



**FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ
INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA
COORDENAÇÃO DO CURSO DE MEDICINA**

IGOR MATHEUS OLIVEIRA DA SILVA

**ATIVACÃO DA VIA ECA II/ANG 1-7/RECEPTOR MAS COMO ALVO
FARMACOLÓGICO EM PATOLOGIAS CÁRDICAS: UMA REVISÃO
SISTEMATICA**

**PARNAÍBA - PIAUÍ
2020**

IGOR MATHEUS OLIVEIRA DA SILVA

**ATIVACÃO DA VIA ECA III/ ANG 1-7/ RECEPTOR MAS COMO ALVO
FARMACOLÓGICO EM PATOLOGIAS CÁRDIACAS: UMA REVISÃO
SISTEMATICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
FAHESP/IESVAP, na disciplina de Trabalho de
Conclusão de Curso III como requisito parcial para
obtenção do Grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. MSc. Luan Kelves Miranda de
Souza

**PARNAÍBA - PIAUÍ
2020**

IGOR MATHEUS OLIVEIRA DA SILVA

**ATIVAÇÃO DA VIA ECA III/ ANG 1-7/ RECEPTOR MAS COMO ALVO
FARMACOLÓGICO EM PATOLOGIAS CÁRDIACAS: UMA REVISÃO
SISTEMATICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
FAHESP/IESVAP, na disciplina de Trabalho de
Conclusão de Curso III como requisito parcial para
obtenção do Grau de Bacharel em Medicina.

Aprovado em ____ de _____ de 2020

BANCA EXAMINADORA

Prof. MSc. Luan Kelves Miranda de Souza (Orientador)

Instituto De Educação Superior Do Vale Do Parnaíba

Profa. Esp. Ana Paula Pierre de Souza

Instituto De Educação Superior Do Vale Do Parnaíba

Profa. MSc. Joana Rita da Silva Correia Gomes

Instituto De Educação Superior Do Vale Do Parnaíba

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAA - Aneurisma Aorta Abdominal

AGT – Angiotensinogênio

Ang - angiotensina

ATF2 - Fator de Transcrição de Ativação 2

BRA - Bloqueadores dos Receptores

cGMP - Monofosfato de Guanosina cíclico

DCV - Doenças Cardiovasculares

ECA - Enzima Conversora de Angiotensina

ERK 1 / 2 - Cinase Regulada Por Sinal Extracelular 1 / 2

EROs - Espécies Reativas De Oxigênio

IC – Insuficiência cardíaca

IECA - Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

I κ B α - inibidor Kappa B Alpha

iKK - Inibidor no Fator de Transcrição NF- κ B

JAK - Transdutor de Sinal de Janus Quinase

JNK - Enzima c-Jun N-terminal Cinase

LWR - Leucina Arginina Triptofano

MAPK - Proteínas Quinases Ativadas por Mitogênio

MasR - Receptor Mas

MasR -i – Inibidor do Receptor Mas

MCP - Proteína Quimioatraente de Monócitos

MMP - Matrix metalloproteinase

MRAs - Antagonistas de Receptores Mineralocorticóides

MrgD - Receptor D acoplado à Proteína G

NADPH - Fosfato de Dinucleotídeo de Nicotinamida Adenina

NEP – Endopeptidase Neutra

NF- κ B - Factor Nuclear kappa B

NO – Oxido Nítrico

PA – Pressão Arterial

PEP – Prolil Endopeptidase

PLA2 - fosfolipase A2

PLC - fosfolipase C

PLD - fosfolipase D

POP – Prolil Oligopeptidase

PRCP – Prolil Carboxipeptidase

RAS - Sistema Renina Angiotensina

RAT – Receptor de Angiotensina Tipo

STAT - Ativador De Transcrição

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral alfa

TOP - Thimet Oligopeptidase

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	06
2	OBJETIVOS.....	07
3	METODOLOGIA.....	07
4	RESULTADOS e DISCUSSÃO	08
6	CONCLUSÃO	12
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	13
	ANEXO 1	16
	ANEXO 2	21

ATIVAÇÃO DA VIA ECA II/ANG 1-7/RECEPTOR MAS COMO ALVO FARMACOLÓGICO EM PATOLOGIAS CÁRDIACAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

WAY ECA II / ANG 1-7 / MAS RECEIVER ACTIVATION AS A PHARMACOLOGICAL TARGET IN CARDIAC PATHOLOGIES: A SYSTEMATIC REVIEW

VÍA ECA II / ANG 1-7 / ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR PERO COMO OBJETIVO FARMACOLÓGICO EN PATOLOGÍAS CARDÍACAS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Igor Matheus Oliveira da Silva^{1*}, Luan Kelves Miranda de Souza¹.

RESUMO

Objetivo: Compreender a ativação da via ECA II/ Ang 1-7 / receptor Mas como alvo farmacológico em patologias cardíacas. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura sistemática, pesquisadas nas bases de dados EMBASE, MEDLINE e SCIELO, que para extração dos dados primários e transformação em dados secundários, foi utilizada o protocolo PRISMA. **Resultados:** O Sistema Renina Angiotensina é um integrante imprescindível para o adequado funcionamento fisiológico e homeostasia do sistema cardiovascular. Sendo dividido em dois eixos, o clássico, que é o usado na atualidade na farmacoterapia da hipertensão e doenças cardiovasculares. E o eixo não clássico que através da via da enzima conversora de angiotensina II (ECA II), angiotensina (1-7) e receptor Mas, que tem demonstrado importante efeito vasodilatador e cardioprotetor. Demonstram um desfecho promissor e reforçam a ação efetiva do MasR como vasodilatador, cardioproteção e redução da remodelagem miocárdica. **Considerações finais:** O eixo não clássico possui potencial no desenvolvimento de drogas para expansão de novas estratégias farmacológicas para as doenças cardiovasculares. **Palavras-chave:** Doenças Cardiovasculares, Angiotensina, Sistema Renina-Angiotensina, Cardioproteção, Desenvolvimento de Medicamentos.

ABSTRACT

Objective: To understand the activation of the ECA II / Ang 1-7 / receptor pathway as a pharmacological target in cardiac pathologies. **Methodology:** This is a systematic literature review, survey in the EMBASE, MEDLINE and SCIELO databases, which for the extraction of primary data and transformation into secondary data, was used in the PRISMA protocol. **Results:** The Renina Angiotensin System is an essential component for the proper physiological functioning and homeostasis of the cardiovascular system. Being divided into two axes, the classic, which is

¹ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), Parnaíba – Piauí. * E-mail: igor_matheussilva@outlook.co

currently used in the pharmacotherapy of hypertension and cardiovascular diseases. It is the non-classic axis that, via the angiotensin II converting enzyme (ACE II), angiotensin (1-7) and Mas receptor pathway, which has its important vasodilator and cardioprotective effect. They demonstrate a promising outcome and reinforce the effective action of MasR as a vasodilator, cardioprotection and reduction of myocardial remodeling. **Final considerations:** The non-classical axis has potential in the development of drugs for the expansion of new pharmacological drugs for cardiovascular diseases.

Key words: Cardiovascular Diseases, Angiotensin, Renin-Angiotensin System, Cardioprotection, Drug Development.

RESUMEN

Objetivo: Cubrir la activación de la vía del receptor ECA II / Ang 1-7 / como diana farmacológica en patologías cardíacas. **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática de la literatura, investigada en las bases de datos EMBASE, MEDLINE y SCIELO, que para la extracción de datos primarios y transformación en datos secundarios, se utilizó en el protocolo PRISMA. **Resultados:** El Sistema Renina Angiotensin es un componente esencial para el correcto funcionamiento fisiológico y homeostasis del sistema cardiovascular. Estando dividido en dos ejes, el clásico, que se utiliza actualmente en la farmacoterapia de la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares. Es el eje no clásico que, a través de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA II), la vía del receptor de angiotensina (1-7) y Mas, tiene su importante efecto vasodilatador y cardioprotector. Demuestran un resultado prometedor y refuerzan la acción eficaz de MasR como vasodilatador, cardioprotector y reductor del remodelado miocárdico. **Consideraciones finales:** El eje no clásico tiene potencial en el desarrollo de fármacos para la expansión de nuevos fármacos farmacológicos para enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: Enfermedades Cardiovasculares, Angiotensina, Sistema Renina-Angiotensina, Cardioprotección, Desarrollo de Fármacos.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) representam um expressivo desafio à saúde mundial decorrente de sua elevada prevalência e por ser uma das principais causas de morte no mundo (TUFIK S, et al., 2017). As DCV foram responsáveis por 17,7 milhões de mortes em 2015, representando 31% das mortes em nível global (OPAS/OMS, 2017). Com perspectiva de progressão ascendente e apresenta um importante problema a sua pública devido a sua associação com incapacitação e alta mortalidade.

A fisiopatologia que envolve seu desenvolvimento está relacionada a alterações progressivas na anatomia, fisiologia cardíaca e vascular, que, sofrem interações com a exposição cumulativa a fatores de risco (A MERZ A e CHENG S, 2016). Dentre os fatores determinantes que favorecem as DCVs, pode-se citar, diabetes mellitus, nutrição, tabagismo, estresse, hipertensão, e alterações no ritmo circadiano (ZHANG W, et al., 2018). Mas o entendimento da fisiopatologia desencadeante dessa morbidade ainda não está totalmente elucidado, devido à complexidade das interações celulares envolvidas.

O Sistema Renina Angiotensina (RAS) é um integrante imprescindível para o adequado funcionamento fisiológico e a homeostasia do sistema cardiovascular (COLE-JEFFREY CT, et al., 2015). Esse sistema realiza função sistêmica significativa no equilíbrio pressórico e manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico, e localmente promove em órgãos e tecidos, crescimento e diferenciação celular (PINTER M e JAIN R, 2017). Tendo funções significativas como mediador de arteriosclerose, hipertensão arterial, fibrose miocárdica, hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência cardíaca congestiva (WANG J, et al., 2017).

O RAS tem sido estudado amplamente, e a recente descoberta de novos componentes desse sistema alterou a forma que é entendido no âmbito fisiológico. Sendo dividido em dois eixos,

o clássico, que é o usado atualmente na farmacoterapia da hipertensão e doenças cardiovasculares (POVLSEN, et al., 2020). E o eixo não clássico tem demonstrando importante efeito vasodilatador e cardioprotetor (MENDOZA-TORRES, et al., 2015).

O eixo clássico é a via que envolve a enzima conversora de angiotensina I (ECAI), que é responsável pela conversão da angiotensina 1 (Ang 1) em angiotensina 2 (Ang 2) (QARADAKHI T, et al., 2020). A Ang II é o principal componente efetivo desse sistema, como potente poder vasoconstritor, ação pro-inflamatória e estimula a secreção adrenal de aldosterona. Para desempenhar sua ação, liga-se principalmente ao receptor acoplado a proteína G, o RAT1 (PATEL, et al., 2017).

Com o evidente e fundamental papel do eixo clássico na regulamentação do controle pressórico, servindo assim, de base para primeira linha de tratamento da hipertensão arterial. As estratégias farmacológicas atuais atuam em diferentes locos desse eixo, tendo efeito não apenas no controle pressórico, mas também, na redução da remodelagem ventricular e prevenção da insuficiência cardíaca (POVLSEN, et al., 2020). As drogas que se baseiam nesse eixo tem ação de diminuir o efeito do mesmo, tais como, inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonista dos receptores de angiotensina 2 (FERRARIO CM, et al., 2017).

As drogas que atuam no SRAA e que possuem relevante espaço nas estratégias farmacológicas atuais, são os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores AT1 (BRA), antagonistas de receptores mineralocorticóides (MRAs) (WANG, et al., 2017). No entanto, abordagens terapêuticas atuais também se baseiam na diminuição de fatores de risco, tais como, modificação da dieta, instituição de exercício físico e interrupção do tabagismo e etilismo, e farmacoterapia (COSTANTINO, et al., 2015).

O não clássico é o eixo vasorelaxante, que possui papel de proteção cardiovascular em contraponto a ação exacerbada do eixo clássico (SANTOS, et al., 2018). Sua ação se fundamenta na via da enzima conversora de angiotensina II (ECA II), que converte Ang 2 em angiotensina (1-7) e Ang 1 em angiotensina (1-9), ligando-se aos receptores Mas (MasR) e RAT2, respectivamente, mas podendo ser convertido por outras enzimas (AWWAD ZM, et al., 2019). O Ang (1-7) heptapeptídeo vasodilatador que é um agonista específico do receptor Mas (MasR), que tem as funções do MasR neutralizam os efeitos adversos da via clássica (SILVA, et al., 2016).

De acordo com a crescente prevalência e mortalidade das doenças cardiovasculares e a dificuldade na efetividade terapêutica com as drogas existentes e descoberta de nova via do RAS, levam a novos esforços no desenvolvimento de drogas com potencial terapêutico mais eficiente (FERRARIO CM, et al., 2017). Busca-se investigar a eficácia da via ECAII, pela angiotensina (1-7) e o MasR, como nova estratégia no combate às doenças cardiovasculares (RIET LT, et al., 2015). Com isso, o objetivo do trabalho é compreender a ativação da via ECA II/ Ang 1-7 / receptor Mas como alvo farmacológico em patologias cardíacas e verificar os efeitos cardioprotetores do eixo não clássico, comparando o papel desse eixo com o eixo clássico na homeostase.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura sistemática, na qual foram pesquisadas publicações científicas nas bases de dados Excerpta Medica Database (EMBASE), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Foram utilizados os descritores em português "doenças cardiovasculares", "angiotensina", "sistema renina-angiotensina", "cardioproteção", "desenvolvimento de medicamentos". Em inglês os descritores foram "cardiovascular diseases", "angiotensin", "renin-angiotensin system", "cardioprotection", "drug development". Pesquisados de forma associada, a unir utilizando o operador booleano: AND.

Para extração dos dados primários e transformação em dados secundários, foi utilizada a lista de recomendação do protocolo PRISMA, que visa ajudar os autores a melhorarem o relato de revisões sistemáticas e meta-análise. As referências dos artigos encontrados passaram por uma revisão manual para verificação de relevância e inclusão de estudos.

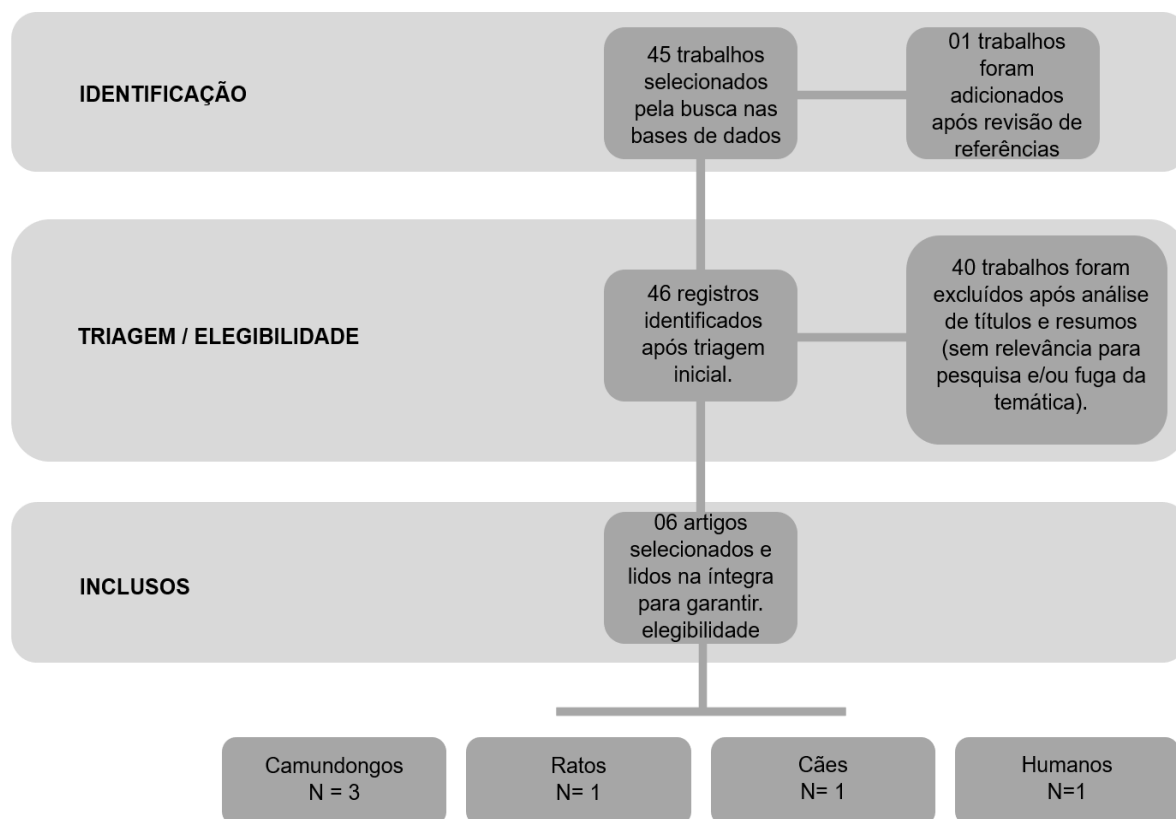
Dos registros selecionados, foram analisados forma e local de intervenção, presença de um grupo controle ou procedimento simulado, o tipo de estudo, ação no sistema cardiovascular, mecanismo de ação, medidas de resultado (avaliar a diminuição dos níveis pressóricos e alterações com potencial de cardioproteção) e possíveis efeitos deletérios da estimulação do eixo não clássico.

RESULTADOS e DISCUSSÃO

Um total de 45 registros foram identificados pela triagem inicial após busca nas bases de dados. Após a revisão das referências foram adicionados 1 registros. Os títulos e resumos foram analisados por todos os integrantes individualmente. Destes trabalhos, apenas 06 foram incluídos para compor a pesquisa, os quais tiveram todo seu texto lido para garantir a elegibilidade. Dos selecionados dividem-se em trabalhos realizados com animais (três em camundongos, um em ratos e um modelo canino) e trabalhos realizados com seres humanos (uma publicação). A (Figura 1) a seguir, traz a descrição destes artigos.

O (Quadro1), é encontrada forma cronológica, os resultados extraídos dos artigos utilizados para a investigação. Bem como os dados retirados de cada estudo, como, autores, ano, amostra, tipo de estudo e desfecho.

Figura 1 - Delineamento do estudo nas bases de dados



Fonte: SILVA e SOUZA, 2020.

O (Quadro1), é encontrada forma cronológica, os resultados extraídos dos artigos utilizados para a investigação. Bem como os dados retirados de cada estudo, como, autores, ano, amostra, tipo de estudo e desfecho.

Quadro 1 - Artigos incluídos no estudo nas referidas bases de dados MEDLINE, LILACS e SCIELO 2019.

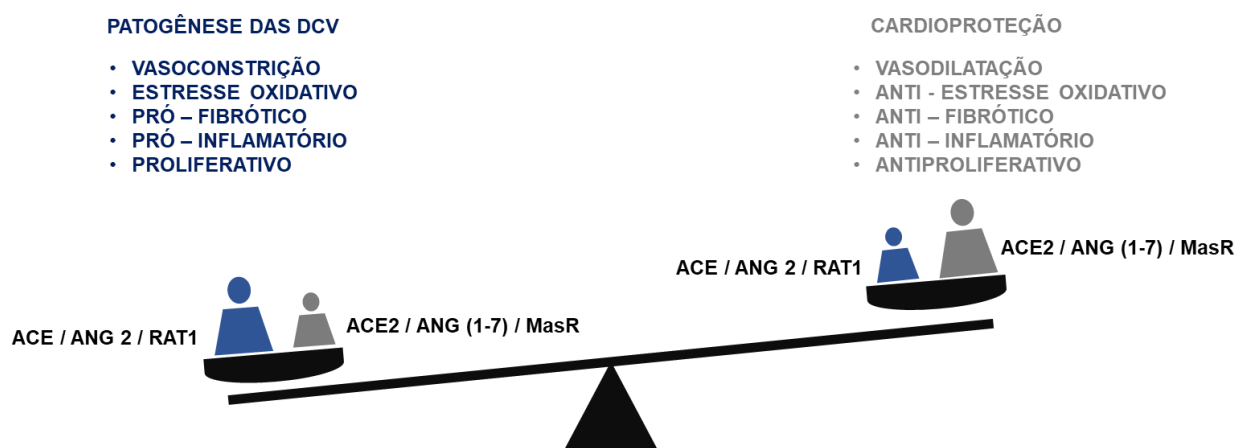
Nº	Autor	Ano	Amostra	Tipo de estudo	Desfecho
1	Patel et al.	2015	Camundongo N=06	Estudo prospectivo	Redução da hipertrofia concêntrica e disfunção diastólica com função sistólica preservada.
2	Basu et al.	2017	Humanos N=101	Estudo prospectivo	Nível plasmático reduzido de Ang- (1–7) está associado a IC, pelo aumento de Ang 2. Aumento de ACE II normalizou efetivamente Ang 2 elevado.
3	Hao et al.	2018	Camundongo N=39	Estudo prospectivo	Ação protetora do aneurisma de aorta, pela inibição da resposta inflamatória.
4	Meems et al.	2019	Cães N=16	Estudo prospectivo	Redução da pressão arterial média, diminuição da resistência vascular sistêmica e promove diurese e natriurese.
5	Liao et al.	2019	Ratos N=24	Estudo prospectivo	Efeito anti-hipertensivo e diminuição da disfunção endotelial, através da vasodilatação. Inibição da formação de lesões ateroscleróticas e no aumento da estabilidade da placa.
6	Stegbauer et al.	2019	Camundongo N=20	Estudo prospectivo	Dificulta a formação de lesões ateroscleróticas e o desenvolvimento e gravidade dos aneurismas da aorta abdominal.

Fonte: SILVA e SOUZA, 2020.

O sistema renina angiotensina (RAS) é um componente fundamental para o sistema cardiovascular, fisiologia e homeostasia (COLAFELLA, et al., 2016). Visto que, possui influência direta na regulação do balanço hidroeletrolítico, pressão arterial, tônus muscular e remodelagem miocárdica e endotelial (QARADAKHI, et al., 2020). A expressão local em órgãos desse sistema promove crescimento, diferenciação e inflamação, através de uma série de complexos moleculares e celulares.

Em condições fisiológicas normais existe o equilíbrio entre dois eixos, o clássico (canônico) e não clássico, que auxiliam na homeostase cardiovascular (COLAFELLA, et al., 2019). A desregulamentação deste sistema implica na gênese da fisiopatologia de inúmeras doenças cardiovasculares, renais, pulmonares e até cerebrais (WANG, et al., 2019). O RAS disfuncional possui íntima relação com o desencadeamento de alterações da homeostase e fisiologia desencadeante de doenças cardiovasculares, pois modula diversos mecanismos necessários para o funcionamento desse sistema (figura 2).

Figura 2 – Contra regulação dos eixos clássico e alternativo



Fonte: STEGBAUER, et al., 2019.

Eixo clássico (canônico)

O clássico, pode ser descrito como o eixo da enzima de conversão da angiotensina I (ECA I) (POVLSEN, et al., 2020). A ECA é incumbida de converter a angiotensina 1 (Ang 1) em angiotensina 2 (Ang 2), que por sua vez, desempenha ação através de dois receptores distintos acoplados a proteína G: RAT1 e RAT2 (PATEL, et al., 2017) (figura 3). O RAT1 é responsável por grande parte dos efeitos lógicos e patológicos da Ang 2, sendo esse receptor, extensivamente expresso nas células cardiovasculares.

A ativação do RAT1 por Ang 2 induz muitos efeitos intracelulares, envolvendo fosfolipase C (PLC), Ca^{2+} , fosfolipase D (PLD), fosfolipase A2 (PLA2), adenilato ciclase, MAPK, transdutor de sinal de Janus quinase (JAK), ativador de transcrição (STAT) e fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NADPH) (MONTEZANO, et al., 2014). Sendo responsável, em estado normal, pela regulação da fisiologia sistêmica e da homeostase, através da vasoconstrição, indução a ingestão hídrica e retenção de sódio (WANG, et al., 2017).

Em condições disfuncionais está associado no aumentar do estresse oxidativo, apoptose, fibrose e inflamação, favorecendo o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (TÓTH, et al., 2018). Já os efeitos do RAT2 se opõem aos do RAT1, onde sua ativação estimula a vasodilatação, efeitos anti-inflamatórios e antiproliferativos. Podendo assim, modular doenças cardiovasculares, progressão das ateroscleroses, regular a PA, fibrose e morte celular (MENDOZA-TORRES, et al., 2015).

A ativação do RAT2 promove a ativação da cascata de sinalização de óxido nítrico (NO), bradicinina e o monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), que podem ocorrer concomitantemente ou de forma independente uma da outra, como a cGMP que pode atuar aumentando a bradicinina para efetuar sua cascata ou sem depender da bradicinina (AZUSHIMA, et al., 2020). Como também, medeia a fosforilação de I κ B α (inibidor de NF- κ B), a transferência fator de inscrição ATF2 e desfosforilação de JNK, p38, ERK1 / 2 e STAT3 (FORRESTER, et al., 2018). O que lhe confere efeitos antagonista às ações deletérias impulsionados pela interação do Ang2 com o RAT1.

Eixo não clássico (alternativo)

Os principais componentes dessa via alternativa com ação contra regulatória da via ECA/ Ang 2/ RAT1 são a ECA II, angiotensina (1–7), receptor, mas, receptor D acoplado à proteína G relacionado com Mas (MrgD) e peptídeo Alamandina (HRENAK, et al., 2016). A ECA II é uma enzima ligada a membrana celular, que pode ser encontrada no tecido cardiovascular, hepático, renal e em vasos cerebrais, podendo também, está presente solúvel no plasma (MENDOZA-TORRES, et al., 2015).

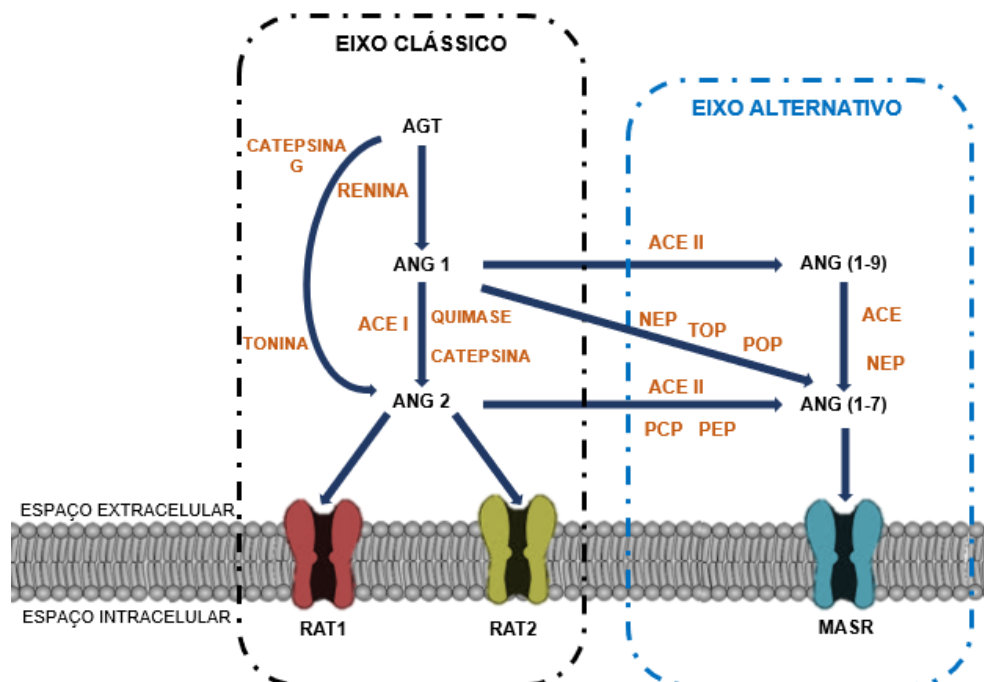
A renina cliva o angiotensinogênio no decapeptídeo angiotensina I, que por sua vez, pode ser convertida em angiotensina II. Essa ação ocorre através de três enzimas; ECA I, quimase e catepsina, que são capazes de remover o dipeptídeo histidina-leucina da angiotensina I. Mas o angiotensinogênio pode ser convertido diretamente em angiotensina II, isso é mediado pelas enzimas tonina e catepsina G, que por sua vez, nos receptores RAT1 e RAT2.

A ECA II possui alta afinidade a Ang2, convertendo o mesmo em Ang (1–7), mas também atua sobre a Ang 1 formando a Ang (1-9), ambas do eixo não clássico (SOUTH, et al., 2019). A Ang (1-7) pode ser originada através de três diferentes vias: Ang (1-9) clivada em Ang (1-7) pela ECA ou a endopeptidase neutra (NEP), Ang I dando origem à Ang (1-7) pela ação enzimática da NEP, prolil-endopeptidase (PEP), prolil oligopeptidase (POP) ou Thimet Oligopeptidase, e Ang 2 convertida em Ang (1-7) pela clivagem promovida pela ECA II, a prolil-endopeptidase (PEP) ou a prolil-carxipeptidase (PCP) (figura 3).

No entanto, a via de maior expressão é a que ocorre pela ação da ECA II, por ser a principal forma de formação de Ang 2, como também, pela ação direta de conversão do Ang 2 em Ang (1-7), como indiretamente pela clivagem de Ang 1 em (1-7). Onde a redução da função e/ou da biodisponibilidade da enzima ECA II resulta no aumento dos níveis de Ang2. Assim,

favorecendo a gênese das doenças cardiovasculares pelo desequilíbrio do contrabalanceamento que ocorre entre os dois eixos do RAS (BASU, et al., 2017).

Figura 3- Eixos do Sistema Renina Angiotensina



Fonte: ARROJA, et al., 2016.

Basu, et al., (2019) através da aferição plasmática de angiotensina em humanos com Insuficiência Cardíaca (IC) crônica e aguda, observou níveis 8 a 10 vezes maiores de Ang 2. Como também, níveis mais baixos de Ang- (1-7), e a razão Ang (1-7) / Ang 2 reduzida foi associada sintomas de IC mais severos e maior tempo de internação hospitalar. Quando aumentado ECA II normalizou os níveis de Ang 2, aumentando os níveis de Ang (1-7) e Ang (1-9). Demonstrando que níveis elevados de Ang 2 e baixos níveis de Ang (1-7) e Ang (1-9) estão associados ao desenvolvimento e severidade de IC.

Liao, et al., (2019), em seu artigo evidencia a via ECA II / Ang (1-7) / MasR promove a diminuição do nível de Ang 2, através da utilização de um tripeptídeo derivado da ervilha, o LRW, em ratos. Constatou ao estimular a via alternativa do RAS, obteve efeitos anti-hipertensivo e da diminuição da disfunção endotelial. Esses efeitos benéficos podem ser explicados, respectivamente, pela vasodilatação e a ação anti-inflamatória.

O efeito anti-inflamatório observado no artigo de Liao, et al., (2019) é oriundo da inibição na via de sinalização EROs-NF-kB. Onde espécies reativas de oxigênio (EROs) aciona a enzima c-Jun N-terminal Cinase (JNK) que leva a ativação da Fator Nuclear Kappa β (NF-kB). Paralelo a isso, o inibidor desse sistema, o $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ é degradado pela cinase do Inibidor no Fator de Transcrição NF-kB ($\text{I}\kappa\text{K}$) e a fosforilação de p50 e p65 (TOBÓN, et al., 2014).

Esse processo repercuti no núcleo celular, onde promove a transcrição de mediadores pró-inflamatórios, como interleucina 6 e 10, e o Fator de Necrose Tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$), responsáveis por acarretar disfunção endotelial (CILDIR, et al., 2016). Ao levar a restauração do $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$, reduz a fosforilação do p50 e p65, e a inibição da via de sinalização EROs-NF-kB, evidencia a ação cardioprotetora do eixo ACE II/Ang (1-7) /MasR (FERREIRA, et al., 2016).

Também foi observado no trabalho de Liao, et al., (2019), que a estimulação crônica de Ang (1-7) resultou na expressão desregulada de MMP9 na via sinalização de ERK1 / 2 MAPK. Promovendo subsequente inibição da formação de lesões ateroscleróticas e o aumento da

estabilidade da mesma. As proteínas MAPKs (Proteínas Quinases Ativadas por Mitogênio) são divididos em três subfamílias: ERK (Cinase Regulada Por Sinal Extracelular); JNK e p38 (CARGNELLO e ROUX, 2011).

Essas vias coadjuvam inúmeros processos biológicos essenciais, tais como: controle do ciclo celular, proliferação de células, apoptose, ativação do sistema imune e proteção contra o estresse oxidativo. Onde, Patel, et al., (2015) em seu estudo verificou que a inibição da Ang (1-7) e/ou aumento de Ang 2 em camundongos, levou a fosforilação de ERK1 / 2, JNK1 / 2 e p38 no miocárdio e a ativação da MMP2. Resultando no aumento da fibrose intersticial, remodelação miocárdica adversa e a insuficiência cardíaca.

No qual, o uso do antagonista da Ang (1-7), o A779, assim como, a infusão de Ang2, impulsionou a disfunção diastólica e precipitou a disfunção sistólica pela fração de ejeção reduzida e encurtamento fracionário. Na mesma proporção que a redução de Ang2 pelo aumento de ECA II e bloqueio do antagonismo de Ang 1-7, impede o estresse oxidativo do miocárdio mediado por Ang2, ativação MMP2 e impedindo os efeitos hipertróficos e pró-fibróticos. Consolidando os efeitos cardioprotetores mediados pela angiotensina (1-7) e a ECA II.

Hao, et al., (2018) também comprova que a super expressão da ECA II regula as vias de sinalização ERK e NF-κB, inibi a expressão de MMP9 e MMP2, como também, suprimiu a expressão de MCP-1, reduzindo a infiltração de macrófagos. Em que, o aumento da expressão de ECA II na aorta abdominal de camundongos demonstrou-se como um fator de proteção contra os aneurismas, por sua ação anti-inflamatória. Já o aumento de Ang 2 favoreceu o desenvolvimento de Aneurisma na Aorta Abdominal (AAA).

Através dos estudos de Liao, et al., (2019), Patel, et al., (2015) e Hao, et al., (2018) que expõem os efeitos positivos da via ECA II / Ang (1-7)/ MasR sobre as cascatas de sinalização das vias que envolvem as proteínas MAPKs. Apresentam e reforça as ações anti-inflamatória, anti-fibrótica e anti-apoptótica do eixo não clássico, o que lhe confere capacidade de mediar a redução da remodelagem e proliferação cardiovascular, diminuindo danos ao sistema.

Em sua pesquisa, Meems, et al., (2019) através antagonismo de MasR com o MasR-i em cães, Ang 1-7 não reduziu a pressão arterial média, resistência vascular sistêmica e atenuou a diurese e a natriurese. Contudo, quando MasR não foi inibido, possibilitou as ações da Ang (1-7). Esses resultados apontam que por meio da atividade da via alternativa em diversos processos do sistema cardiovascular, lhe atribui importante efeito anti-hipertensiva. Esse efeito quando perpetuado, a suspensão da gênese alterações anátomo-fisiológica que levam a DCV.

Stergbauer, et al., (2019) em seu estudo, verifica os efeitos da deficiência do MasR com o aumento da Ang2 em camundongos, e revela que favoreceu o surgimento das lesões ateroscleróticas e o aumentou área superficial, corroborando com resultados de Liao, et al., (2019). Evidenciou também, que a deficiência de MasR propicia o aumento da incidência, gravidade e o risco de ruptura de AAA, reafirmando o desfecho do Hao, et al., (2018).

Com sua pesquisa, Stergbauer, et al., (2019), confirma os efeitos protetores do MasR, em evitar e diminuir a gravidade das enfermidades vasculares. Bem como, potencialmente dificultar eventos isquêmicos decorrente das lesões ateroscleróticas, podendo atuar não apenas na prevenção, mas atuar também como tratamento e diminuição de agravos. No entanto, vale ressaltar a necessita de mais estudos para melhor compreensão dos mecanismos envolvidos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A inibição da via clássica está entre as principais estratégias no tratamento da Hipertensão Arterial e algumas doenças cardiovasculares. Mas por possuir limitações significativas são necessários associações medicamentosas, dificultando o sucesso clínica e a adesão. Desse modo, é imprescindível a necessidade de novas drogas mais eficazes, que trate

e previna doenças cardiovascular mais efetivamente. A via ACE II / Ang- (1-7) / MasR por exerce ação anti-inflamatórios, fibrótico, apoptótica e hipertensivas, contendo a gênese das alterações anátomo-fisiológica, demonstrando como potencial efeito cardioprotetor. As evidências apresentadas aqui acrescem que a ativação da via alternativa do RAS possui potencial promissor como alvo farmacológico, para o desenvolvimento de futura e importante estratégia terapêutica para doenças cardiovasculares. Com a melhoria na eficácia das estratégias terapêuticas e diminuição dos efeitos deletérios das mesmas, pode-se diminuir a invalidez e mortalidade decorrente das afecções cardiovasculares, com consequente diminuição dos gastos públicos. Contudo, vale ressaltar a necessidade de estudos para melhor elucidar e compreender o mecanismo exato de ação da via ACE II / Ang- (1-7) / MasR e suas interações locais e sistêmicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A MERZ A, CHENG S. Sex differences in cardiovascular ageing. *Heart*, 2016; 102(11): 825-831.
2. ARROJA M, et al. Therapeutic potential of the renin angiotensin system in ischaemic stroke. *Experimental and Translational Stroke Medicine*, 2016; 8(1):1–14.
3. AWWAD, Zeinab M, et al. Telmisartan and captopril ameliorate pregabalin-induced heart failure in rats. *Toxicology*, 2019; 428: 152-310.
4. AZUSHIMA, et al. Recent Research Advances in Renin-Angiotensin-Aldosterone System Receptors. **Current Hypertension Reports**, 2020; 22(3): 22-32.
5. BASU R, et al. Roles of Angiotensin Peptides and Recombinant Human ACE2 in Heart Failure. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 2017; 69 (7): 805-819.
6. CARGNELLO M, ROUX P. Activation and Function of the MAPKs and Their Substrates, the MAPK-Activated Protein Kinases. **Microbiology And Molecular Biology Reviews**, 2011; 75(1): 50-83.
7. CILDIR G, et al. Vinay. Noncanonical NF-κB Signaling in Health and Disease. **Trends In Molecular Medicine**, 2016; 22(5): 414-429.
8. COLAFELLA K, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets. *Experimental Eye Research*, 2019; 186: 107-680.
9. COLAFELLA, Katrina m. Mirabito; HILLIARD, Lucinda m.; DENTON, Kate m.. Epochs in the depressor/pressor balance of the renin–angiotensin system. *Clinical Science*, 2016; 130(10): 761-771.
10. COLE-JEFFREY CT, et al. ACE2 and Microbiota. **Journal Of Cardiovascular Pharmacology**, 2015; 66(6): 540-550.
11. COSTANTINO S. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. **The Journal Of Physiology**, 2015; 594(8): 2061-2073.
12. FERRARIO CM, et al. Renin angiotensin aldosterone inhibition in the treatment of cardiovascular disease. *Pharmacological Research*, 2017;125: 57-71.
13. FERREIRA G. Avaliação in vitro de efeitos anti-inflamatórios de extratos de *Pouteria torta* (mart.) Radlk e *Pouteria ramiflora* (Mart.) Radlk. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade de Brasília, Brasília, 2016; 68p.
14. FORRESTER J. Angiotensin II Signal Transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology. **Physiological Reviews**, 2018; 98(3): 1627-1738.

15. HAO Q, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 Inhibits Angiotensin II–Induced Abdominal Aortic Aneurysms in Mice. *Human Gene Therapy*, 2018; 29(12): 1387-1395.
16. HRENAK J, et al. Angiotensin A/Alamandine/MrgD Axis: another clue to understanding cardiovascular pathophysiology. *International Journal Of Molecular Sciences*, 2016; 17(7):1098.
17. LIAO W, et al. Egg White–Derived Antihypertensive Peptide IRW (Ile-Arg-Trp) Reduces Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats via the ACE2/Ang (1-7)/Mas Receptor Axis. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2019; 63(9): 1-9.
18. MEEMS L, et al. Design, Synthesis, and Actions of an Innovative Bispecific Designer Peptide. **Hypertension**, 2019; 73(4): 900-909.
19. MENDOZA-TORRES E, et al. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular/renal remodeling and hypertension.: novel players in cardiovascular/renal remodeling and hypertension. *Therapeutic Advances In Cardiovascular Disease*, 2015; 9(4): 217-237.
20. MONTEZANO AC, et al. Angiotensin II and Vascular Injury. **Current Hypertension Reports**, 2014; 16(6): 1-20.
21. Organização Pan-Americana da Saúde. Organização Mundial da Saúde. Doenças cardiovasculares. 2017. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096. Acesso em: 26 jul. 2020.
22. PATEL SN. Angiotensin II Type 2 Receptor and Receptor Mas Are Colocalized and Functionally Interdependent in Obese Zucker Rat Kidney. *Hypertension*, 2017; 70(4): 831-838.
23. PATEL VB, et al. Antagonism of angiotensin 1–7 prevents the therapeutic effects of recombinant human ACE2. *Journal Of Molecular Medicine*, 2015; 93(9): 1003-1013.
24. PINTER M, JAIN R. Targeting the renin-angiotensin system to improve cancer treatment: implications for immunotherapy.: Implications for immunotherapy. *Science Translational Medicine*, 2017; 9(410): 5616.
25. POVLSEN AL, et al. The Vasoactive Mas Receptor in Essential Hypertension. *Journal Of Clinical Medicine*, 2020; 9(1): 267.
26. QARADAKHI T, et al. The potential actions of angiotensin-converting enzyme II (ACE2) activator diminazene aceturate (DIZE) in various diseases. *Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology*, 2020; 47(5): 751-758.
27. RIET LT, et al. Hypertension. **Circulation Research**, 2015; 116(6): 960-975.
28. SANTOS RAS, et al. The ACE2/Angiotensin-(1–7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: focus on angiotensin-(1–7). : Focus on Angiotensin-(1–7). *Physiological Reviews*, 2018; 98(1): 505-553.
29. SILVA ACS, TEIXEIRA MM. ACE inhibition, ACE2 and angiotensin-(1–7) axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis. *Pharmacological Research*, 2016; 107: 154-162.
30. SOUTH AM, et al. Fetal programming and the angiotensin-(1-7) axis: a review of the experimental and clinical data. **Clinical Science**, 2019; 133(1): 55-74.

31. STEGBAUER J, et al. Mas receptor deficiency augments angiotensin II-induced atherosclerosis and aortic aneurysm ruptures in hypercholesterolemic male mice. *Journal Of Vascular Surgery*, 2019; 70(5): 1658-1668.
32. TOBÓN-ARROYAVE SI, et al. Immunoexpression of NF- κ B and their inhibitory subunits I κ B α and I κ B β in giant cell lesions of the jaws: implications for their clinical behavior. *Journal Of Oral Pathology & Medicine*, 2014; 44(9): 752-760.
33. TÓTH AD, et al. Novel mechanisms of G-protein-coupled receptors functions: at1 angiotensin receptor acts as a signaling hub and focal point of receptor cross-talk. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, 2018; 32(2): 69-82.
34. TUFIK S, et al. Revisão sistemática sobre a epidemiologia das doenças cardiovasculares e respiratórias e suas associações com a poluição do ar em vitória/es. **Clinical & Biomedical Research**, 2017; 37(2): 97-124.
35. WANG J, et al. The ACE2-Ang (1–7)-Mas receptor axis attenuates cardiac remodeling and fibrosis in post-myocardial infarction. *Molecular Medicine Reports*, 2017; 16(2): 1973-1981.
36. WANG DI, et al. Renin-angiotensin-system, a potential pharmacological candidate, in acute respiratory distress syndrome during mechanical ventilation. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2019; 58: 101-833.
37. ZHANG W, et al. Epigenetic Modifications in Cardiovascular Aging and Diseases. *Circulation Research*, 2018; 123(7): 773-786.

ANEXO 1

Artigo estruturado segundo as normas da revista acervomais

NORMAS GERAIS:

ARTIGOS DE REVISÃO

Mínimo 3.000 - Máximo de 3.500 palavras, excluindo resumos, figuras e referências.

Inclui trabalhos que apresentem uma síntese atualizada do conhecimento disponível sobre temas, buscando esclarecer, organizar e simplificar as abordagens.

Revisão integrativa/sistemática e meta-análise: por meio de uma síntese de resultados de estudos originais, quantitativos ou qualitativos, deve objetivar responder a uma pergunta específica e de relevância. Descrever o processo e os critérios utilizados para seleção dos estudos incluídos na revisão e os procedimentos empregados na síntese dos resultados. Quanto a formatação, devem seguir a estrutura: Introdução, Métodos, Resultados/Discussão, Considerações finais e Referências.

NORMAS ESPECÍFICAS:

TÍTULO

O título deve ser conciso e informativo, limitados 150 caracteres sem espaços, em Português, Inglês e Espanhol com precisão e fidedignidade textual entre os três idiomas.

NOME E VÍNCULO DOS AUTORES

NOTA: PELO MENOS UM DOS ENVOLVIDOS DEVE TER GRADUAÇÃO COMPLETA E O NOME DO ORIENTADOR DEVE SER INCLUÍDO COMO COAUTOR.

Incluir o nome e o último vínculo institucional dos autores do artigo escrito por extenso. O autor/coautor que cadastrar o artigo automaticamente será incluído como pessoa correspondente. O reconhecimento da autoria/coautoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos:

- Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados;
- Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual;
- Aprovação final da versão a ser publicada.

Essas três condições devem ser integralmente atendidas por todos autor/coautor do trabalho.;

NOTA: São permitidos no máximo 10 pessoas (atualização de normas feita em 01/11/2019).

RESUMO

Entre 150 a 200 palavras, em Português (Resumo), Inglês (Abstract) e Espanhol (Resumen) com precisão e fidedignidade textual entre os três idiomas. Devem estar estruturados em tópicos e ser destacados em **NEGRITO**.

Para Revisão: Objetivo, Métodos, Resultados (breve revisão do tema) e Considerações finais.

PALAVRAS-CHAVE

No mínimo 3 e máximo 5 (Português, Inglês e Espanhol, ao final do respectivo resumo). As palavras-chave devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde.

INTRODUÇÃO

Deve ser sucinta, definindo o problema estudado, sintetizando sua importância e destacando as lacunas do conhecimento que serão abordadas no artigo. Deve ser compreensível para o leitor em geral.

As siglas e abreviaturas, quando utilizadas pela primeira vez, deverão ser precedidas do seu significado por extenso. Ex.: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

No último parágrafo da introdução deve conter o objetivo do estudo.

As citações de autores >>NO TEXTO<< deverão seguir os seguintes exemplos:

Início de frase

- 1 autor - Baptista JR (2002);
- autores - Souza RE e Barcelos BR (2012);

- ou mais autores - Porto RB et al. (1989);

Final de frase

- 1, 2, 3 ou mais autores, subsequente (BAPTISTA JR, 2002; SOUZA RE e BARCELOS BR, 2012; PORTO RB, et al., 1989).

NOTA: OS CASOS DE CITAÇÕES DIRETAS (CÓPIA) SÃO PERMITIDOS EM ARTIGOS CIENTÍFICOS APENAS EM OCASIÕES ONDE NÃO É POSSÍVEL A TRANSCRIÇÃO DA IDEIA DO TEXTO, COMO ARTIGOS DE LEIS, NO ENTANTO, DEVEM SER REALÇADAS NO TEXTO (RECUO DE 3 CM, ENTRE ASPAS "", ITÁLICO).

Não aceitamos artigos com notas da rodapé, toda a abordagem teórica deve ser feita ao longo do texto.

MÉTODOS

Devem descrever de forma clara e sem prolixidade as fontes de dados, a população estudada, a amostragem, os critérios de seleção, procedimentos analíticos e questões éticas relacionadas à aprovação do estudo por comitê de ética em pesquisa (pesquisa com seres humanos e animais) ou autorização institucional (levantamento de dados onde não há pesquisa direta com seres humanos ou animais).

RESULTADOS

Devem se limitar a descrever os resultados encontrados, sem incluir interpretações e/ou comparações. O texto deve complementar e não repetir o que está descrito nas figuras.

Figuras

As figuras, gráficos e/ou tabelas (máximo 6) devem ser citados no texto ao final do parágrafo de apresentação dos dados, exemplo: (Figura 1), (Gráfico 1), (Tabela 1). Devem constar apenas dados imprescindíveis.

NOTA: AS MAGENS/FIGURAS/TABELAS/GRÁFICOS DEVEM POSSUIR TÍTULO NA PARTE SUPERIOR E FONTE NA PARTE INFERIOR. CASO NECESSÁRIO INCLUIR LEGENDA.

NOTA: Se os autores acharem conveniente podem apresentar a seção de Resultado e Discussões em uma mesma seção.

DISCUSSÃO

Deve incluir a interpretação dos autores sobre os resultados obtidos e sobre suas principais implicações, a comparação dos achados com a literatura, as limitações do estudo e eventuais indicações de caminhos para novas pesquisas.

NOTA: Se os autores acharem conveniente podem apresentar a seção de Resultado e Discussões em uma mesma seção.

CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

Deve ser pertinente aos dados apresentados. Limitada a um parágrafo final.

AGRADECIMENTOS (OPCIONAL) E FINANCIAMENTO

Menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem co-autores. Quanto ao financiamento, a informação deverá ser fornecido o nome da agência de fomento por extenso seguido do número de concessão.

REFERÊNCIAS

Mínimo 20/Máximo de 40 - Devem incluir apenas aquelas estritamente relevantes ao tema abordado.

As referências deverão ser numeradas em ordem alfabética conforme os seguintes exemplos:

1 autor - JÚNIOR CC. Trabalho, educação e promoção da saúde. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2014; 6(2): 646-648.

2 autores - QUADRA AA, AMÂNCIO AA. A formação de recursos humanos para a saúde. Ciência e Cultura, 1978; 30(12): 1422-1426.

3 ou mais autores - BONGERS F, et al. Structure and floristic composition of the lowland rain forest of Los Tuxtlas, Mexico. Vegetatio, 1988; 74:55-80.

NOTA: Não é preciso apresentar o endereço eletrônico “Disponível em” nem a data do acesso “Acesso em”.

Livros: (NOTA: tente usar apenas artigos científicos, usar livros em casos extraordinários)

CLEMENT S, SHELFORD VE. Bio-ecology: an introduction. 2nd ed. New York: J. Willey, 1966; 425p.

FORTES AB. Geografia física do Rio Grande do Sul. Porto Alegre: Globo, 1959; 393p.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. Faculdade de Educação. Laboratório de Ensino Superior. Planejamento e organização do ensino: um manual programado para treinamento de professor universitário. Porto Alegre: Globo; 2003; 400 p.

Teses e Dissertações

DILLENBURG LR. Estudo fitossociológico do estrato arbóreo da mata arenosa de restinga em Emboaba, RS. Dissertação (Mestrado em Botânica) – Instituto de Biociências. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1986; 400 p.

Páginas da Internet: (NOTA: usar páginas da internet apenas em casos extraordinários)

POLÍTICA. 1998. In: DICIONÁRIO da língua portuguesa. Lisboa: Priberam Informática. Disponível em: <http://www.dicionario.com.br/língua-portuguesa>. Acesso em: 8 mar. 1999.

ANEXO 2

