

● Roberto Queiroga Lautner¹,
Hiolanda Gomes Piler Dornelas²,
Jéssica Genoveva Boline
Passarelli Capaz Pinto da Silva²,
Giovanni Henrique Soares de
Araújo²,
Isadora Moura da Silva²

¹Núcleo de Fisiologia e Biofísica,
Departamento de Ciências Básicas da Vida,
Instituto de Ciências da Vida, Universidade
Federal de Juiz de Fora – Campus
avangado de Governador Valadares;
Governador Valadares, MG, Brasil.

²Departamento de Medicina, Universidade
Federal de Juiz de Fora – Campus
avangado de Governador Valadares, MG,
Brasil.

✉ **Roberto Lautner**
Avenida Dr. Raimundo Monteiro Rezende,
330, sala 301 – Centro
Governador Valadares – MG
CEP: 35010-177
📧 roberto.lautner@ufjf.edu.br

Submetido: 29/03/2019
Aceito: 15/08/2019

RESUMO

Introdução: O sistema renina-angiotensina (SRA) é a maior rede regulatória da pressão arterial, do balanço hidroeletrólítico e da homeostase do organismo. Desde que o papel do SRA na regulação da função cardiovascular foi descrito, os componentes do eixo endócrino do sistema, em especial a angiotensina II - na regulação e fisiologia cardiovascular e renal, têm sido foco de pesquisa. Os achados das últimas décadas, no entanto, mostraram que o sistema é muito mais complexo e intrincado do que se imaginava. **Objetivo:** Apresentar, através de uma revisão da literatura, alguns dos novos elementos que compõem o SRA e suas implicações fisiológicas, atualizando o leitor sobre o estado da arte. **Material de Métodos:** Revisão bibliográfica abordando as principais publicações, indexadas pelo PubMed, relacionadas aos novos peptídeos do SRA. **Resultados:** Dentre os novos componentes do SRA, encontram-se a angiotensina-(1-9), um nonapeptídeo que promove vasodilatação, ação anti-hipertrofica em cardiomiócitos e ação anti-hipertensiva. A Angiotensina-(1-7), por sua vez, apesar de se diferenciar da Ang II apenas pela ausência de um único aminoácido, é responsável por efeitos fisiológicos opostos aos observados com a Ang II. A Angiotensina A, outro peptídeo biologicamente ativo, é formado a partir da descarboxilação do aspartato, desempenhando efeitos semelhantes à Ang II. A Alamandina, também derivada de uma descarboxilação, é um heptapeptídeo vasodilatador, anti-hipertensivo e cardioprotetor. **Conclusão:** Os achados envolvendo as novas angiotensinas permitem o entendimento do sistema como uma extensa rede composta de vias e eixos alternativos, muitos dos quais, ainda sem esclarecimento científico. O enfoque em novas vias de formação de produtos com funções biológicas poderá ser útil para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e, descobertas no campo da fisiologia e fisiopatologia de uma série de condições.

Palavras-chave: Fenômenos Fisiológicos Cardiovasculares, Sistema Renina-angiotensina, Angiotensinas.

ABSTRACT

Introduction: The renin-angiotensin system (RAS) is the major regulatory system of arterial blood pressure, hydroelectrolytic balance, and body homeostasis. Since the role of the RAS in the cardiovascular function has been described, much of the research in this area has focused on the role of its endocrine axis components, mainly angiotensin II (Ang II), in the cardiovascular and renal physiology. Over the last decades, the findings have shown that the system is much more intricate than thought. **Objective:** To present, upon a literature review, some of the new elements about the RAS and its physiological implications, updating the reader about the state of the art. **Methods Material:** Bibliographic review addressing the main PubMed publications related of the novels angiotensin-peptides. **Results:** Among the novel RAS components, angiotensin-(1-9) is a nonapeptide that exerts antihypertrophy effects in cardiomyocytes, and vasodilatory and anti-hypertensive actions. Angiotensin-(1-7), which differs from Ang II due to the absence of only one aminoacid, is responsible for physiological effects opposite to those of Ang II. Angiotensin A, another biologically active peptide, is synthesized through aspartate decarboxylation, and exerts effects similar to those of Ang II. Alamandine, also formed through decarboxylation, is a heptapeptide showing vasodilatory, antihypertensive, and cardioprotective effects. **Conclusion:** The discovery of novel angiotensins sheds more light on the view that the RAS is an extensive regulatory system with pathways and alternative axis, much of which without scientific knowledge. Scientific efforts envisioning novel formation pathways of biologically active products may be useful for development of innovative therapeutic strategies and discoveries in the field of several physiological and pathological conditions.

Key-words: Cardiovascular Physiological Phenomena, Renin-angiotensin System, Angiotensin-peptides.

INTRODUÇÃO

O sistema renina-angiotensina (SRA) é a maior rede regulatória da pressão arterial, balanço hidroeletrólítico e da homeostase do organismo. Estudos envolvendo esse sistema colaboraram para um maior entendimento de uma série de doenças, tais como a fisiopatologia da hipertensão, insuficiência cardíaca, doença vascular e da insuficiência renal, possibilitando o desenvolvimento de uma gama de agentes farmacológicos e terapêuticos.

Em 1898, Tigerstedt e Bergman observaram que extratos salinos não-purificados do rim de coelhos continham uma substância pressora, que foi denominada renina.¹ Essa descoberta teve grande impacto, estimulando pesquisas acerca da fisiologia do controle da pressão arterial. Naquela época, sabia-se que tanto a hipertensão renal quanto a essencial eram reguladas por mecanismos complexos envolvendo fatores humorais, neurais, endócrinos e genéticos.²

Após quase 40 anos, em 1934, Goldblatt demonstrou que uma substância derivada dos rins induzia hipertensão em cachorros.³ Só em 1940, no entanto, percebeu-se que o mecanismo de controle da pressão dependia de um potente agente vasoconstritor formado a partir da ação catalítica da suposta substância de origem renal, denominada, por Goldblatt, de renina.²

Dá-se início, em 1939, a história da angiotensina. Sua descoberta pertence a dois grupos de pesquisa independentes, liderados por Braun-Menendez, na Argentina, e Irvine H. Page, nos Estados Unidos. Ambos estudavam a doença renal isquêmica e sua relação com o desenvolvimento da hipertensão arterial em cães. O grupo argentino identificou tal substância, um peptídeo vasoconstritor que, por desencadear aumento da pressão arterial, denominaram-no hipertensina. Os pesquisadores americanos, contemporâneos, identificaram a mesma substância, nomeando-a de angiotonina – em referência ao seu principal efeito, aumento do tônus vascular. O substrato plasmático foi denominado hipertensinogênio e fator ativador de renina, respectivamente pelos grupos.²

Por quase 20 anos, as duas nomeações para a substância vasopressora foram utilizadas. No ano de 1957, durante uma conferência em Michigan, Braun-Menendez e Page acordaram em usar um nome derivado da aglutinação dos dois anteriores: angiotensina. O substrato da renina foi alcunhado, então, como angiotensinogênio.²

Na década de 1950, reconheceram-se duas formas da angiotensina: um decapeptídeo (angiotensina I) e um octapeptídeo (angiotensina II), este último, produto da clivagem enzimática da angiotensina I (Ang I) por outra enzima, supostamente capaz de catalisar esta conversão.¹⁻³ De fato, em 1956, Skeggs et al descobriram a Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) e descreveram a sequência de aminoácidos da angiotensina II (Ang II).² Sua síntese permitiu o uso no tratamento do choque

séptico e de outros tipos de hipotensão arterial refratária às catecolaminas.²

Ao mesmo tempo em que converte a Ang I, a ECA inativa peptídeos vasodilatadores, como a bradicinina, potencializando a resposta vasopressora.⁴ No ano de 1965, no Brasil, os doutores Ferreira e Rocha e Silva descreveram um fator derivado do veneno de jaracaca (*Bothrops jararaca*) que causava a queda da pressão arterial. Tal fator, chamado “potencializador de bradicinina”, foi apontado como possível inibidor da ECA.² Uma década mais tarde era produzido o captopril, o primeiro fármaco oral inibidor da ECA, usado até hoje no tratamento e controle da hipertensão arterial. Estava definida assim a base do sistema renina-angiotensina.

No início dos anos 1990, foi descrito que a Ang II atuava em receptores acoplados à proteína G de dois subtipos,³ o receptor de angiotensina do subtipo 1 (AT₁) e o receptor de angiotensina do subtipo 2 (AT₂), sendo o AT₁ responsável pelo efeito de vasoconstrição, hipertensão, redução de fluxo renal, retenção de sódio, aumento da atividade noradrenérgica periférica e síntese e liberação de aldosterona.²⁻³ No receptor AT₂ provoca pequeno efeito vasodilatador, inibição da proliferação e modulação de matriz extracelular.² Tal descoberta possibilitou o desenvolvimento de fármacos antagonistas para o tratamento da hipertensão, como a losartana - um bloqueador de AT₁.

Desta forma, tem-se a cascata clássica do SRA: as células do aparelho justaglomerular liberam renina para o sangue, onde ocorre a conversão de angiotensinogênio em angiotensina I (pela clivagem amino-terminal da ligação entre o 10º e 11º resíduos de aminoácidos – leucina e valina); em seguida, a Ang I é hidrolisada pela ECA plasmática e endotelial, a partir da retirada de dois aminoácidos (histidina e leucina) para formação da Ang II; por fim, a Ang II interage com receptores da angiotensina, sobretudo o AT₁, para a manutenção das funções cardiovasculares, renais e da pressão arterial.¹⁻³

Desde que o papel do SRA na regulação da função cardiovascular foi descrito, os componentes e a fisiologia do eixo endócrino do sistema na regulação cardiovascular e renal tem sido o foco de pesquisas. Como consequência, a produção de angiotensina II é considerada o produto final ativo de maior importância no SRA. No entanto, os achados das últimas décadas - com a descoberta de novos peptídeos, receptores e rotas de sinalização intracelular - não apenas mudaram a forma de pensar o sistema, como mostraram que ele é muito mais abstruso do que se imaginava.

Desta forma, surge um conceito ampliado do SRA, como uma rede atuando tanto de forma sistêmica quanto local.² A seguir, serão apresentados sob a forma de revisão de literatura, alguns dos mais recentes componentes no sistema renina-angiotensina, possibilitando o seu entendimento como uma extensa rede, composta de vias e eixos alternativos com grande potencial para descobertas no campo da fisiologia, fisiopatologia e para

futuras intervenções terapêuticas.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a elaboração da revisão foram utilizados principalmente artigos originais indexados pelo PubMed que abordaram, nas últimas décadas, os novos achados sobre o SRA. Os descritores utilizados para a busca foram: Angiotensina-(1-7); Alamandina; Angiotensina A e Angiotensina-(1-9).

RESULTADOS

Snyder e Wintroub, em 1985, descreveram a Angiotensina-(1-9) (Ang-1-9) como Angiotensina I Desleu, com a seguinte sequência de aminoácidos: Asp-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Phe-His, peptídeo supostamente formado via carboxipeptidases nas plaquetas.⁶ Alguns anos mais tarde o mesmo peptídeo foi detectado através da técnica de radioimunoensaio no plasma de ratos, sugerindo portanto, possível ação fisiológica.⁷ O nonapeptídeo Ang-(1-9) é formado através da conversão da Ang I pela ação de peptidases: carboxipeptidase A (CxA), catépsina A (CpA) e ECA2.⁸ Segundo alguns estudos, a Ang-(1-9) atua via receptores AT₂ e promove, no sistema cardiovascular, vasodilatação, ação anti-hipertrofica em cardiomiócitos e ação anti-hipertensiva.⁸⁻¹³ Além disso, acredita-se que a Ang-(1-9) reduza os níveis de Ang II, porque compete com a Ang I no sítio catalítico da ECA, aumentando os níveis da Ang-(1-7) e estimulando a liberação de bradicinina nas células endoteliais.¹⁴

Apesar de alguns autores sugerirem o receptor AT₂ como principal sítio de ligação da Ang-(1-9), a literatura ainda é inconclusiva. De maneira interessante, os efeitos fisiológicos da Ang-(1-9) não são bloqueados em camundongos com deleção genética do receptor AT₂. Em adição, nestes mesmos animais, a droga PD123319 foi capaz de bloquear as ações da Ang-(1-9), alvitando, assim, um possível receptor, não AT₂, sensível ao PD123319.¹⁵⁻¹⁶

Segundo Fattah et al, o aumento de Ang-(1-9), por meio da terapia gênica translacional, consiste em uma promissora alternativa após infarto no miocárdio.¹⁷ Neste estudo, notou-se restauração da função cardíaca pela preservação do débito sistólico. Novos estudos são importantes, a fim de corroborar que a entrega do gene da Ang-(1-9) preserva a função sistólica e previne a insuficiência cardíaca.¹⁷

A descoberta de um novo peptídeo do SRA aconteceu ainda na década de 1980. Santos et al,¹⁸ em experimentos com homogenato cerebral de cães, identificaram a presença de um heptapeptídeo, a Angiotensina-(1-7) (Ang-(1-7)). Apesar de considerado na época um peptídeo

inativo do SRA, a consistência e magnitude da produção de Ang-(1-7) e sua independência de formação da via tradicional da ECA, observada em diversos estudos, suscitou a possibilidade de que a Ang-(1-7) poderia exercer efeitos centrais e periféricos seletivos.¹⁹⁻²²

A Ang-(1-7) é considerada um peptídeo biologicamente ativo que se diferencia bioquimicamente da Ang II pela ausência de um único aminoácido, a fenilalanina. A singela modificação confere a este heptapeptídeo mecanismos de ação e efeitos fisiológicos que, na maioria das vezes, diferem-se aos observados com a Ang II.²³⁻²⁴

A formação da Ang-(1-7) pode acontecer pela ação de um conjunto diversificado de enzimas: prolilcarboxipeptidase (PCP), a partir da hidrólise direta da Ang II; prolilendopetidase (PEP) e endopeptidase neutra (NEP), que convertem a Ang I em Ang-(1-9) e, finalmente, pela ação da ECA2, enzima descoberta por Skegge et al, capaz de converter a Ang-(1-9) em Ang-(1-7).²⁵⁻²⁶

As ações fisiológicas da Ang-(1-7) ficaram melhor evidenciadas após a descoberta do seu sítio específico de ligação, o receptor MAS.²⁷ A localização deste receptor é variada: no cérebro é encontrado nos neurônios, micróglia e no endotélio vascular;²⁸ foi identificado no corpo cavernoso do pênis e testículos; no tecido cardíaco e células endoteliais sistêmicas;²⁷⁻²⁸ além de adipócitos e nos fibroblastos que constituem o tecido conjuntivo.^{29,27} O receptor MAS é classificado como um receptor do tipo GPRC (G-Protein-Coupled-Receptor). Quando estimulado, ativa vias de sinalização intracelulares distintas – destacando-se a via PI3K / AKT / eNOS, que culmina com a produção de óxido nítrico (NO) e GMPc.^{27,30-31} Além disso, ocorre desfosforilação do fator de transcrição FOXO1, o qual acredita-se estar envolvido nas ações antitumorais da Ang-(1-7). Verifica-se também, acréscimo da atividade da fosfolipase A2 (PLA2), aumento da liberação de ácido araquidônico (AA), síntese de prostaglandina E2 (PGE2) e prostaciclina (PGI2), que ativam a PKA e gera AMPc. Postula-se ainda que haja redução de substâncias pró-inflamatórias devido ação da Ang-(1-7).^{27,31,32}

As respostas fisiológicas a essa vias ativadas por Ang-(1-7) incluem: vasodilatação em leitos vasculares aórticos e coronários, arteríolas aferentes renais, artérias mesentéricas, dentre outros vasos sistêmicos; estimulação da excreção renal de sódio;^{27,33} proteção contra hipertrofia e remodelação cardíaca, redução da área infartada e de isquemia; inibição da proliferação de vasos e efeitos anti-trombogênicos devido ação do NO e da prostaciclina.³²⁻³⁴ No SNC ocorre diminuição da sensibilidade barorreflexa e atividade simpática; nos pulmões promove melhor oxigenação e redução da fibrose pulmonar; outro efeito fisiológico observado é a melhora da sinalização da insulina, prevenindo danos na macro e microcirculação comuns no diabetes.^{27,35}

Por se tratar de um peptídeo com efeito vasodilatador, um possível uso terapêutico da Ang-(1-7) discutido na literatura, é na terapêutica após infarto agudo do

miocárdio para prevenção do fluxo sanguíneo coronário e preservação da função endotelial. Ademais, o tratamento do câncer é outro foco terapêutico, visto que a Ang-(1-7) tem a propriedade de inibir a proliferação de linhagens de células tumorais.³⁶

Outro peptídeo do SRAA é a Angiotensina A (Ang A). Descoberto por um grupo de pesquisadores liderado por Joachim Jankowski, o peptídeo foi detectado em plasma humano em 2007.³⁷ A síntese dessa Angiotensina acontece a partir da Angiotensina II, através da descaboxilação do aspartato, por enzimas supostamente presentes em leucócitos, mas ainda desconhecidas. A Ang A é um octapeptídeo com a seguinte sequência de aminoácidos: Ala-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Phe.³⁸ Assim como a Angiotensina II, as ações fisiológicas da Angiotensina A acontecem por meio da interação com os receptores AT₁ e AT₂ e, de maneira interessante, sua concentração plasmática é inferior à 20% quando comparada a Ang II.³⁸⁻³⁹ As respostas fisiológicas da Angiotensina A são semelhantes à da Angiotensina II, causando vasoconstrição, aumento da sede, estimulação do remodelamento cardíaco e elevação dos níveis de cálcio sérico.^{38,40} A Angiotensina A parece apresentar maior afinidade pelo receptor AT₂, porém, mesmo com o bloqueio dos receptores AT₁, o peptídeo não apresenta efeitos vasodilatadores - sugerindo, ainda que paradoxalmente, uma ação agonista parcial em receptores AT₁ e possivelmente antagonista em receptores AT₂.³⁷

Apesar dos efeitos da Ang A serem via receptores AT₁ e, assemelhem-se com os da Ang II, o achado mais importante desde a sua descoberta foi a possibilidade das outras angiotensinas também sofrerem descarboxilação do aspartato, sugerindo, portanto, um novo eixo no sistema.

O mais recente peptídeo que integra o SRAA é a Alamandina. Identificado em plasma humano por pesquisadores brasileiros, o peptídeo com sete aminoácidos (Ala-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro), é biologicamente ativo. A estrutura bioquímica tridimensional da Alamandina é semelhante à Ang-(1-7), o prefixo Ala, que faz referência a Alanina - também encontrada na Ang A - está presente na extremidade amino-terminal, sendo o único aminoácido que a difere da Ang-(1-7).^{15,41} Lautner et al demonstraram, *in vitro*, a formação da Alamandina a partir da ação da ECA2. No estudo foi possível detectar através da espectrofotometria de massa, a presença da Alamandina após a incubação da Angiotensina A com a Enzima Conversora da Angiotensina, tipo 2, Recombinante Humana (hECA2).¹⁵ De maneira interessante e diferente do observado com a Angiotensina A - que interage com os mesmos receptores da Angiotensina II, a Alamandina não exerce seus efeitos fisiológicos através da ligação com o receptor da Ang-(1-7), o MAS. Trabalhos publicados recentemente evidenciaram a Alamandina como o ligante endógeno do receptor acoplado à proteína G relacionado ao Mas - tipo D (MrgD).^{15,38,41} Os efeitos fisiológicos do peptídeo portanto, estão atrelados à interação com o

receptor MrgD, destacando-se a vasodilatação, efeito anti-hipertensivos, cardioprotetor e antifibrótico.^{8,15} Parte das ações observadas estão relacionadas a produção de óxido nítrico e supressão da síntese de superóxido.³⁸

Estudo recente demonstrou importante efeito da Alamandina na atenuação do mecanismo fisiopatológico da aterosclerose. O peptídeo potencializou a redução da degranulação de neutrófilos *in vitro*, além de neutrófilos na circulação sistêmica e na raiz da aorta em humanos. O mesmo estudo identificou o efeito protetor do peptídeo contra inflamação aguda e crônica de camundongos por meio do receptor MrgD.⁴³

A influência da Alamandina com a concentração sérica de homocisteína plasmática (Hcy) - que é um fator de risco para desenvolvimento doença cardiovascular grave - causou, via receptor MrgD - efeito vasodilatador, além de incrementar o efeito vasorelaxante mediado pela acetilcolina (ACh). O peptídeo ativa a via de sinalização da Proteína Kinase A (PKA), melhorando a função endotelial, diminuindo o risco cardiovascular.⁴⁴

Trabalhos recentes têm consubstanciado os efeitos cardiovasculares da Alamandina, corroborando com os primeiros achados publicados em sua descoberta. Liu et al,⁴⁵ demonstraram que a administração subcutânea do peptídeo atenuou a hipertensão arterial, aliviou a hipertrofia cardíaca e melhorou a função do ventrículo esquerdo em ratos espontaneamente hipertensos (SHR). Interessantemente, os efeitos cardioprotetores da Alamandina, via MrgD, parecem estar relacionados, mais uma vez, ao aumento na formação de NO, contrabalanceando a ação cardio-hipertrofica e muitas vezes deletéria da Ang II.^{41,45}

DISCUSSÃO

É inegável que a descoberta, em 1939, da angiotensina marcou a história do SRA. Na forma de um decapeptídeo, a angiotensina I (Asp-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu) é convertida pela ECA em um octapeptídeo, a angiotensina II, através da remoção da histidina e da leucina. Desta maneira, a Ang II atua principalmente em receptores AT₁ onde desencadeia efeitos vasoconstritores e hipertensores.

Como visto, a Angiotensina-(1-9) é um nonapeptídeo formado a partir da conversão da angiotensina I com a retirada da leucina. Percebe-se que essa singela modificação já é responsável por efeitos vasodilatadores e anti-hipertensivo, ao contrário da Ang II, o que ocorre por intermédio do receptor AT₂.

Por sua vez, a Angiotensina-(1-7) é um heptapeptídeo cuja diferença em relação à Ang II é apenas a ausência do aminoácido fenilalanina. Sua formação independe da via clássica do SRA, podendo ser derivada da conversão da Ang II por prolilcarboxipeptidase ou da Ang-(1-9) pela ECA2. Essa conformação confere ao peptídeo, ao se ligar ao receptor MAS, resposta de vasodilatação, aumento

de excreção renal de sódio, proteção contra hipertrofia, remodelamento cardíaco e efeitos trombogênicos, entre outros.

Já a Angiotensina A é um octapeptídeo sintetizado a partir da Ang II por enzima ainda desconhecida, através da descarboxilação do aspartato. A Angiotensina A também interage com AT₁, desempenhando efeitos semelhantes à Ang II – vasoconstrição, remodelamento cardíaco e elevação sérica de cálcio – embora em menor intensidade. Além disso, tem supostamente um efeito antagonista em AT₂, pelo qual tem maior afinidade.

Nota-se que essa mudança de estrutura bioquímica – desta vez derivada não de uma depleção de aminoácidos, mas de uma reação química – possibilita a compreensão de um campo mais profundo do SRA em que outros peptídeos com funções fisiológicas possam ser formados a partir da reação de descarboxilação.

Esse foi o caso da Alamandina, heptapeptídeo de sequência Ala-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro, que pode ser fruto

da ação da ECA2 sobre a Ang A ou, como se especula, da ação de descarboxilases ainda não identificadas sobre a Ang-(1-7). A Alamandina, por sua vez, atua através de receptores MrgD, possibilitando ações como vasodilatação, efeitos anti-hipertensivos e cardioprotetores. A tabela 1, a seguir, esquematiza as estruturas bioquímicas das angiotensinas descritas, enquanto a tabela 2 as relaciona às funções fisiológicas desempenhadas.

Os quatro peptídeos apresentados demonstram apenas alguns dos componentes recentemente descobertos do SRA. Como percebido, derivam de remoções de aminoácidos e reações de descarboxilação, determinando assim novas estruturas que desempenham efeitos fisiológicos no sistema cardiovascular semelhantes ou contrapostos à Ang II, originada da via clássica do sistema. A figura 1 a seguir sumariza as principais rotas de síntese e receptores das angiotensinas discutidas na revisão.

Tabela 1: Estrutura bioquímica e receptores das angiotensinas

Angiotensina	Estrutura bioquímica	Enzima conversora	Receptor
Angiotensina II	Asp ¹ -Arg ² -Val ³ -Tir ⁴ -Ile ⁵ -His ⁶ -Pro ⁷ -Phe ⁸	ECA	AT ₁ /AT ₂
Angiotensina-(1-9)	Asp ¹ -Arg ² -Val ³ -Tir ⁴ -Ile ⁵ -His ⁶ -Pro ⁷ -Phe ⁸ -His ⁹	CxA/CpA/ ECA2	AT ₂
Angiotensina-(1-7)	Asp ¹ -Arg ² -Val ³ -Tir ⁴ -Ile ⁵ -His ⁶ -Pro ⁷	PCP/PEP/NEP/ ECA2	MAS
Angiotensina A	Ala ¹ -Arg ² -Val ³ -Tir ⁴ -Ile ⁵ -His ⁶ -Pro ⁷ -Phe ⁸	Desconhecida	AT ₁ /AT ₂
Alamandina	Ala ¹ -Arg ² -Val ³ -Tir ⁴ -Ile ⁵ -His ⁶ -Pro ⁷	ECA2/ descarboxilases da Ang-(1-7)*	MrgD

* Especula-se a ação de descarboxilases sobre a Angiotensina-(1-7) para formação da Alamandina.

Tabela 2: Efeitos fisiológicos das angiotensinas

Angiotensina	Efeito fisiológico
Angiotensina II	Vasoconstrição; hipertensão; redução de fluxo renal; retenção de sódio; aumento da atividade noradrenérgica periférica; síntese e liberação de aldosterona./ Em AT2 pequeno efeito vasodilatador; inibição de proliferação e modulação de matriz extracelular.
Angiotensina-(1-9)	Vasodilatação; ação anti-hipertensiva em cardiomiócitos; ação anti-hipertensiva.
Angiotensina-(1-7)	Vasodilatação sistêmica; aumento da excreção renal de sódio; proteção contra hipertrofia e remodelação cardíaca; redução da área infartada e de isquemia; inibição da proliferação de vasos e efeitos anti-trombogênicos; diminuição da sensibilidade barorreflexa e atividade simpática; redução da fibrose pulmonar; melhora da sinalização da insulina; ações antitumorais.
Angiotensina A	Vasoconstrição; aumento da sede; estimulação do remodelamento cardíaco; elevação dos níveis de cálcio sérico.
Alamandina	Vasodilatação; efeito anti-hipertensivo, cardioprotetor e antifibrótico.

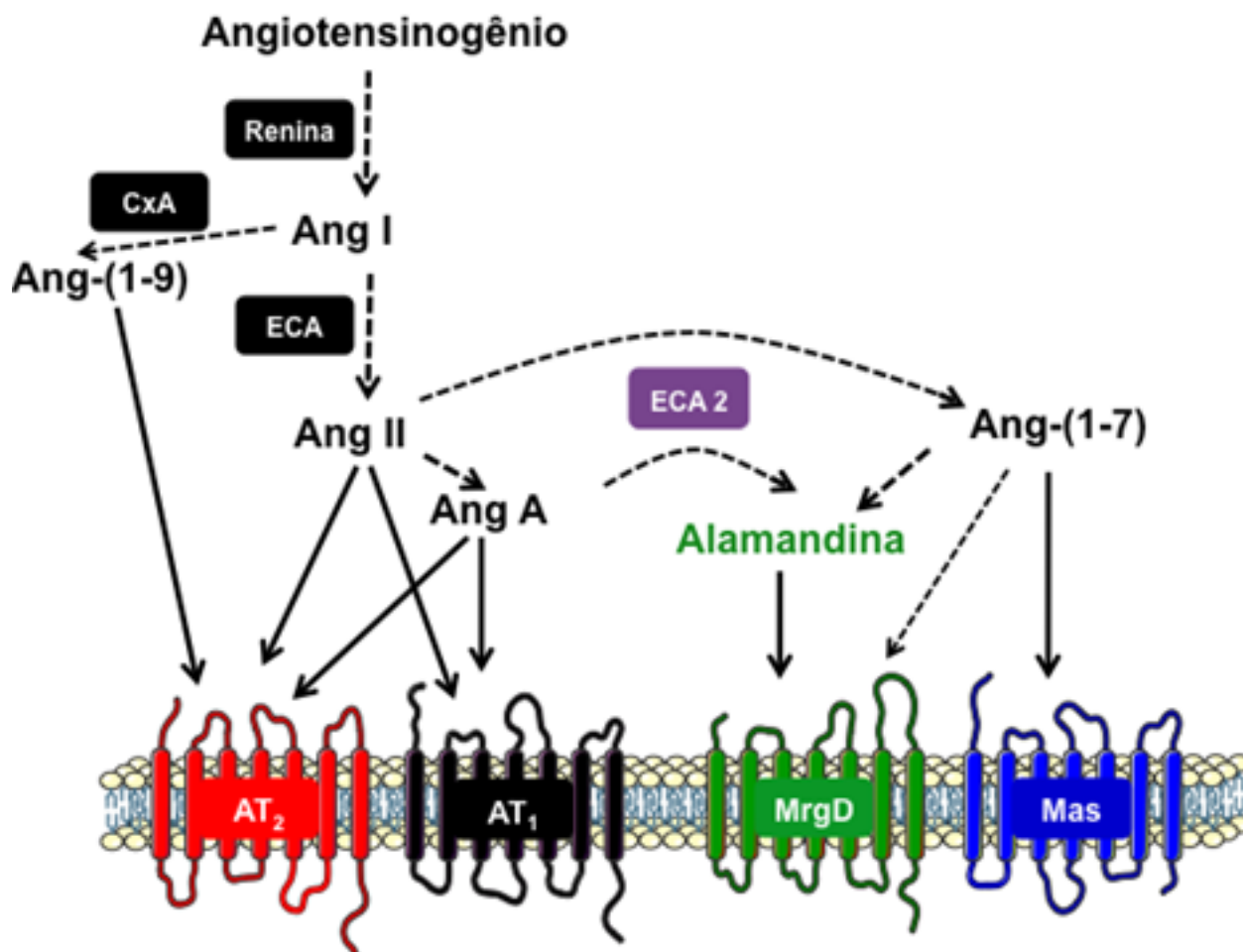


Figura 1: Principais rotas de síntese e receptores de alguns peptídeos angiotensinérgicos (Adaptado de Lautner et al).⁴¹

Além dos peptídeos apresentados, já se conhece a angiotensina III (Ang III), obtida da retirada do aminoácido aspartato da Ang II pela ação da aminopeptidase A (Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷-Phe⁸) e a angiotensina IV (Ang IV ou Ang (3-8), originada da ação da aminopeptidase N sob a Ang III, com retirada da arginina, gerando a sequência (Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷-Phe⁸).⁴⁷

Segundo essa lógica, é de se esperar a possibilidade de formação de fragmentos menores da angiotensina II através do processo de clivagem enzimática, o que já fora reconhecido há anos com a obtenção da Ang-(5-8) (Ile⁵-His⁶-Pro⁷-Phe⁸), Ang-(4-8) (Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷-Phe⁸), Ang-(2-7) (Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷), Ang-(3-7) (Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷), Ang-(1-5) (Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵), Ang-(1-4) (Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴) e Ang-(3-4) (Val³-Tyr⁴).⁴⁷

Estudo realizado em 2017 por Moraes et al demonstrou⁴⁶, em testes realizados em leitos coronários de ratos, que os fragmentos Ang (1-4), Ang (1-3) e Ang (1-2) reduziram significativamente a pressão de perfusão coronária, sinalizando o efeito vasodilatador dos peptídeos. Por sua vez, a Ang (1-2) obteve maior intensidade vasodilatadora, sendo mediada por liberação de NO e ação no receptor MAS; entretanto, teve seu

efeito bloqueado na presença de um inibidor da ECA, evidenciando a necessidade de maiores pesquisas em relação a seus mecanismos de ação. Deste modo, é provável que, ao se aplicar a mesma fundamentação demonstrada para as "novas angiotensinas", é possível que sejam formados vários peptídeos menores através de enzimas e mecanismos ainda desconhecidos, com possíveis efeitos biológicos.

Assim, reafirma-se o conceito do SRA como uma complexa e extensa rede composta por rotas alternativas e vias paralelas ao eixo clássico da angiotensina II, com funções fisiológicas importantes. Esse novo paradigma sugere que o controle renal e cardiovascular da pressão arterial, bem como o desenvolvimento de patologias ligadas à regulação pelo sistema, possam estar relacionados à interação de inúmeros fatores, dos quais muitos são ainda desconhecidos ou pouco esclarecidos.

Além disso, com a descoberta da expressão de receptores para angiotensinas em diferentes tecidos e células, tais como neurônios, adipócitos, fibroblastos, células testiculares e células tumorais, abre-se um leque de ações não cardiovasculares. Efeitos no sistema nervoso central na regulação da ingestão de água e sódio e ações a nível intracelular, com ações sob o crescimento,

diferenciação e o desenvolvimento normal de órgãos, são algumas dessas possíveis influências.

Da mesma forma, as novas descobertas oportunizam novos alvos terapêuticos para patologias conhecidas com o desenvolvimento de outras perspectivas para além das drogas já usadas atualmente – como os inibidores da ECA (captopril, enalapril e etc.), os antagonistas do receptor AT_1 (losartana, valsartana, etc.) e o alisquireno, inibidor direto da renina.

O eixo ECA2/Ang-(1-7)/receptor Mas desempenha, dentro desse contexto, ações opostas à via clássica ECA/Ang II/receptor AT_1 , exibindo efeitos dilatatórios, natriuréticos, anti-fibróticos, anti-proliferativos, anti-apoptóticos e anti-inflamatórios⁴⁷. Assim, os conhecimentos atuais suportam a possibilidade de que drogas que mimetizem ou potenciem a função do eixo possam ser benéficas para o tratamento de doenças crônicas que envolvem inflamação, fibrose e componentes proliferativos.⁴⁸

Os agonistas do receptor Mas são drogas promissoras para esse fim. Estudos mostraram os efeitos biológicos e potenciais usos terapêuticos com a administração de três agonistas do Mas: o peptídeo Ang-(1-7), a combinação da Ang-(1-7) com hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPbCD/Ang (1-7)) e o análogo não-peptídico a Ang (1-7), o AVE0991.⁴⁹

Evidências mostraram que a Ang-(1-7) influencia diretamente nas respostas inflamatórias do organismo ao modular negativamente a migração de leucócitos, a expressão e liberação de citocinas e as vias envolvidas com a fibrogênese. A administração de Ang-(1-7) e AVE0991 provocou efeitos em diversos órgãos:⁴⁹ em rins reperfundidos após isquemia, reduziram o influxo de neutrófilos e de mediadores inflamatórios como IL-6, TNF-a e ET-1; em modelos de isquemia cerebral, diminuiu o estresse oxidativo e níveis de citocinas pró-inflamatórias; em modelos de artrite induzida, provocou queda da migração e adesão de leucócitos no endotélio microvascular, no influxo de neutrófilos e nos mediadores TNF-a, IL-1b e CXCL1, além de reduzir a intensidade da sensibilidade à dor; em modelos de fibrose e remodelamento cardíaco, preveniu a fibrose cardíaca induzida por Ang II, limitou a hipertrofia dos cardiomiócitos e a fibrose intersticial; em rins diabéticos tipo II, reduziu a expansão mesangial, TGF-b, fibronectina, atividade de RNAm e NOX, além de reduzir fibrose renal e estresse oxidativo.

A administração do agonista não peptídico AVE 0991, por sua vez, resultou em efeitos protetores em rins experimentais submetidos à injúria renal aguda, como melhora de função renal, redução de lesão tecidual, prevenção da infiltração de leucócitos e redução da perda urinária de proteínas.⁴⁹ O AVE0991, em outros estudos, exibiu propriedades anti-inflamatórias com a inibição da diferenciação de monócitos em macrófagos e de seu recrutamento em estágios iniciais da formação da aterosclerose.⁴⁸ Tal demonstração pode estender o

potencial uso da droga para uma série de condições em que macrófagos desempenham papel fisiopatológico, tais como remodelamento pulmonar, hipertrofia de ventrículo direito, acidente vascular encefálico e cirrose hepática. Isso também sugere que o AVE0991 possa ser usado como alternativa válida a imunossuppressores típicos no tratamento de doença vascular, à medida em que age simultaneamente na vasculatura e em células imunes e inflamatórias.⁴⁸

Como a Ang-(1-7) tem curta meia vida plasmática e rápida degradação no trato gastrointestinal ao ser administrada por via oral, a estratégia de combinação com hidroxipropil- β -ciclodextrina é capaz de prevenir a degradação enzimática. Estudo recente descreveu os benefícios da formulação oral de HPbCD-Ang-(1-7) em voluntários submetidos a dano muscular. Foi o primeiro estudo a testar os efeitos de uma formulação oral de Ang-(1-7) em seres humanos, abrindo novas possibilidades para estudos pré-clínicos das ações e efeitos terapêuticos da Ang (1-7).⁴⁷

Alguns ensaios experimentais em ratos submetidos a infarto do miocárdio demonstraram que a administração oral crônica de HPbCD/Ang-(1-7) reduziu a pressão arterial e a expressão de TGF-B e colágeno tipo I, marcadores de cicatriz fibrosa.^{47,49} Além disso, induziu efeitos anti-inflamatórios em modelos de aterosclerose e melhorou a sensibilidade à insulina em modelos de diabetes tipo 2. Em ratos saudáveis, a administração diária de HPbCD/Ang-(1-7) por uma semana atenuou a dor e biomarcadores de dano muscular, além de melhorar a performance em exercício físico.⁴⁷

A exploração do eixo ECA2/Ang-(1-7)/receptor Mas ainda tem potencial terapêutico para tratamento de doenças pulmonares, em especial doenças inflamatórias e fibrosantes como a asma. A infusão de Ang-(1-7) levou à redução de fluido inflamatório broncoalveolar, com redução da contagem de células inflamatórias e níveis de IL-4, IL-5, IL-13, TNF-a, juntamente com redução de espessamento da parede alveolar e de deposição de colágeno.⁵⁰

Quanto à terapêutica oncológica, pesquisas apontam propriedades anti-tumorais relacionadas ao eixo ECA2/Ang-(1-7)/receptor Mas, tais como anti-proliferação e supressão da invasão e migração de células neoplásicas. Embora ainda controverso o papel do eixo na fisiopatologia do câncer, alguns trabalhos indicam a ação da Ang-(1-7) como reguladora da migração e invasão de células carcinomatosas e do receptor Mas na regulação do câncer de cólon e como inibidor do câncer de mama.⁵¹

É válido ressaltar que os outros peptídeos do sistema também são alvos farmacológicos com potencial terapêutico. A Alamandina, por exemplo, foi destacada na atenuação da fisiopatologia da aterosclerose e com propriedades protetoras contra inflamação aguda e crônica. Sua administração subcutânea também atenuou a hipertensão arterial, aliviando a hipertrofia cardíaca e melhorando a função do ventrículo esquerdo em

ratos espontaneamente hipertensos, podendo fazer-se futuramente, alternativa farmacológica no controle da pressão arterial.

A estimulação do eixo ECA2/Ang-(1-7)/receptor Mas – que notoriamente contrapõe-se ao eixo clássico ECA/Ang II/receptor AT₁ – apresenta incontáveis propriedades benéficas com enorme potencial para proteção e manejo de quadros clínicos de importância médica. No entanto, os ensaios clínicos ainda são insipientes e necessitam de comprovação para demonstrar se tais possibilidades tornar-se-ão, de fato, terapêuticas.

CONCLUSÃO

Diante dos achados, é perceptível que o sistema renina-angiotensina envolve eixos pouco esclarecidos e mecanismos ainda ocultos à luz do conhecimento atual. A descarboxilação do aspartato – aminoácido comum a alguns peptídeos do sistema – abre a perspectiva para inclusão de um eixo formado por “Alatensinas”, duas das quais, Ang A e Alamandina, já foram identificadas em plasma humano. Por fim, apesar dos estudos, ainda são necessários esclarecimentos sobre novas vias enzimáticas, e possivelmente outros peptídeos biologicamente ativos. Futuras descobertas certamente contribuirão para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e melhor compreensão deste fascinante e complexo sistema.

AGRADECIMENTOS

Aos professores Rodolfo Lautner Junior, Renato Nery Soriano e Marcilane Lautner pela contribuição técnica.

REFERÊNCIAS

1. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. As bases farmacológicas da terapêutica. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2005.
2. Skrbic R, Igc R. Seven decades of angiotensin (1939–2009). *Peptides*. 2009; 30(10):1945-50. doi: 10.1016/j.peptides.2009.07.003.
3. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res*. 2017; 125(Pt A):21-38.
4. Danilczk U, Eriksson U, Oudit GY, Penninger JM. Physiological roles of angiotensin-converting enzyme 2. *Cell. Mol. Life Sci*. 2004; 61(21):2714-9.
5. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirosos M, Coffman TM. Classical Renin-Angiotensin System in Kidney Physiology. *Compr*

Physiol. 2014; 4(3):1201-28.

6. Snyder RA, Watt KW, Wintroub BU. A human platelet angiotensin I-processing system. Identification of components and inhibition of angiotensin-converting enzyme by product. *J. Biol. Chem*. 1985; 260(13):7857-60.
7. Johnson H, Kourtis S, Waters J, Drummer OH. Radioimmunoassay for immunoreactive [des-Leu10]-angiotensin I. *Peptides*. 1989; 10(3):489-92.
8. Ocaranza MP, Michea L, Chiong M, Lagos CF, Lavandero S, Jalil JE. Recent insights and therapeutic perspectives of angiotensin-(1-9) in the cardiovascular system. *Clin. Sci. Lond. Engl*. 2014a; 127(9):549-57.
9. Flores-Muñoz M, Smith NJ, Haggerty C, Milligan G, Nicklin SA. Angiotensin1-9 antagonises pro-hypertrophic signalling in cardiomyocytes via the angiotensin type 2 receptor. *J. Physiol*. 2011; 589(Pt. 4):939-51.
10. Flores-Munoz M, Work LM, Douglas K, Denby L, Dominiczak AF, Graham D, et al. Angiotensin-(1-9) attenuates cardiac fibrosis in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat via the angiotensin type 2 receptor. *Hypertension*. 2012; 59(2):300-7.
11. Flores-Muñoz M, Godinho BMDC, Almalik A, Nicklin SA. Adenoviral delivery of angiotensin-(1-7) or angiotensin-(1-9) inhibits cardiomyocyte hypertrophy via the mas or angiotensin type 2 receptor. *PLoS One*. 2012; 7(9):1-6.
12. Ocaranza MP, Jalil JE. Protective Role of the ACE2/Ang-(1-9) Axis in Cardiovascular Remodeling. *Int J Hypertens*. 2012; 2012:1-12.
13. Ocaranza MP, Moya J, Barrientos V, Alzamora R, Hevia D, Morales C, et al. Angiotensin-(1-9) reverses experimental hypertension and cardiovascular damage by inhibition of the angiotensin converting enzyme/Ang II axis. *J Hypertens*. 2014b; 32(4):771-83.
14. Jackman HL, Massad MG, Sekosan M, Tan F, Brovkovych V, Marcic BM, et al. Angiotensina 1-9 e 1-7 lançamento no coração humano: o papel da catepsina A. *Hipertensão*. 2002; 39:976-81.
15. Lautner RQ, Villela DC, Fraga-Silva RA, Silva N, Verano-Braga T, Costa-Fraga F, et al. Discovery and characterization of alamandine: a novel component of the renin-angiotensin system. *Circ Res*. 2013; 112(8):1104-11.
16. Resende GSS. Avaliação dos efeitos cardiovasculares da Angiotensina-(1-9) [Dissertação]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2018.
17. Fattah C, Nather K, McCarroll CS, Hortigon-Vinagre MP, Zamora V, Flores-Munoz M, et al. Gene Therapy With Angiotensin-(1-9) Preserves Left Ventricular Systolic Function After Myocardial

- Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(24):2652-66.
18. Santos R, Brosnihan K, Chappell M, Pesquero J, Chernicky C, Greene L, et al. Converting enzyme activity and angiotensin metabolism in the dog brainstem. *Hypertension* 1988; 11(2 Pt 2):I153.
19. Santos R, Brum J, Brosnihan K, Ferrario C. The renin-angiotensin system during acute myocardial ischemia in dogs. *Hypertension* 1990; 15(2 Suppl):I121.
20. Kohara K, Brosnihan KB, Chappell MC, Khosla MC, Ferrario CM. Angiotensin-(1-7). A member of circulating angiotensin peptides. *Hypertension* 1991; 17(2):131-8.
21. Welches WR, Santos R, Chappell MC, Brosnihan KB, Greene LJ, Ferrario CM. Evidence that prolyl endopeptidase participates in the processing of brain angiotensin. *J hypertens.* 1991; 9(7):631-8.
22. Santos R, Brosnihan K, Jacobsen D, DiCorleto P, Ferrario C. Production of angiotensin-(1-7) by human vascular endothelium. *Hypertension.* 1992; 19(2 Suppl):II56.
23. Smith AI, Turner AJ. What's new in the renin-angiotensin system? *Cell Mol Life Sci.* 2004; 61(21):2675-6. doi:10.1007/s00018-004-4319-1.
24. Ferrario CM, Varagic J. The ANG-(1-7) /ACE2/mas axis in the regulation of nephron function. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010; 298(6):F1297-305. doi: 10.1152/ajprenal.00110.2010
25. Andrade AC. Efeito potencializador da Angiotensina (1-7) sobre o aumento da tensão sistólica induzida pelo isoproterenol em corações isolados de ratos [Dissertação]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2011.
26. Zhuo JL, Li XC. New insights and perspectives on intrarenal renin-angiotensin system: focus on intracrine/intracellular angiotensin II. *Peptides.* 2011; 32(7):1551-65. doi: 10.1016/j.peptides.2011.05.012.
27. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, Campagnole-Santos MJ. The ACE2/angiotensin-(1-7) /MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7). *Physiol Rev.* 2018; 98(1):505-53. doi: 10.1152/physrev.00023.2016.
28. Hay M, Polt R, Heien ML, Vanderah TW, Largen-Milnes TM, Rodgers KE, et al. A Novel Angiotensin-(1-7)-glycosylated Mas Receptor Agonist for Treating Vascular Cognitive Impairment and Inflammation Related Memory Dysfunction. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019; 369(1):9-25. doi: 10.1124/jpet.118.254854.
29. Liu C, Lv XH, Li HX, Cao X, Zhang F, Wang L, et al. Angiotensin-(1-7) suppresses oxidative stress and improves glucose uptake via Mas receptor in adipocytes. *Acta Diabetol.* 2012; 49(4):291-9. doi: 10.1007/s00592-011-0348-z.
30. Kittana N. Angiotensin-converting enzyme 2-Angiotensin 1-7/1-9 system: novel promising targets for heart failure treatment. *Fundam Clin Pharmacol.* 2018; 32(1):14-25. doi: 10.1111/fcp.12318.
31. Santos RAS, Oudit GY, Verano-Braga T, Canta G, Steckelings UM, Bader M. The Renin-Angiotensin system: going beyond the classical paradigms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019; 316(5):H958-H970. doi:10.1152/ajpheart.00723.2018
32. Karnik SS, Unal H, Kemp JR, Tirupula KC, Eguchi S, Vanderheyden PM, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli. *Pharmacol Rev.* 2015; 67(4):754-819. doi: 10.1124/pr.114.010454.
33. Skrbic R, Igetic R. Seven decades of angiotensin (1939-2009). *Peptides.* 2009; 30(10):1945-50. doi: 10.1016/j.peptides.2009.07.003
34. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman.* 12 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill;2012.
35. Soares ER, Barbosa CM, Campagnole-Santos MJ, Santos RAS, Alzamora AC. Hypotensive effect induced by microinjection of Alamandine, a derivative of angiotensin-(1-7), into caudal ventrolateral medulla of 2K1C hypertensive rats. *Peptides.* 2017; 96:67-75. doi: 10.1016/j.peptides.2017.09.005
36. Machado-Silva A, Passos-Silva D, Santos RA, Sinisterra RD. Therapeutic uses for Angiotensin-(1-7). *Expert Opin Ther Pat.* 2016; 26(6):669-78. doi: 10.1080/13543776.2016.1179283.
37. Jankowski V, Vanholder R, van der Giet M, et al. Mass-spectrometric identification of a novel angiotensin peptide in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27(2):297-302.
38. De La Serna, F. Novedades en el sistema renina-angiotensina. *Insuf card.* 2014; 9(1):16-24.
39. Jaraslov H, Ludovit P, Fedor S. Angiotensin A/Alamandine/MrgD Axis: Another Clue to Understanding Cardiovascular Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(7):1-9.
40. Casare FAM. Efeitos da interação da Angiotensina II e o receptor AT1 ou Endotelina 3 e os receptores ETA e ETB e na morfologia renal de ratos [Tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2015.
41. Jesus ICG, Scalzo S, Alves F, Marques K, Rocha-Resende C, Bader M, et al. Alamandine acts via MrgD to induce AMPK/NO activation against ANG II hypertrophy in cardiomyocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018 ;314(6):C702-11.

42. Qaradakhi T, Apostolopoulos V, Zulli A. Angiotensin (1-7) and Alamandine: Similarities and differences. *Pharmacol Res.* 2016; 111:820-6. doi: 10.1016/j.phrs.2016.07.025.
43. Silva AR, Lenglet S, Carbone F, Burger F, Roth A, Liberale L, et al. Alamandine abrogates neutrophil degranulation in atherosclerotic mice. *Eur J Clin Invest.* 2017; 47(2):117-28. doi: 10.1111/eci.12708.
44. Qaradakhi T, Matsoukas MT, Hayes A, Rybalka E, Caprnda M, Rimarova K, et al. Alamandine reverses hyperhomocysteinemia-induced vascular dysfunction via PKA-dependent mechanisms. *Cardiovasc Ther.* 2017; 35(6):1-11. doi: 10.1111/1755-5922.12306.
45. Liu C, Yang CX, Chen XR, Liu BX, Li Y, Wang XZ, et al. Alamandine attenuates hypertension and cardiac hypertrophy in hypertensive rats. *Amino Acids.* 2018; 50(8):1071-81. doi: 10.1007/s00726-018-2583-x.
46. Moraes PL, Kangussu LM, Silva Jr. LG, Castro CH, Santos RAS, Ferreira AJ. Cardiovascular effects of small peptides of the renin angiotensin system. *Physiol Rep.* 2017; 5(22):1-7. doi:/10.14814/phy2.13505.
47. Mirabito Colafella KM, Bovée DM, Danser AHJ. The renin angiotensin aldosterone system and its therapeutic targets. *Exp Eye Res.* 2019; 186:107680. doi:https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.05.020.
48. Skiba DS, Nosalski R, Mikolajczyk TP, Siedlinski M, Rios FJ, Montezano AC et al. Anti-atherosclerotic effect of the angiotensin 1-7 mimetic AVE0991 is mediated by inhibition of perivascular and plaque inflammation in early atherosclerosis. *Br J Pharmacol.* 2017; 174(22):4055-69. doi: 10.1111/bph.13685.
49. Simões e Silva AC, Silveira KD, Ferreira AJ, Teixeira MM. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis. *Br J Pharmacol.* 2013; 169(3):477-92. doi: 10.1111/bph.12159.
50. Tan WSD, Liao W, Zhou S, Mei D, Wong WF. Targeting the renin-angiotensin system as novel therapeutic strategy for pulmonary diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2018; 40:9-17. doi: 10.3389/fphys.2017.00276.
51. Xu J, Fan J, Wu F, Qi H, Mengfei Guo, Lv Z et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Pleiotropic Roles in Cancer. *Front Physiol.* 2017; 8:276. doi: 10.3389/fphys.2017.00276.