ativação de nervos simpáticos renais e depleção de sódio. Após a libertação de renina esta ativa o SRAA tendo como substrato o angiotensinogénio, a partir do qual sintetiza a ANG I[18]. Em 2002, Nguyen *et al*, clonaram o PRR, que contém locais específicos de ligação tanto para a

renina como para a prorenina. A interação com o PRR estimula a sua atividade catalítica aumentando a ativação do SRAA. Em termos de afinidade, a prorenina possui três a quatro vezes mais afinidade para o recetor que a renina, sendo esta característica importante para a ativação da prorenina[19]. Após a ligação, tanto a renina como a prorenina exercem efeitos de maneira ANG II-independente, como aumento da síntese de proteínas, proliferação e diminuição da apoptose[20]. O PRR é expresso em diversos locais do rim, onde devido à sua elevada expressão, estimula a formação de prostaglandinas via ciclooxigenase-2 (COX-2) atenuando o efeito antinatriurético e vasopressor da ANG II[21]. No entanto, a ativação deste recetor está igualmente associada a situações patológicas. Tendo em conta que tanto a renina como a prorenina podem ligar-se, torna-se difícil determinar qual das duas moléculas está ativa em situações patológicas, seja em DCV, renais ou na diabetes[22].

## **ii. Angiotensina II**

A ANG II provém da ANG I e atua em diversos tecidos, tais como os rins, glândulas suprarrenais, cérebro, coração, células musculares lisas e sistema nervoso simpático. Classicamente a ANG II era vista como uma hormona sistémica que regulava a PA, a libertação de aldosterona e a reabsorção de sódio. No entanto, hoje sabe-se que este mediador é formado também a nível tecidual no cérebro, rim ou coração, sugerindo uma ação local autócrina e parácrina[23]. A ANG II parece estar envolvida na proliferação e migração celular e apoptose, na inflamação, síntese e libertação de mediadores químicos e na formação da matriz extracelular[12, 13]. A ANG II medeia as suas ações através da ativação de múltiplas vias intracelulares, altamente complexas, na sequência da sua ligação aos recetores da angiotensina tipo I (AT1) e tipo 2 (AT2) na superfície membranar[12]. Dessa ligação resultam ações opostas. Enquanto os recetores AT1 medeiam a vasoconstrição, a sede, a libertação de ADH e aldosterona, a fibrose, o crescimento e a migração celular, os recetores AT2 são responsáveis por induzir a vasodilatação, libertação de monóxido de azoto e inibir o crescimento e proliferação celular[1].

Embora sejam bem conhecidos os papéis em diferentes tecidos, é no rim que a Ang II tem a sua função principal na regulação do equilíbrio hidroeletrólítico e PA através da alteração da homeostase da água e do sódio, hemodinâmica intrarenal e filtração glomerular[6, 24].

### **iii. Angiotensina III**

A ANG III é um heptapeptídeo (angiotensina 2-8) sintetizado a partir da ANG II por ação da aminopeptidase A (APA)[25]. Até à data não se conhece um recetor específico para este peptídeo. Nos rins, a ANG III liga-se tanto a recetores AT1 como AT2 e o seu efeito antinatriurético/natriurético poderá ser dose-dependente, a qual influencia o recetor onde a ANG III vai estabelecer a ligação. Contudo a ANG III liga-se aos recetores AT1 com maior afinidade[26, 27]. Quando ligada a este recetor, é responsável por efeitos semelhantes aos causados pela ANG II, tais como a vasoconstrição e a libertação de aldosterona evidenciando um efeito mais pronunciado no que respeita à libertação de ADH[28].

### **iv. Angiotensina IV**

No rim, a ANG III pode ser hidrolisada pela aminopeptidase N (APN) para dar origem à ANG IV a qual também pode ser obtida a partir da ANG II pela aminopeptidase D (APD)[16, 29]. Este hexapeptídeo (angiotensina 3-8) tem despertado interesse, após ter-se descoberto os recetores aminopeptidases regulados pela insulina (IRAP ou AT4), que são um local de ligação e um provável recetor da ANG IV[29]. Estes recetores podem ser localizados no cérebro, coração, vasos sanguíneos e rins[30, 31]. Da sua ligação resulta vasodilatação renal, aumento da expressão do inibidor do ativador o plasminogénio (PAI-I), da interleucina-6 (IL-6), das moléculas de adesão intercelular (ICAM-1) e do fator de necrose tumoral *alpha* (TNF- $\alpha$ )[29]. Há estudos que apontam para o envolvimento da ANG IV na regulação das funções cognitivas, metabolismo renal, crescimento de fibroblastos cardíacos, das células endoteliais e das células da musculatura lisa dos vasos sanguíneos, podendo ter papel importante na fisiopatologia das DCV e neurodegenerativas[1]. Por outro lado, tem sido igualmente apontado o seu envolvimento na ligação a recetores AT1 contribuindo para a vasoconstrição renal e aumento da PA. Desta forma, o efeito fisiológico da ANG IV sobre a PA e função renal permanece incerto[9].

### **v. Angiotensina 1-7**

A ANG (1-7) é um peptídeo biologicamente ativo que desempenha um papel importante no SRAA. É sintetizada pela ECA-2 a partir da ANG II, embora tal possa ocorrer, em menor extensão, por vias alternativas que envolvem a geração de angiotensina 1-9 (ANG (1-9)) a partir da ANG I, pela aminopeptidase neutra ou pela ECA-2, que posteriormente a convertem em ANG (1-7)[5]. Na década de 80 diversos estudos mostraram que este peptídeo podia

induzir a libertação de ADH de forma igualmente efetiva quanto a ANG II. Contudo, recentemente, aponta-se para o facto da ANG (1-7) ter efeitos que se opõem aos da ANG II assumindo funções protetoras. Estes incluem a vasodilatação e efeitos antifibróticos e antiproliferativos. A ANG (1-7) liga-se ao recetor Mas[32]. De notar que outras enzimas podem formar ANG (1-7) a partir da ANG I ou da ANG II, incluindo propilendopeptidase, propilcarboxipeptidase e neprilisina (NEP). Em particular, a NEP pode contribuir substancialmente para os níveis plasmáticos de ANG (1-7)[33].

#### **vi. Angiotensina A**

Este peptídeo pode ser obtido a partir da descarboxilação do aspartato da ANG II. Possui afinidade semelhante para o recetor AT1 e maior afinidade para o recetor AT2 que a ANG II[34]. Em ratos, ambas têm o mesmo efeito hipertensor mas a ANG A revela um maior efeito proliferativo nas células do músculo liso vascular[35, 36]. O papel deste peptídeo e o mecanismo de sinalização resultante da ativação dos recetores ainda não estão bem compreendidos[34].

#### **vii. Angiotensina 1-12**

Contrariamente ao que é aceite, a ANG (1-12) parece ser derivada do angiotensinogénio e poderá eventualmente ser precursora da ANG II, já que o seu efeito vasoconstritor é bloqueado pelos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECAs). Este peptídeo está presente no tecido cardíaco e renal mas na circulação os seus níveis são inferiores aos de ANG I e ANG II. Não se conhece exatamente a enzima responsável pela formação de ANG (1-12) a partir do angiotensinogénio, embora a quimase, catepsinas e o sistema quinina-caliceína sejam possíveis intervenientes neste processo. A sua ligação a recetores AT1 promove a vasoconstrição que é inibida pelos fármacos tradicionais[37, 38].

#### **viii. Alamandina**

A alamandina é um heptapeptídeo análogo da ANG (1-7) recentemente descoberto. Circula no sangue e apresenta propriedades únicas. As suas atividades biológicas assemelham-se às da ANG (1-7), incluindo a vasodilatação, efeito anti-hipertensor e efeitos cardiovasculares centrais. No entanto, ao contrário desta, esses efeitos não são mediados pela ligação ao recetor Mas. A alamandina tem como recetor específico o recetor acoplado à proteína G relacionado com o Mas (MrgD). A Ang (1-7) pode ser convertida na alamandina. A ECA2



forma alamandina a partir da ANG A, reforçando o papel central desta enzima no processamento dos peptídeos derivados da angiotensina. O facto de a alamandina poder ser facilmente administrada oralmente, incorporada em ciclodextrinas, e com isso produzir efeitos antihipertensores em ratos espontaneamente hipertensos e efeitos cardioprotetores pronunciados em ratos tratados com isoproterenol, abre novas perspetivas para explorar o potencial terapêutico dos peptídeos relacionados com a ANG (1-7)[39].

#### **ix. Enzima de conversão da angiotensina**

A ECA é responsável pela formação de ANG II, a partir do precursor ANG I, e pela degradação da bradicinina em fragmentos inativos. Desta forma aumenta o efeito vasoconstritor da ANG II e diminui o efeito vasodilatador da bradicinina, substância natriurética e vasodilatadora. Além disso, tem sido apontado o envolvimento da ECA na degradação da ANG (1-7) em angiotensina 1-5 (ANG 1-5). A atividade da ECA, embora predominantemente encontrada no endotélio dos vasos pulmonares, ocorre também no endotélio de outros leitos vasculares e noutros tecidos, incluindo o coração e as artérias coronárias[1, 40]. Em 2004, Kohlsted *et al*, revelaram uma função inesperada para a ECA. Esta enzima, que até à data era conhecida pela sua função catalítica, apresenta características de molécula transdutora de sinal, já que da sua ligação ao substrato resulta a estimulação de vias intracelulares. Por exemplo, a ligação de inibidores da ECA (perindoprilato e ramiprilato), assim como do substrato bradicinina, aumentam a expressão de COX-2, a fosforilação da ECA no resíduo Ser1270 e a ativação do c-Jun N-terminal quinase (JNK) em células endoteliais. Estes resultados demonstram que, embora a ECA não seja um recetor de superfície, está envolvida em funções celulares[41].

#### **x. Enzima de conversão da angiotensina 2**

A ECA2 partilha 42 % de homologia com a ECA[42]. Foi descoberta em 2000 e tem como principal produto a ANG (1-7). Esta carboxipeptidase hidrolisa um aminoácido da ANG I para gerar ANG (1-9) e remove um único aminoácido da ANG II para gerar a ANG (1-7). Esta enzima é abundante no endotélio vascular das coronárias e dos rins, coração, testículos, hipotálamo e paredes da aorta[43]. A descoberta desta variante revela a existência de vias enzimáticas alternativas de produção da ANG (1-7). Desta forma, a ECA2 desempenha um papel importante no organismo como regulador endógeno do SRAA, já que consegue degradar a ANG II, um peptídeo vasoconstritor e proliferativo, para transformá-lo em ANG (1-7), um

peptídeo vasodilatador e antiproliferativo[44, 45]. Os iECAs não têm efeito sobre a ECA2 demonstrando inclusive um aumento da sua expressão a nível cardíaco e renal, o que aumenta os efeitos protetores associados a esta enzima[46].

### xi. Aldosterona

A aldosterona é um mineralocorticoide produzido não só a nível suprarrenal, mas também cardíaco. Esta hormona promove a reabsorção de sódio e a excreção tubular de potássio, resultado da ativação do SRAA, conduzindo à expansão do volume plasmático[47]. O conceito clássico do envolvimento da aldosterona na fisiopatologia da HTA restringia-se à capacidade reguladora da excreção de sódio e potássio. Presentemente sabe-se que os recetores da aldosterona são expressos noutros tecidos que não o renal o que compromete a saúde vascular através de mecanismos extrarenais. A aldosterona amplifica as ações da ANG II induzindo o *remodeling* e inflamação vascular, assim como a estimulação de recetores mineralocorticóides no coração, rins e cérebro conduzindo à fibrose cardíaca e renal e ao aumento da atividade simpática, respetivamente[1].

ANG II	ANG III	ANG IV	ANG (1-7)	(Pro)renina	Alamandina
AT1/AT2	AT1/AT2	IRAP (AT4)	Mas	PRR	MrgD
Vasoconstrição	Vasodilatação	Ativação do NF-kb e indução de: MCP-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , PAI-1 e ICAM	Vasodilatação	Hipertrofia	Vasodilatação
Ativação do SNS	Antiproliferativo		Antihipertrófico	Fibrose	Anti-hipertensor
Aumento de aldosterona	Antihipertrófico		Antiarritmogénico	Aumento da contratilidade	
Aumento da ADH	Antitrombótico		Antifibrótico	Aumento da ADH	
Proliferação	Antiarritmogénico		Aumento da natriurese	Apoptose	
Fibrose	Libertação de NO				
Stress oxidativo					

**Tabela 2:** Resumo dos principais peptídeos envolvidos no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, respetivos locais de ligação e função. Adaptado de Ferreira *et al*, 2005[48].

## **SRAA tecidual ou local**

O SRAA tecidual ou local (SRAA<sub>tecidual</sub>) encontra-se em vários órgãos e tecidos e inclui todos os componentes necessários para a produção de Ang II, peptídeos derivados e os respectivos recetores[49]. Nas glândulas suprenais e no cérebro, este sistema atua de forma independente do SRAA, enquanto no coração e rins eles interagem fortemente. Admite-se, igualmente, que os componentes circulantes do SRAA, como a renina e o angiotensinogénio, possam ser utilizados pelos tecidos[50]. O SRAAt e o SRAA atuam de forma complementar e não de forma oposta, sugerindo que o balanço entre os fatores reguladores e contrarreguladores do SRAAt possa ser importante na manutenção das funções fisiológicas de muitos órgãos. Enquanto o SRAA é considerado um regulador do volume plasmático, do balanço eletrolítico e da homeostase da PA, o SRAAt está envolvido na proliferação e crescimento celular, síntese proteica e na função de vários órgãos como o coração, rins, cérebro, órgãos reprodutivos e pâncreas[50].

## **Hipertensão arterial**

A HTA é um fator de risco modificável para as DCV. Embora Portugal seja um dos países da Europa com os níveis de PA média mais elevados, a incidência de HTA não é completamente conhecida. Estima-se que mais de 40 % da população adulta tenha HTA[51].

O principal objetivo da terapêutica anti-hipertensora é a redução do risco cardiovascular reduzindo a PA para valores normais, melhorando a qualidade de vida do doente hipertenso. De notar, no entanto, que a redução da PA ocorre como consequência da alteração favorável induzida pelos fármacos na hemodinâmica vascular e função cardíaca e como tal, a sua descida não traduz necessariamente uma diminuição das DCV e do risco renal. O controlo da HTA e das doenças e condições associadas passa pela adoção regular de medidas não-farmacológicas, nomeadamente a mudança de estilo de vida, e pelo uso correto e racional dos respetivos medicamentos[52].

A desregulação do SRAA está envolvida na patogénese de diversas desordens hipertensivas, como por exemplo a hipertensão essencial[53, 54]. No entanto, este sistema também está relacionado com o desenvolvimento de patologias não-hipertensivas, em particular a insuficiência cardíaca congestiva e outras condições edematosas, como a cirrose e a síndrome nefrótica. Estas condições, caracterizadas pela hipoperfusão renal, conduzem a uma hipersecreção de renina que leva, secundariamente, ao aldosteronismo. Ambas as situações

conduzem à elevação da PA[17]. De notar que a desregulação do SRAA está reconhecida ao nível do SRAA circulante, não se conhecendo a contribuição por parte do SRAAt[53, 54].

São seis os grupos farmacológicos utilizados no controlo da HTA e consistem nos diuréticos, modificadores do eixo renina angiotensina (iECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA) e inibidores diretos da renina), bloqueadores da entrada de cálcio (BEC), depressores da atividade adrenérgica (bloqueadores adrenérgicos  $\beta$  (BB)), vasodilatadores diretos e outros. Os anti-hipertensores considerados de primeira linha são os diuréticos, os iECAs, os ARA, os BEC e os BB[55].

No que diz respeito aos modificadores do eixo renina angiotensina, tanto os iECA como os ARA e os inibidores diretos da renina vão impedir a formação e/ou ação da ANG II, conduzindo a uma diminuição da PA[56, 57].

## **Tratamento da hipertensão arterial**

### **Modificadores do eixo renina angiotensina:**

#### ***i. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina***

Os iECAs atuam por forma a reduzir a síntese de ANG II por inibição da conversão da ANG I em ANG II e, desta forma reduzir a resposta a este peptídeo[56]. Estes fármacos induzem vários efeitos protetores cardiovasculares, por diminuição da precarga e poscarga, redução da hipertrofia ventricular, redução do *remodeling* cardíaco e da resistência vascular periférica e por diminuição da PA sistólica e diastólica. A nível renal reduzem a resistência vascular renal, aumentam o fluxo renal, a excreção de sódio e água e diminuem a proteinúria[58].

No que respeita ao metabolismo lipídico e glucídico não causam alterações e diminuem a insulinoresistência[58].

Um dos efeitos secundários mais frequentes é a tosse seca, já que ao inibir a ECA, os níveis de ANG I mantêm-se, originando bradicinina responsável pela tosse. Outros efeitos secundários incluem a hipotensão, hipercaliémia, proteinúria e *rash* cutâneo[59, 60]. No que respeita às interações, estas ocorrem com maior frequência com antiácidos (diminuem a biodisponibilidade) e antiinflamatórios não esteroides (reduzem a resposta devido à inibição das prostaglandinas)[55, 61].

Os iECAs estão indicados na HTA, insuficiência cardíaca, disfunção ventricular pós-enfarte e na prevenção da nefropatia e retinopatia diabéticas. Não há diferenças significativas entre os diferentes iECAs disponíveis, com exceção de alguns efeitos secundários específicos, preços e certos parâmetros farmacocinéticos[55]. Como exemplo de fármaco mais utilizado neste grupo temos o lisinopril[61]. A inibição da ECA a curto prazo conduz à redução dos níveis de ANG II, aldosterona e da atividade do sistema nervoso simpático mas, por perda do mecanismo de *feedback* negativo, haverá um aumento da renina e da ANG I. Contudo, a longo prazo, as concentrações plasmáticas de ANG II e de aldosterona normalizam devido a um escape da ECA através da via alternativa[57]. Por outro lado, a inibição da ECA proporciona o aumento da ANG (1-7) por ação da ECA2 podendo esta particularidade estar associada ao efeito benéfico destes fármacos[62].

## **ii. Antagonistas dos recetores da angiotensina II**

Os ARA ligam-se seletivamente aos recetores da ANG II, impedindo os seus efeitos fisiológicos. Dado que se ligam com maior afinidade aos recetores AT1 face aos AT2, a ANG II ligar-se-á a estes últimos promovendo efeitos protetores. Os ARA partilham, com os iECAs, algumas propriedades e indicações terapêuticas mas não interferem com a degradação das cininas, pelo que não se espera a ocorrência de tosse seca com o seu uso[63, 64]. O fármaco mais utilizado na clínica é o Losartan, que embora tenha sido o primeiro a ser comercializado e seja o menos potente do grupo, é um fármaco de referência em estudos farmacológicos e de primeira linha. Tal como acontece com os iECAs, há perda do mecanismo de *feedback* negativo com conseqüente aumento da renina e da ANG I. No entanto, apresentam a vantagem de ultrapassarem o fenómeno de escape da ECA a longo prazo[57].

## **iii. Inibidores diretos da renina**

O controlo da produção de renina é um fator determinante na atividade do SRAA. Esta enzima regula o passo inicial do sistema, sendo o fator limitante na síntese de ANG II[17]. Este grupo de fármacos foi recentemente introduzido na prática clínica com o Aliscireno como molécula pioneira. Este fármaco reduz os níveis de renina e conseqüentemente de ANG II e aldosterona. Além de eficaz e relativamente seguro, o Aliscireno diminui a PA de forma similar aos outros fármacos utilizados na prática clínica. Tem a particularidade do seu metabolismo não envolver o citocromo P450, não interagindo, desta forma, com outros fármacos e alimentos[65, 66]. O Aliscireno é eficaz no tratamento da HTA leve a moderada e bem

tolerado em monoterapia ou em associação. Como efeitos adversos mais comuns do Aliscireno temos a diarreia, cefaleias, nasofaringite e exantema. Quando associado a outros modificadores do eixo renina angiotensina, existe um risco acrescido de hipercaliemia. O Aliscireno não afeta o perfil lipídico nem a glicemia[67, 68].

De notar que alguns destes fármacos surgem, no tratamento da HTA, associados a outros com mecanismo de ação complementar, nomeadamente a hidroclorotiazida (HCT) e a indapamida, moléculas diuréticas, e a lercanidipina e a amlodipina, ambas BEC. Como exemplos temos enalapril + HCT, perindopril + indapamida, enalapril + lercanidipina, e perindopril + amlodipina[55]. As associações são utilizadas no tratamento da HTA de risco acrescido, alto ou muito alto e sempre que seja previsível uma baixa adesão terapêutica[69].

## **Novos tratamentos para a hipertensão arterial**

Tendo em conta que o tratamento anti-hipertensor nem sempre atinge os objetivos terapêuticos pretendidos, torna-se crucial desenvolver novos fármacos que, em monoterapia ou em combinação com os já existentes, permitam uma terapêutica segura, que reduza eficazmente a PA e promova a proteção dos órgãos-alvo[52]. As pesquisas sobre novos tratamentos para a HTA com enfoque no SRAA passam pela otimização da terapêutica clássica e pela descoberta de fármacos que atuem sobre o eixo ECA 2/ANG (1-7)/Mas, a ECA2, o recetor AT1 e AT2, e a renina/prorenina[14, 42]. De notar que se tratam apenas de hipóteses, estando algumas em ensaios clínicos enquanto outras já foram abandonadas.

Com base na terapêutica clássica, têm surgido novos ARA, nomeadamente o Azilsartan. Este fármaco é mais potente que os já existentes, dada a sua elevada afinidade e lenta dissociação dos recetores AT1[70]. Da combinação do bloqueio destes recetores com a inibição de outras moléculas, surgem os ARNI e os inibidores duplos da vasopeptidase A. Os ARNI são ARA e inibidores da NEP, moléculas que incluem porções moleculares de Valsartan e de AHU377[70]. Trata-se de uma nova classe de moléculas desenvolvidas para bloquear o SRAA e aumentar os peptídeos natriuréticos, com propriedades vasodilatadoras. Em ensaios clínicos de fase III encontra-se o LCZ696[71, 72]. Este revela ser efetivo na redução da PA sem estar associado a angioedema. Além disso, o duplo bloqueio promove a redução plena e complementar da PA, o que indica que este fármaco pode ser promissor no tratamento da HTA e das DCV[73]. Bloch e Basile consideram que a porção inibidora da NEP (AHU377) reduz a PA em menor escala quando associada ao domínio antagonista do recetor da angiotensina, indicando que é esse o efeito que melhora a PA e reduz o angioedema[74, 75].

Os inibidores duplos da vasopectidase A foram desenvolvidos com o propósito de bloquear as ações de enzimas que degradam peptídeos vasoativos. Atuam sobre a ECA e sobre duas outras metaloproteinases de zinco, a NEP e a enzima conversora de endotelina-I (ECE-I), inibindo-as. Isto possibilita proporcionar as ações já conhecidas dos iECAs acrescidas da ação vasodilatadora dos peptídeos vasodilatadores. A combinação de iECAs, NEP e ECE-I melhora o controlo da PA em hipertensos e reduz os danos nos órgãos-alvos[76]. A NEP hidrolisa eficazmente a bradicinina e o fator natriurético atrial, moléculas que atuam como vasodilatadores e natriuréticos e têm efeitos antitróficos cardíacos e vasculares[77]. A inibição da NEP poderá exercer efeitos benéficos no tratamento das DCV. A NEP e a ECE-I podem atuar em substratos diferentes e existe uma complexa interação entre a inibição da NEP e a inibição da ECA. Ambas metabolizam a bradicinina mas a NEP também converte a ANG I em ANG (1-7) e intervém na metabolização da ANG II. Esta inibição simultânea, da NEP e da ECA, conduz a um maior aumento dos níveis de bradicinina, redução da formação de ANG (1-7) e aumento dos níveis de ANG II[78].

O Omapatrilato é um dos inibidores da vasopectidase mais estudados e demonstra ter eficácia na redução da PA semelhante aos iECAs. O uso deste tipo de inibidores na HTA e insuficiência cardíaca foi suportado por ensaios clínicos. No entanto, a incidência de angioedema foi elevada, o que implicou o seu abandono. Em ensaios clínicos de fase II também se encontra o Dagletril[79].

Tem surgido igualmente, por parte da indústria farmacêutica, interesse em associar um ARA ou um iECA a moléculas capazes de estimular a libertação de monóxido de azoto[72].

Outra alternativa de tratamento passa pela criação de agonistas dos recetores AT<sub>2</sub>. Esta hipótese depara-se com algumas barreiras, já que a especificidade deste subtipo de recetor terá de ser muito superior quando comparada com o recetor AT<sub>1</sub>. Uma das estratégias seria modificar aminoácidos da ANG II formando análogos mas estes apresentam o inconveniente de não serem ativos por via oral e apresentarem um tempo de semivida muito curto, o que limita o seu uso clínico. Até à data, existe apenas um agonista dos recetores AT<sub>2</sub> ativo por via oral, identificado como Compound 21. Esta molécula demonstra reduzir o risco de eventos cardiovasculares e efeitos anti-inflamatórios ao nível do miocárdio e os efeitos anti-hipertensores verificam-se tanto em monoterapia como em associação com ARA[80].

Hoje sabe-se que o clássico eixo ECA/ANG II/AT<sub>1</sub> não é a única via de sinalização do SRAA, existindo um eixo protetor, o eixo ECA 2/ANG (1-7)/Mas. A ativação deste eixo tem sido alvo de investigações para o desenvolvimento de novos fármacos no tratamento da HTA e das

DCV. Isto porque os seus efeitos são opostos aos da ANG II, o que lhe permite exercer um efeito reno e cardioprotetor[14, 15]. Neste sentido, tem-se procurado modificar a ANG (1-7), criar análogos deste peptídeo ou aproveitar as ações mediadas pelo recetor Mas. A ANG (1-7) apresenta baixa biodisponibilidade por via oral, pelo que uma das estratégias que tem sido adotada é a encapsulação em ciclodextrinas, HP $\beta$ CD/ANG (1-7), de modo a que, após a administração, a ANG (1-7) seja degradada apenas no intestino. Esta estratégia permite obter efeitos cardioprotetor e antitrombótico[72].

No que respeita ao recetor Mas, o CGEN-856, agonista do Mas mas com pouca homologia com a ANG (1-7), revela capacidade anti-hipertensora e antiarrítmica em ratos[72]. Uma das moléculas consideradas mais promissora era a AVE-0991, que no entanto foi abandonada. Esta molécula demonstrava capacidade reno e cardioprotetora, anti-hipertensora, antiproliferativa, antifibrótica e antiaterosclerótica. Competia com a ANG (1-7) para o recetor Mas, apresentando efeitos vasodilatadores e antiinflamatórios semelhantes[81, 82].

Outro alvo terapêutico potencial é a ECA2, sendo os objetivos aumentar a sua quantidade, através da engenharia do DNA recombinante ou aumentar a sua ativação. O APN01, ECA2 recombinante, será brevemente sujeito a ensaios clínicos de fase II direcionados para patologias pulmonares. Já os ativadores da ECA2 levantam problemas de natureza farmacocinética, como é o caso do primeiro composto sintetizado com esse fim, o XNT[71, 72].

As novas abordagens terapêuticas visam também a APA e a ANG III. Os inibidores da aminopeptidase A representam uma nova classe de fármacos anti-hipertensores de ação central. Como exemplo temos o QGC001, um profármaco que entrega a nível cerebral o inibidor da aminopeptidase A, o EC33. Esta molécula vai inibir a formação de ANG III no cérebro, a qual participa no controlo da arginina vasopressina e da PA. O QGC001 revela ser seguro em humanos quando administrado na dose de 1250 mg[79, 83].

Os antagonistas não peptídicos do recetor da (pro)renina, são bloqueadores do PRR que vão inibir a ativação do SRAA por inibição da ligação da renina e inibição da ligação e conversão da prorenina em renina, impedindo a atividade de ambas[84].



## Perspetivas de futuro

Uma das abordagens terapêuticas radicais que já é prática clínica nalguns países é a desnervação simpática renal, a qual está indicada na hipertensão grave resistente. É feita uma secção do nervo esplâncnico e a simpatectomia funciona farmacologicamente como forma de atenuar o quadro hipertensivo em indivíduos hipertensos que não respondem ao tratamento farmacológico com pelo menos três fármacos dos atrás referidos, incluindo um diurético[85].

A interação simpato-renal envolve aferências e eferências dos nervos simpáticos renais, os quais estão envolvidos na interação rim-sistema nervoso central[86]. Existem evidências de que esta interação funcional está envolvida no desenvolvimento da HTA. O aumento da atividade simpática conduz à diminuição da excreção de sódio e água, o que a longo prazo conduz a disfunção renal e aumento da PA[87]. Além disso sabe-se que indivíduos com HTA essencial apresentam um aumento desta atividade[88].

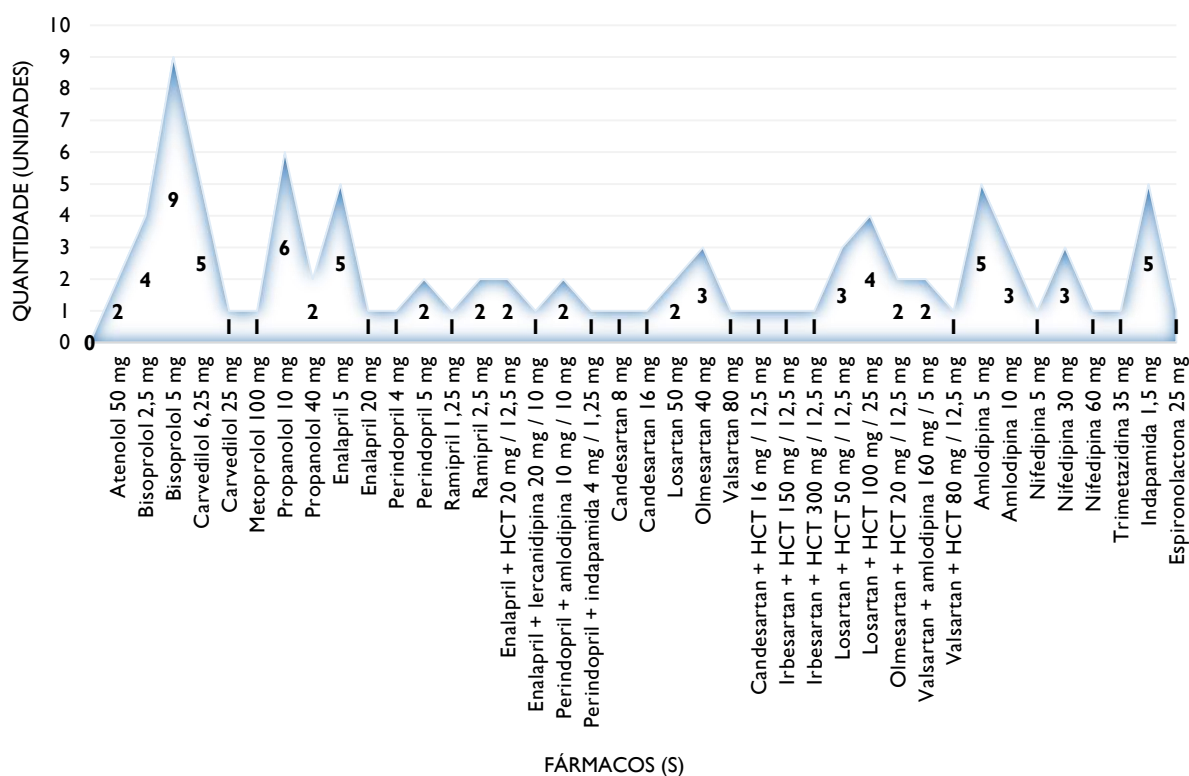
A aplicação de radiofrequência de baixa intensidade na artéria renal promove a efetiva extração da inervação simpática renal, o que leva a uma redução significativa da PA durante um ano. A vantagem desta técnica é que apesar da desnervação renal, verifica-se um aumento da diurese, com natriurese, e redução da libertação de renina, sem comprometer outras funções renais[85]. Um estudo multicêntrico recente permitiu concluir que esta técnica é eficaz e, de certa forma, duradoura, uma vez que a PA é reduzida por um período de dois anos, sem daí resultarem complicações significativas[89].

Embora já tenham sido testadas em animais, as vacinas com aplicação no SRAA ainda se encontram em fase inicial de aplicação em humanos. Com esta abordagem pretende-se a imunização contra a renina, ANG I ou ANG II com produção de anticorpos antirenina e antiangiotensinas. Os resultados até agora obtidos não são suficientemente consistentes, tendo como extremo, o desenvolvimento de doenças autoimunes, como no caso da imunização contra a renina[71, 90].

Mais recentemente, foram desenhadas vacinas de DNA para a ANG II, que demonstraram reduzir significativamente a PA em ratos durante, pelo menos seis meses. Este avanço poderá permitir, no futuro, a criação de uma vacina de DNA para tratar a HTA[91].

## Análise do consumo de anti-hipertensores na Farmácia Adriana

Na sequência da elaboração desta monografia, pareceu-nos adequado fazer a análise do consumo de anti-hipertensores. Na semana 25 a 31 de maio de 2015, foi analisada a venda de medicamentos anti-hipertensores na Farmácia Adriana (Coimbra) a qual está representada no gráfico seguinte.



**Gráfico 1:** Venda de anti-hipertensores no período compreendido entre 25 e 31 de Maio de 2015. Gráfico elaborado com os dados recolhidos.

Como resultado da análise efetuada, verificou-se que o fármaco mais consumido, ao longo dessa semana, foi o Bisoprolol 5 mg, seguido do Propranolol 10 mg. Posteriormente seguiu-se o Carvedilol 6,25 mg, o Enalapril 5 mg, a Amlodipina 5 mg e a Indapamida 1,5 mg. A associação de fármacos mais vendida foi a do Losartan + HCT 100 mg / 25 mg. Com estes dados conclui-se que o grupo farmacoterapêutico mais utilizado foi o dos BB.

## Conclusão

A hipertensão arterial é um fator de risco para as doenças cardiovasculares de etiologia complexa. O seu controlo passa pelo recurso a diferentes grupos farmacológicos com o objetivo de inibir passos importantes nos sistemas de regulação da pressão arterial, tanto a nível renal, como cerebral, e pela alteração da volémia e excreção de compostos hipertensores. O principal objetivo da terapêutica anti-hipertensora é a redução do risco cardiovascular reduzindo a pressão arterial para valores normais, melhorando a qualidade de vida do doente hipertenso.

O tratamento anti-hipertensor nem sempre atinge os objetivos terapêuticos pretendidos, pelo que torna-se crucial desenvolver novos fármacos que, em monoterapia ou em combinação com os já existentes, permitam uma terapêutica segura, que reduza eficazmente a pressão arterial e promova a proteção dos órgãos-alvo.

O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, pelo papel importante que desempenha na homeostase da pressão arterial, torna-se um sistema alvo para o desenvolvimento de fármacos anti-hipertensores. Tendo em conta a descoberta de novos peptídeos que intervêm neste sistema e que podem não só ter funções biológicas únicas, como também servir como mecanismo contrarregulador das ações da angiotensina II, somos levados a concluir que o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona é mais complexo e dinâmico do que se pensava.

No futuro, a investigação sobre novos tratamentos para a hipertensão arterial com enfoque no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona passa pela otimização da terapêutica clássica e pela descoberta de novos fármacos que atuem sobre os mais recentes intervenientes deste sistema. As vacinas de DNA destacam-se como uma alternativa promissora no tratamento da hipertensão arterial.

## Referências bibliográficas

1. Fyhrquist, F. and O. Saijonmaa, *Renin-angiotensin system revisited*. J Intern Med, 2008. **264**(3): p. 224-36.
2. Moreau, P., et al., *Angiotensin II increases tissue endothelin and induces vascular hypertrophy: reversal by ET(A)-receptor antagonist*. Circulation, 1997. **96**(5): p. 1593-7.
3. Carey, R.M. and H.M. Siragy, *Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation*. Endocr Rev, 2003. **24**(3): p. 261-71.
4. Sampaio, W.O., et al., *Angiotensin-(1-7) counterregulates angiotensin II signaling in human endothelial cells*. Hypertension, 2007. **50**(6): p. 1093-8.
5. Santos, R.A., et al., *Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system*. J Endocrinol, 2013. **216**(2): p. R1-R17.
6. Ferrao, F.M., L.S. Lara, and J. Lowe, *Renin-angiotensin system in the kidney: What is new?* World J Nephrol, 2014. **3**(3): p. 64-76.
7. Zhuo, J.L. and X.C. Li, *New insights and perspectives on intrarenal renin-angiotensin system: focus on intracrine/intracellular angiotensin II*. Peptides, 2011. **32**(7): p. 1551-65.
8. Nguyen, G., *Renin, (pro)renin and receptor: an update*. Clin Sci (Lond), 2011. **120**(5): p. 169-78.
9. Zhuo, J.L., et al., *New frontiers in the intrarenal Renin-Angiotensin system: a critical review of classical and new paradigms*. Front Endocrinol (Lausanne), 2013. **4**: p. 166.
10. Ferrario, C.M., *New physiological concepts of the renin-angiotensin system from the investigation of precursors and products of angiotensin I metabolism*. Hypertension, 2010. **55**(2): p. 445-52.
11. Rossier, B.C., et al., *Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: interaction between genetic and environmental factors*. Annu Rev Physiol, 2002. **64**: p. 877-97.
12. Rossi, G.P., et al., *Interactions between endothelin-1 and the renin-angiotensin-aldosterone system*. Cardiovasc Res, 1999. **43**(2): p. 300-7.
13. Passier, R.C., et al., *Activation of angiotensin-converting enzyme expression in infarct zone following myocardial infarction*. Am J Physiol, 1995. **269**(4 Pt 2): p. H1268-76.
14. Santos, R.A., et al., *Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(14): p. 8258-63.
15. Harding, J.W., et al., *Identification of an All(3-8) [AIV] binding site in guinea pig hippocampus*. Brain Res, 1992. **583**(1-2): p. 340-3.
16. Axelband, F., et al., *A scrutiny of the biochemical pathways from Ang II to Ang-(3-4) in renal basolateral membranes*. Regul Pept, 2009. **158**(1-3): p. 47-56.
17. Atlas, S.A., *The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition*. J Manag Care Pharm, 2007. **13**(8 Suppl B): p. 9-20.
18. Guang, C., et al., *Three key proteases—angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin—within and beyond the renin-angiotensin system*. Arch Cardiovasc Dis, 2012. **105**(6-7): p. 373-85.
19. Uddin, M.N., et al., *Non-proteolytic activation of prorenin: activation by (pro)renin receptor and its inhibition by a prorenin prosegment, "decoy peptide"*. Front Biosci, 2008. **13**: p. 745-53.
20. Funke-Kaiser, H., et al., *Signal transduction of the (pro)renin receptor as a novel therapeutic target for preventing end-organ damage*. Hypertens Res, 2010. **33**(2): p. 98-104.
21. Gonzalez, A.A., et al., *Angiotensin II-independent upregulation of cyclooxygenase-2 by activation of the (Pro)renin receptor in rat renal inner medullary cells*. Hypertension, 2013. **61**(2): p. 443-9.
22. Ichihara, A., et al., *Involvement of receptor-bound prorenin in development of nephropathy in diabetic db/db mice*. J Am Soc Hypertens, 2008. **2**(5): p. 332-40.
23. Sernerri, G.G., et al., *Cardiac angiotensin II formation in the clinical course of heart failure and its relationship with left ventricular function*. Circ Res, 2001. **88**(9): p. 961-8.
24. Navar, L.G., et al., *Intrarenal angiotensin II and its contribution to the genesis of chronic hypertension*. Curr Opin Pharmacol, 2011. **11**(2): p. 180-6.
25. Kemp, B.A., et al., *Intrarenal angiotensin III is the predominant agonist for proximal tubule angiotensin type 2 receptors*. Hypertension, 2012. **60**(2): p. 387-95.
26. Padia, S.H., et al., *Intrarenal aminopeptidase N inhibition augments natriuretic responses to angiotensin III in angiotensin type I receptor-blocked rats*. Hypertension, 2007. **49**(3): p. 625-30.

27. Padia, S.H., et al., *Renal angiotensin type 2 receptors mediate natriuresis via angiotensin III in the angiotensin II type I receptor-blocked rat*. *Hypertension*, 2006. **47**(3): p. 537-44.
28. Zini, S., et al., *Identification of metabolic pathways of brain angiotensin II and III using specific aminopeptidase inhibitors: predominant role of angiotensin III in the control of vasopressin release*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. **93**(21): p. 11968-73.
29. Albiston, A.L., et al., *Evidence that the angiotensin IV (AT(4)) receptor is the enzyme insulin-regulated aminopeptidase*. *J Biol Chem*, 2001. **276**(52): p. 48623-6.
30. Chai, S.Y., et al., *The angiotensin IV/AT4 receptor*. *Cell Mol Life Sci*, 2004. **61**(21): p. 2728-37.
31. Li, X.C., et al., *AT1 receptor-activated signaling mediates angiotensin IV-induced renal cortical vasoconstriction in rats*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006. **290**(5): p. F1024-33.
32. Santos, R.A., et al., *Impairment of in vitro and in vivo heart function in angiotensin-(1-7) receptor MAS knockout mice*. *Hypertension*, 2006. **47**(5): p. 996-1002.
33. Iyer, S.N., C.M. Ferrario, and M.C. Chappell, *Angiotensin-(1-7) contributes to the antihypertensive effects of blockade of the renin-angiotensin system*. *Hypertension*, 1998. **31**(1 Pt 2): p. 356-61.
34. Coutinho, D.C., et al., *Cardiovascular effects of angiotensin A: a novel peptide of the renin-angiotensin system*. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2014. **15**(4): p. 480-6.
35. Yang, R., et al., *Pressor and renal hemodynamic effects of the novel angiotensin A peptide are angiotensin II type IA receptor dependent*. *Hypertension*, 2011. **57**(5): p. 956-64.
36. Jankowski, V., et al., *Mass-spectrometric identification of a novel angiotensin peptide in human plasma*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007. **27**(2): p. 297-302.
37. Ahmad, S., et al., *Chymase mediates angiotensin-(1-12) metabolism in normal human hearts*. *J Am Soc Hypertens*, 2013. **7**(2): p. 128-36.
38. Carey, R.M., *Newly discovered components and actions of the renin-angiotensin system*. *Hypertension*, 2013. **62**(5): p. 818-22.
39. Lautner, R.Q., et al., *Discovery and characterization of alamandine: a novel component of the renin-angiotensin system*. *Circ Res*, 2013. **112**(8): p. 1104-11.
40. Urata, H., et al., *Angiotensin-converting enzyme-independent pathways of angiotensin II formation in human tissues and cardiovascular diseases*. *Blood Press Suppl*, 1996. **2**: p. 22-8.
41. Kohlstedt, K., et al., *Angiotensin-converting enzyme is involved in outside-in signaling in endothelial cells*. *Circ Res*, 2004. **94**(1): p. 60-7.
42. Fraga-Silva, R.A., A.J. Ferreira, and R.A. Dos Santos, *Opportunities for targeting the angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/mas receptor pathway in hypertension*. *Curr Hypertens Rep*, 2013. **15**(1): p. 31-8.
43. Santos, R.A. and A.J. Ferreira, *Angiotensin-(1-7) and the renin-angiotensin system*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2007. **16**(2): p. 122-8.
44. Chappell, M.C., et al., *Identification of angiotensin-(1-7) in rat brain. Evidence for differential processing of angiotensin peptides*. *J Biol Chem*, 1989. **264**(28): p. 16518-23.
45. Campbell, D.J., et al., *Evidence against a major role for angiotensin converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) in angiotensin peptide metabolism in the human coronary circulation*. *J Hypertens*, 2004. **22**(10): p. 1971-6.
46. Keidar, S., M. Kaplan, and A. Gamliel-Lazarovich, *ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7)*. *Cardiovasc Res*, 2007. **73**(3): p. 463-9.
47. Victor, R.G., et al., *Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans*. *Hypertension*, 1987. **9**(5): p. 429-36.
48. Ferreira, A.J. and R.A. Santos, *Cardiovascular actions of angiotensin-(1-7)*. *Braz J Med Biol Res*, 2005. **38**(4): p. 499-507.
49. Paul, M., A. Poyan Mehr, and R. Kreutz, *Physiology of local renin-angiotensin systems*. *Physiol Rev*, 2006. **86**(3): p. 747-803.
50. Leung, P.S., *The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas*. *J Physiol*, 2007. **580**(Pt 1): p. 31-7.
51. Macedo, M.E., et al., *Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study*. *J Hypertens*, 2005. **23**(9): p. 1661-6.
52. Flack, J.M., *Epidemiology and unmet needs in hypertension*. *J Manag Care Pharm*, 2007. **13**(8 Suppl B): p. 2-8.
53. Laragh, J., *Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension*. *Am J Hypertens*, 2001. **14**(1): p. 84-9.

54. Corvol, P., et al., *Renin-secreting tumors*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1994. **23**(2): p. 255-70.
55. CARAMONA, M.; ESTEVES, A.; GONÇALVES, J.; MACEDO, T.; MENDONÇA, J.; OSSWALD, W.; PINHEIRO, R.; RODRIGUES, A.; SEPODES, B.; TEIXEIRA, A. *Prontuário Terapêutico 2013*, INFARMED / Ministério da Saúde, 2012, ISBN: 978-989-8369-11-6.
56. Lopez-Sendon, J., et al., *Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J*, 2004. **25**(16): p. 1454-70.
57. Ruilope, L.M., et al., *Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection*. *Blood Press*, 2005. **14**(4): p. 196-209.
58. Pollare, T., H. Lithell, and C. Berne, *A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension*. *N Engl J Med*, 1989. **321**(13): p. 868-73.
59. Semple, P.F., *Putative mechanisms of cough after treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors*. *J Hypertens Suppl*, 1995. **13**(3): p. S17-21.
60. Wong, J., R.A. Patel, and P.R. Kowey, *The clinical use of angiotensin-converting enzyme inhibitors*. *Prog Cardiovasc Dis*, 2004. **47**(2): p. 116-30.
61. LAURENCE L.; Ph.D. BRUNTON; BJORN C. KNOLLMAN; BRUCE A. CHABNER. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica* 12ª Edição, McGraw Hill, Nova Iorque, 2012 , ISBN: 9788580551167.
62. Dezsi, C.A., *Differences in the clinical effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and Angiotensin receptor blockers: a critical review of the evidence*. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2014. **14**(3): p. 167-73.
63. Weber, M.A., *Comparison of type I angiotensin II receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension*. *J Hypertens Suppl*, 1997. **15**(6): p. S31-6.
64. Aronow, W.S., *Epidemiology, pathophysiology, prognosis, and treatment of systolic and diastolic heart failure*. *Cardiol Rev*, 2006. **14**(3): p. 108-24.
65. Rao, M.S., *Inhibition of the renin angiotensin aldosterone system: focus on aliskiren*. *J Assoc Physicians India*, 2010. **58**: p. 102-8.
66. Angeli, F., et al., *Safety and efficacy of aliskiren in the treatment of hypertension and associated clinical conditions*. *Curr Drug Saf*, 2012. **7**(1): p. 76-85.
67. Pool, J.L., *Direct renin inhibition: focus on aliskiren*. *J Manag Care Pharm*, 2007. **13**(8 Suppl B): p. 21-33.
68. Fisher, N.D., et al., *Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans*. *Circulation*, 2008. **117**(25): p. 3199-205.
69. Saúde, D.-G.d., *Norma nº 026/2011 de 29/09/2011 atualizada a 19/03/2013: Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial*.
70. Kurtz, T.W. and U. Klein, *Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers*. *Hypertens Res*, 2009. **32**(10): p. 826-34.
71. Steckelings, U.M., et al., *Emerging drugs which target the renin-angiotensin-aldosterone system*. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2011. **16**(4): p. 619-30.
72. Bader, M., et al., *New therapeutic pathways in the RAS*. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2012. **13**(4): p. 505-8.
73. Hegde, L.G., et al., *Concomitant angiotensin AT1 receptor antagonism and neprilysin inhibition produces omapatrilat-like antihypertensive effects without promoting tracheal plasma extravasation in the rat*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011. **57**(4): p. 495-504.
74. Bloch, M.J. and J.N. Basile, *Combination angiotensin receptor blocker-neutral endopeptidase inhibitor provides additive blood pressure reduction over angiotensin receptor blocker alone*. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2010. **12**(10): p. 809-12.
75. Segura, J. and L.M. Ruilope, *Dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibition*. *Curr Hypertens Rep*, 2011. **13**(1): p. 74-8.
76. Daull, P., A.Y. Jeng, and B. Battistini, *Towards triple vasopeptidase inhibitors for the treatment of cardiovascular diseases*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007. **50**(3): p. 247-56.
77. Bevan, E.G., et al., *Candoxatril, a neutral endopeptidase inhibitor: efficacy and tolerability in essential hypertension*. *J Hypertens*, 1992. **10**(7): p. 607-13.

78. Campbell, D.J., *Vasopeptidase inhibition: a double-edged sword?* Hypertension, 2003. **41**(3): p. 383-9.
79. Monge, M., et al., *New drug therapies interfering with the renin-angiotensin-aldosterone system for resistant hypertension.* J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2013. **14**(4): p. 285-9.
80. Unger, T. and B. Dahlöf, *Compound 21, the first orally active, selective agonist of the angiotensin type 2 receptor (AT2): implications for AT2 receptor research and therapeutic potential.* J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2010. **11**(1): p. 75-7.
81. Ebermann, L., et al., *The angiotensin-(1-7) receptor agonist AVE0991 is cardioprotective in diabetic rats.* Eur J Pharmacol, 2008. **590**(1-3): p. 276-80.
82. Santos, R.A. and A.J. Ferreira, *Pharmacological effects of AVE 0991, a nonpeptide angiotensin-(1-7) receptor agonist.* Cardiovasc Drug Rev, 2006. **24**(3-4): p. 239-46.
83. Balavoine, F., et al., *Randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating phase I study of QGC001, a centrally acting aminopeptidase a inhibitor prodrug.* Clin Pharmacokinet, 2014. **53**(4): p. 385-95.
84. Sociedade Portuguesa de Hipertensão, S., *9º Congresso Português de Hipertensão e Risco Cardiovascular Global: Notícias Prévias*, Janeiro de 2015.
85. Schlaich, M.P., et al., *Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept.* Hypertension, 2009. **54**(6): p. 1195-201.
86. DiBona, G.F. and U.C. Kopp, *Neural control of renal function.* Physiol Rev, 1997. **77**(1): p. 75-197.
87. DiBona, G.F., *Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension.* Curr Opin Nephrol Hypertens, 2002. **11**(2): p. 197-200.
88. Katholi, R.E., et al., *Renal nerves in the maintenance of hypertension: a potential therapeutic target.* Curr Hypertens Rep, 2010. **12**(3): p. 196-204.
89. Symplicity, H.T.N.I., *Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months.* Hypertension, 2011. **57**(5): p. 911-7.
90. Pandey, R., et al., *Vaccine for hypertension: modulating the renin-angiotensin system.* Int J Cardiol, 2009. **134**(2): p. 160-8.
91. Koriyama, H., et al., *Long-Term Reduction of High Blood Pressure by Angiotensin II DNA Vaccine in Spontaneously Hypertensive Rats.* Hypertension, 2015. **66**(1): p. 167-74.
92. Imagem de capa adaptada de:  
Imagem representativa da hipertensão [Acedido a 30 junho 2015]. Disponível na internet: <http://melhorcomsaude.com/wp-content/uploads/2013/12/coracao-500x325.jpg>.