

Peptídeos e interação coração-rim

Peptides and interaction heart-kidney

Ana Cristina Simões e Silva¹, Sérgio Veloso Brant Pinheiro², Robson Augusto Souza dos Santos³

RESUMO

Insuficiência cardíaca (IC) e doença renal crônica (DRC) frequentemente coexistem. Essa combinação é denominada "síndrome cardiorenal". A intersecção entre as disfunções cardíaca e renal apresenta significativa implicação terapêutica e para o prognóstico de pacientes com IC ou com DRC. A coexistência das duas condições está associada com aumento significativo da morbidade e do risco de mortalidade. Os prováveis mecanismos que contribuem para a síndrome cardiorenal incluem ativação do sistema renina-angiotensina (SRA) e do sistema nervoso simpático (SNS), bem como os efeitos de outros sistemas peptidérgicos, tais como os peptídeos natriuréticos e a vasopressina. Neste artigo, aspectos gerais dos mediadores do SRA, dos peptídeos natriuréticos e da vasopressina serão revistos, focando no papel desses sistemas peptidérgicos nas disfunções cardíacas e renais.

PALAVRAS-CHAVE

Insuficiência cardíaca, doença renal crônica, angiotensina II, angiotensina (1-7), peptídeo atrial natriurético, vasopressina.

ABSTRACT

Heart failure (HF) and chronic kidney disease (CKD) frequently coexist. This combination is commonly referred to as the "cardiorenal syndrome". The intersection of cardiac and renal dysfunction has important therapeutic and prognostic implications in patients with HF or with CKD. The co-existence of both conditions is associated with significantly increased morbidity and mortality risk. The putative mechanisms that contribute to cardiorenal syndrome include activation of the renin angiotensin system (RAS) and sympathetic nervous system as well the effects of other peptidergic systems such as natriuretic peptides and vasopressin. In this article, general aspects of RAS mediators, natriuretic peptides and vasopressin are reviewed, focusing on the role of these peptidergic systems in cardiac and renal dysfunctions.

KEYWORDS

Heart failure, chronic kidney disease, angiotensin II, angiotensin-(1-7), atrial natriuretic peptide, vasopressin.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado complexas interações entre o coração e o rim, especialmente no que se refere à integração de processos fisiológicos e patológicos locais e sistêmicos. Ambos os órgãos contribuem para a regulação da pressão arterial, do tônus vascular, da diurese, da natriurese, do controle do volume circulante, da perfusão periférica e da oxigenação dos tecidos. Disfunções em um desses órgãos

acarretam danos consideráveis no outro, o que promove um declínio em espiral e, em última instância, perdas irreparáveis no funcionamento de ambos. Os possíveis mecanismos em espiral envolvem: ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e do sistema renina-angiotensina (SRA), efeitos parácrinos e endócrinos de mediadores biológicos como a vasopressina e os peptídeos natriuréticos, desequilíbrios entre o óxido nítrico e radicais superóxidos, inflamação sistêmica e apoptose. Conse-

Recebido: 3/3/2008 Aceito: 6/5/2008

1 Doutora em Pediatria, Professora adjunta IV do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), membro da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG.

2 Doutor em Fisiologia, Professor adjunto II do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG, membro da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG.

3 Professor titular do Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, coordenador do Laboratório de Hipertensão do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG.

Correspondência para: Robson Augusto Souza dos Santos. Departamento de Fisiologia e Biofísica. Av. Antônio Carlos, 6.627 – ICB – UFMG – 31270-901 – Belo Horizonte, MG. Fone: (31)3499-2956. Fax: (31) 3499-2924. E-mail: robsonsant@gmail.com

qüentemente, a natureza bidirecional das interações fisiopatológicas entre o coração e o rim recebeu uma nova definição, a síndrome cardiorenal. Neste artigo, abordaremos o papel dos peptídeos do SRA, dos peptídeos natriuréticos e da vasopressina nas disfunções cardíacas e renais.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

O sistema renina-angiotensina (SRA) influencia amplamente as funções cardiovasculares e renais por meio de múltiplos mediadores, receptores e mecanismos de sinalização intracelular¹⁻⁴. A identificação recente de novos componentes do SRA amplia sua complexidade, permitindo melhor entendimento desse sistema. Atualmente, é clara a existência no SRA de um eixo contra-regulatório intrínseco, formado pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2)^{5,6}, pela angiotensina-(1-7) e pelo receptor Mas^{4,7}. As funções desse eixo são, na maioria das vezes, opostas às funções atribuídas àquele considerado principal componente do SRA, a angiotensina II⁴.

Em relação às vias metabólicas, classicamente o SRA é composto de uma cascata linear de reações que resulta na formação de angiotensina (Ang) II, seu principal mediador. Dessa forma, a renina, sintetizada predominantemente nas células justaglomerulares dos rins, cliva o angiotensinogênio, oriundo do fígado, produzindo Ang I, que é convertida pela ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) em Ang II^{2,4}. Outras enzimas, além da renina (tonina e catepsina), são capazes de formar Ang I e a enzima quimase também pode formar Ang II a partir da Ang I^{2,4}. A quimase e outras enzimas envolvidas nas vias alternativas de produção da Ang II são expressas nas células intersticiais do coração, dos rins e de outros órgãos^{8,9}.

Com o advento de modernas técnicas de biologia molecular nos últimos anos, demonstrou-se que os genes para a maioria dos componentes do SRA estão presentes em inúmeros tecidos^{10,11}. De acordo com a nova visão do SRA, o precursor angiotensinogênio é processado tanto na corrente sanguínea quanto nos tecidos, gerando diversos peptídeos angiotensinogênicos biologicamente ativos, entre os quais se destacam a Ang II e a Ang-(1-7) (Figura 1)¹⁻⁴. Essas angiotensinas, por sua vez, podem ser novamente clivadas por amino, carbóxi ou endopeptidases. A hidrólise da Ang II por aminopeptidases produz Ang III e Ang IV, enquanto sua clivagem pela prolilendopeptidase, prolilcarboxipeptidase e ECA2 forma Ang-(1-7)^{5,6,12}. Há pelo menos duas vias enzimáticas para formação da Ang-(1-7) através da ECA2: 1) a remoção da leucina da porção C-terminal da Ang I leva à forma Ang-(1-9), que, subsequentemente, pode gerar a Ang-(1-7) mediante a ação da ECA ou da endopeptidase neutra (NEP)^{3,4,12}; 2) a clivagem do aminoácido fenilalanina da Ang II^{5,6,12}. Essa última via parece ser a mais importante para a formação da Ang-(1-7), principalmente nos rins¹³. Uma vez formada, a

Ang-(1-7) pode ser clivada pela aminopeptidase produzindo Ang-(3-7), que também pode ser formada por meio do metabolismo combinado da Ang III e da Ang IV, a partir da ação da carboxipeptidase e da aminopeptidase^{3,4,12}. Além disso, a Des-Asp¹-Ang I e a Ang-(1-9) são substratos para várias peptidases, podendo formar peptídeos biologicamente ativos.

O SRA possui papel relevante na fisiopatologia das doenças cardiovasculares e renais. Diversos estudos têm demonstrado a eficácia das drogas que bloqueiam o SRA no tratamento de enfermidades como a hipertensão arterial, a insuficiência cardíaca, o infarto agudo do miocárdio, a doença renal crônica e as nefropatias proteinúricas¹⁴⁻¹⁷. Nesse contexto, a Ang II, considerada o principal mediador biológico do SRA, atua seletivamente em receptores angiotensinogênicos (AT) dos tipos 1 e 2^{18,19}. O receptor AT₁ é responsável pela maioria das ações fisiológicas e fisiopatológicas do SRA, cuja ativação resulta em vasoconstricção renal e sistêmica, secreção de aldosterona, potenciação da atividade do sistema nervoso simpático (SNS), retenção renal de Na⁺ e água, estimulação da secreção de arginina vasopressina (AVP) e hipertrofia e hiperplasia das células-alvo¹⁸⁻²⁰. Além desses efeitos que culminam com a elevação da pressão arterial (PA), a Ang II produz ações lesivas aos vasos sanguíneos, tais como aumento do potencial oxidativo do tecido vascular¹⁸⁻²², efeitos pró-trombóticos intrínsecos e estímulo à adesão, migração e proliferação de leucócitos e outras células inflamatórias aos sítios de lesão, levando à formação de fibrose da neo-íntima e de placas ateroscleróticas²⁰⁻²².

Dessa forma, a ativação persistente do SRA predispõe ao desenvolvimento de aterosclerose e de eventos tromboembólicos, incluindo infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC)^{16,22,23}. O ensaio clínico Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)²³ mostrou que a administração de inibidor da ECA preveniu todas as formas de morbidade e mortalidade relacionadas aos eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco ou com aterosclerose. Laragh *et al.*¹⁶ verificaram que pacientes hipertensos com níveis elevados de renina apresentam maior incidência de eventos cardiovasculares, incluindo óbito, indicando que o estado de hiper-reninemia constitui um fator de risco cardiovascular independente dos níveis pressóricos em pacientes com doenças cardiovasculares. Linz *et al.*¹⁷ detectaram importante papel do SRA na hipertrofia cardíaca, independentemente da elevação da PA. Esses autores mostraram que, em modelos experimentais de hipertrofia ventricular esquerda, a administração de inibidor da ECA, em dose não hipotensora, foi capaz de reduzir a hipertrofia, enquanto outros hipotensores não produziram esse efeito¹⁷.

As ações do receptor AT₂ são ainda pouco compreendidas. Esse receptor é altamente expresso nos tecidos fetais, onde parece ser o responsável pelo remodelamento dos órgãos,

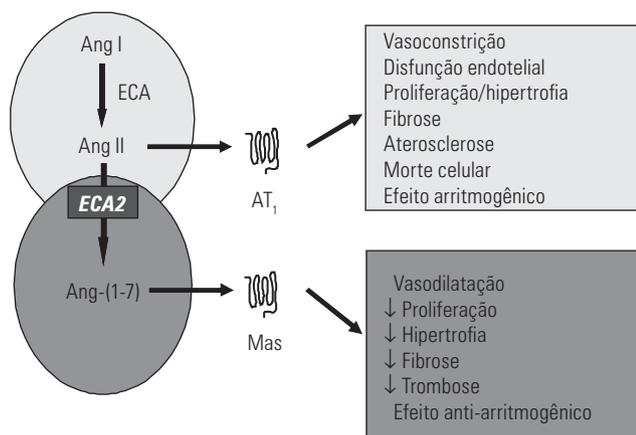
Componentes Vasoconstritores/Proliferativos**Componentes vasodilatores/antiproliferativos**

Figura 2. Eixos contra-regulatórios do sistema renina-angiotensina (SRA). A interseção entre esses eixos é representada pela enzima conversora 2 (ECA2), uma vez que tal enzima converte a Ang II (peptídeo vasoconstritor/proliferativo) em Ang-(1-7) (peptídeo vasodilatador/antiproliferativo).

ECA: enzima conversora de angiotensina; Ang: angiotensina; AT₁: receptor tipo 1 da Ang II; AT₂: receptor tipo 2 da Ang II; Mas: receptor da Ang-(1-7).

do SRA, a Ang II produz hipertensão glomerular, hiperplasia e hipertrofia, ativação de resposta inflamatória local, desencadeando processos de esclerose glomerular e atrofia tubular^{40,41}. Até recentemente, a maior parte das ações renais da Ang II era atribuída exclusivamente à ativação de receptores AT₁, porém estudos têm demonstrado importantes efeitos renais mediados por receptores AT₂^{18,19}. Em geral, os receptores AT₂ antagonizam efeitos renais dos receptores AT₁, produzindo vasodilatação e natriurese, além de inibir a proliferação e promoverem a diferenciação celular^{18,19}.

A Ang-(1-7) é encontrada em elevada concentração em diversos compartimentos do néfron, incluindo os túbulos proximais, os túbulos distais e os ductos coletores isolados^{13,42}. A Ang-(1-7) é excretada na urina em concentrações mais elevadas do que a própria Ang II^{13,42}. Ressalta-se ainda que a ECA2 está distribuída no tecido renal de forma similar à Ang-(1-7)² e parece ser a principal enzima responsável pela formação intra-renal da Ang-(1-7)^{2,12,13}. As ações renais da Ang-(1-7) são bastante complexas, determinando, muitas vezes, resultados discrepantes nos diversos estudos⁴³⁻⁵⁰. Um efeito diurético/natriurético tem sido descrito em modelos experimentais *in vitro* e *in vivo*^{43,45,46}, provavelmente associado à inibição do transporte de Na nos túbulos proximais^{43,45,46}. Assim, nosso grupo e outros pesquisadores têm verificado que, em concentrações fisiológicas, a Ang-(1-7), ao interagir com seu receptor Mas, exerce efeito antidiurético/antinatriurético *in vivo* e *in vitro*^{7,44,47-51}. Além das

complexas ações tubulares, a Ang-(1-7) também está envolvida na regulação da hemodinâmica renal, por meio de vasodilatação das arteríolas aferentes, aumento do fluxo sanguíneo renal e atenuação do efeito pressor da Ang II em resposta à liberação de noradrenalina^{52,53}. Esses achados sugerem a possibilidade de que a Ang-(1-7) também atue como um regulador da pressão intraglomerular, provavelmente exercendo efeito oposto às ações hipertensivas e pró-fibróticas da Ang II. Além das evidências obtidas em modelos experimentais, estudos com pacientes hipertensos e nefropatas têm mostrado níveis circulantes e urinários elevados de Ang-(1-7)³⁵⁻³⁷, sugerindo um possível papel para essa angiotensina em doenças renais humanas.

Sabe-se que os efeitos renoprotetores dos inibidores da ECA e dos bloqueadores do receptor AT₁ envolvem múltiplos mecanismos, incluindo ações antiproliferativas e antifibróticas que poderiam ser atribuídas, pelo menos em parte, ao aumento da concentração de Ang-(1-7)^{2,4}. Nesse contexto, muitos estudos têm mostrado que a Ang-(1-7) exerce efeitos inibitórios sobre a proliferação celular e o crescimento vascular por meio de diversos mecanismos de sinalização intracelular^{28,54}. Além disso, camundongos com deleção genética da ECA2 apresentam albuminúria, tendência à glomerulosclerose e progressão da lesão renal em modelos experimentais de nefropatia diabética, sugerindo que o desequilíbrio no metabolismo das angiotensinas, com menor conversão de Ang II em Ang-(1-7), poderia induzir a progressão das doenças renais⁴. Dessa forma, a estimulação do eixo ECA2–Ang-(1-7)–Mas pode representar uma abordagem terapêutica alternativa para impedir e/ou retardar o desenvolvimento de processos fibrogênicos nos tecidos cardíaco e renal. No entanto, mais estudos são necessários para a comprovação dessa hipótese.

PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

Os peptídeos natriuréticos apresentam importantes ações cardiovasculares, renais, endócrinas e parácrinas, sendo descritos quatro tipos: peptídeo atrial natriurético (ANP), peptídeo natriurético do tipo B (BNP), peptídeo natriurético do tipo C (CNP) e peptídeo natriurético do tipo D (DNP)⁵⁵⁻⁵⁷.

O ANP e o BNP são produzidos nos átrios e ventrículos do coração e secretados por distensão dessas câmaras cardíacas e pela elevação da pressão arterial⁵⁵⁻⁵⁷. Seus efeitos agudos são aumento do RFG e da excreção renal de Na⁺ e água, através da inibição da bomba de Na⁺-K⁺-ATPase e dos canais de sódio epiteliais (ENaC) sensíveis à amilorida, bem como supressão da secreção de renina e de aldosterona. Esse último efeito é um claro exemplo do papel de hormônios peptídicos na interação coração-rim. Além disso, o ANP e o BNP produzem vasodilatação sistêmica e renal, aumento da permeabilidade vascular, efeitos antiinflamatórios, antiproliferativos e antifibróticos^{55,58-62}.

Ressalta-se que o ANP e o BNP, além de modularem o SRA, inibindo a secreção de renina e a formação de Ang II, exercem efeitos opostos aos da Ang II (Figura 3)^{58,63-65}.

O CNP é produzido em pequenas quantidades pelo coração e seus efeitos renais ainda são pouco compreendidos^{55,66}. O CNP atua na placa de crescimento endocondral, promovendo remodelamento vascular, proliferação de fibroblastos e crescimento linear dos ossos longos^{55,66}. O DNP foi identificado mais recentemente no veneno da serpente mamba verde (*Dendroaspis angusticeps*), porém suas ações ainda não são conhecidas^{55,67}.

A maioria dos efeitos dos peptídeos natriuréticos é mediada por receptores específicos de membrana, que ativam a guanilato-ciclase e produzem monofosfato de guanosina cíclico (GMPc)^{55,58-62,68}. O ANP e o BNP ligam-se ao receptor do tipo A (NPR-A), enquanto o CNP liga-se preferencialmente ao receptor do tipo B (NPR-B). Ambos são abundantes na vasculatura, no coração, nos rins, nas glândulas adrenais e nos pulmões^{55,58,69,70}, mas o NPR-B apresenta maior expressão no cérebro^{55,58,71}.

O principal efeito cardiovascular dos peptídeos natriuréticos é a vasodilatação venosa e a arterial por mecanismos diretos e indiretos^{55,58,72}. O ANP e o BNP ligam-se ao NPR-A presente no músculo liso vascular, promovendo o aumento do GMPc

e vasodilatação^{55,58,73}. Indiretamente, esses peptídeos inibem os efeitos vasoconstritores da Ang II, das catecolaminas e da endotelina^{55,58}. A administração do BNP sintético (nesiritida) em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é capaz de produzir rápida redução da pressão capilar pulmonar, da pressão intra-atrial direita, da resistência vascular pulmonar e sistêmica, aliviando os sintomas congestivos^{58,74,75}. Além disso, esse peptídeo sintético é capaz de produzir vasodilatação coronariana, contribuindo para a melhora do desempenho cardíaco^{58,76}.

Os peptídeos natriuréticos também exercem efeitos endócrinos e parácrinos nos cardiomiócitos^{58,69,77,78}. Em cultura de células cardíacas e de fibroblastos humanos, o BNP produz efeitos antiproliferativos e antifibróticos, inibindo a ação do fator de crescimento e transformação tipo beta (TGF- β)^{58,79}. Experimentos com camundongos geneticamente modificados sugerem que os efeitos antiproliferativos e antifibróticos do BNP possam representar a principal ação desse peptídeo em condições fisiológicas^{58,77}. Tipos de infarto cardíaco em ratos têm mostrado que a administração de ANP ou BNP exerce efeito cardioprotetor ao limitar a extensão do tecido infartado, após isquemia e reperfusão^{58,80-82}. Além disso, a administração de peptídeos natriuréticos após intervenção para reperfusão coronariana em pacientes com infarto da parede anterior do

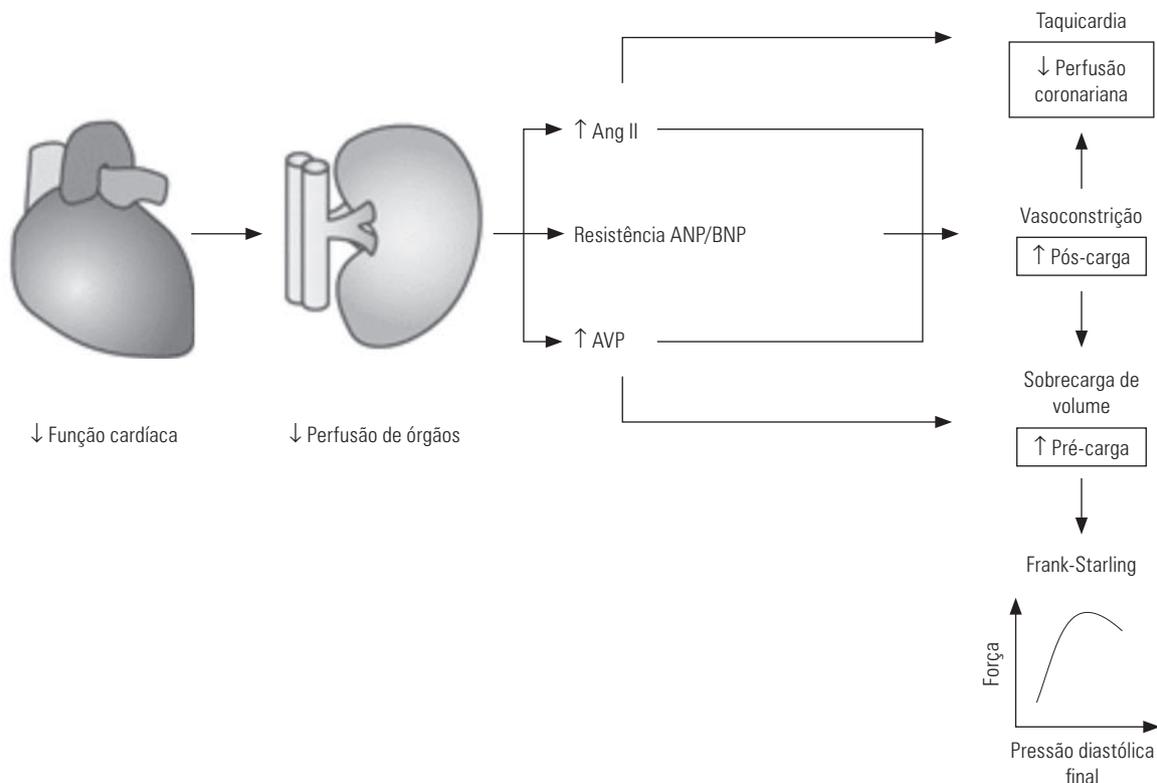


Figura 3. Efeitos e interações dos sistemas peptidérgicos na regulação cardíaca e renal.

Ang: angiotensina; AVP: arginina vasopressina; ANP: peptídeo atrial natriurético; BNP: peptídeo natriurético do tipo B.

miocárdio foi altamente eficaz em promover aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo^{58,83}. Em outro estudo clínico, envolvendo pacientes hospitalizados com infarto da parede anterior do miocárdio, a ingestão de BNP mostrou-se benéfica no remodelamento cardíaco^{58,84}. No entanto, mais estudos clínicos são necessários antes de se recomendar a administração de peptídeos natriuréticos a pacientes com infarto do miocárdio.

Em relação à ICC, os pacientes apresentam quantidades aumentadas de ANP e BNP no plasma, cujos níveis circulantes correlacionam-se com o grau de disfunção cardíaca^{55,85}. Apesar de o aumento dos níveis circulantes de ANP e BNP, seus efeitos hemodinâmicos e renais estão aparentemente bloqueados por provável resistência periférica^{55,58}. Diante desses resultados, alguns estudos têm investigado a aplicação das medidas de ANP e BNP no diagnóstico de pacientes com ICC. Embora os níveis circulantes desses peptídeos apresentem variação conforme a idade, o sexo e o RFG, vários estudos demonstraram aumento dos níveis circulantes de BNP e do precursor inativo do BNP (NT-pró-BNP) em diferentes disfunções cardíacas, incluindo disfunção diastólica, distúrbios valvulares, fibrilação atrial e em afecções não-cardíacas, como tromboembolismo pulmonar agudo, hipertensão pulmonar e hipertireoidismo^{55,86-88}. Atualmente, os níveis plasmáticos de BNP e NT-pró-BNP também têm sido utilizados como biomarcadores para doença coronariana em pacientes com doença renal crônica^{55,89}.

Em relação à função renal, o ANP e o BNP promovem efeitos glomerulares e tubulares^{58,90}. Os efeitos tubulares incluem inibição da reabsorção proximal de sódio, bloqueio da reabsorção de sódio nos ductos coletores medulares, inibição das ações da Ang II nos túbulos proximais e antagonismo da vasopressina nos ductos coletores corticais^{58,90}. Em pacientes saudáveis, a administração de ANP produz aumento da fração de filtração, por causa do relaxamento das células mesangiais, e mantém ou eleva a taxa de filtração glomerular, por meio de vasodilatação das arteríolas aferentes e, possivelmente, vasoconstrição das arteríolas eferentes^{58,90}.

A resposta renal aos efeitos do ANP e do BNP encontra-se reduzida em pacientes com IC, possivelmente em virtude da baixa pressão de perfusão renal conseqüente à redução do débito cardíaco^{58,91}. Outras possíveis explicações envolvem fatores vasoconstritores neuro-humorais, incluindo a ativação do SRA, a endotelina ou a diminuição da expressão ou da sensibilidade dos receptores NPR-A^{58,72}. Estudos recentes sugerem um papel benéfico potencial dos peptídeos natriuréticos na função renal em modelos animais de IC^{58,91} e em pacientes que se submeteram a cirurgias abdominais e cardíacas^{58,92,93}. A administração exógena de BNP, particularmente o nesiritida, em pacientes com IC produz natriurese, diurese e manutenção do RFG^{58,72,94,95}. No entanto, a interpretação desses resultados

é complicada, uma vez que diferentes doses foram utilizadas e, muitas vezes, os pacientes recebiam, concomitantemente, outras drogas como diuréticos e inibidores da ECA. De fato, outros estudos têm mostrado resultados opostos, havendo até mesmo elevação da creatinina sérica após a administração de nesiritida em pacientes com IC^{58,72,96}.

VASOPRESSINA

A arginina vasopressina (AVP) ou hormônio antidiurético é um mediador neuro-humoral potencialmente importante na insuficiência cardíaca e nos estados de hiponatremia, pois influencia a excreção renal de água livre, promove vasoconstrição e, possivelmente, aumento da contratilidade miocárdica^{97,98}. A AVP é um peptídeo composto de nove aminoácidos, que é sintetizado pelos neurônios dos núcleos supra-óptico e paraventricular do hipotálamo e armazenado na neuro-hipófise até sua secreção⁹⁷⁻⁹⁹.

Em situações fisiológicas, o principal estímulo para a secreção de AVP é a elevação da osmolalidade plasmática, detectada pelos osmorreceptores⁹⁷⁻⁹⁹. Sua secreção também pode ocorrer em resposta às reduções do volume intravascular efetivo ou da pressão arterial⁹⁷⁻⁹⁹. Em contrapartida, a redução da osmolalidade efetiva do plasma e o aumento do volume intravascular efetivo ou da pressão arterial inibem a secreção de AVP pela hipófise posterior⁹⁷⁻⁹⁹. Outros estímulos não-osmóticos para a secreção de AVP incluem o aumento da pressão intracardíaca, os estímulos centrais alfa-2-adrenérgicos, estímulos dolorosos e a Ang II⁹⁷⁻¹⁰⁰. Os níveis persistentemente elevados da Ang II podem contribuir para a secreção de AVP em determinadas condições patológicas, como na IC⁹⁷⁻⁹⁹. A AVP, por sua vez, exerce um efeito de *feedback* positivo sobre o SRA, estimulando a secreção de renina e a formação de Ang II nos rins¹⁰¹, o que pode contribuir para a progressão das doenças cardiovasculares e renais.

A AVP desenvolve suas ações ligando-se a pelo menos três receptores específicos de membrana: tipo 1a (V1a), tipo 1b (V1b) e tipo 2 (V2)^{97-99,102}. O receptor V1a é encontrado nas células musculares lisas e nos cardiomiócitos e sua ativação promove aumentos do tônus vascular e, possivelmente, da contratilidade do miocárdio^{97-99,102}. Nos rins, a ativação do V1a produz síntese de prostaglandinas, redução do fluxo sanguíneo na medula renal e contração de células mesangiais^{97-99,102}. O V1a também está presente nos hepatócitos, nas plaquetas e no miométrio uterino, produzindo ações específicas nesses órgãos^{97-99,102}. O receptor V1b é encontrado na superfície das células corticotróficas da medula adrenal e no pâncreas, onde sua ativação promove a secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e a liberação de insulina, respectivamente^{97-99,102}. Os mecanismos de ação de ambos receptores, V1a e V1b, envolvem a ativação da cascata

de sinalização intracelular formada pelo fosfatidilinositol e 1,2 diacilglicerol^{97-99,102}.

O receptor V2, por sua vez, é encontrado na membrana basolateral das células principais dos ductos coletores, onde promove o aumento da reabsorção de água livre, pela ativação da adenilato-ciclase e da formação intracelular de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc)^{97-99,102,103}. Via receptor V2, a AVP estimula a síntese de aquaporina 2 (AQP-2) e o seu tráfego intracelular em direção à membrana basolateral das células principais, aumentando a reabsorção renal de água livre e com conseqüente redução na concentração sérica de sódio^{97-99,102,103}. Na ausência de AVP, a permeabilidade dos ductos coletores à água é muito baixa^{99,102,103}. O receptor V2 também está presente no endotélio vascular, onde promove liberação do fator de von Willebrand e fator VII da cascata da coagulação^{99,102,103}.

A elevação dos níveis de AVP no plasma aumenta a água corporal total e pode gerar hiponatremia em condições patológicas, particularmente na IC^{97-99,104,105}. A expressão do RNAm para a AQP-2 mostrou-se aumentada em ratos com elevação de pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e hiponatremia, sugerindo a participação da AVP nesse processo^{99,106}. Em paralelo, verificou-se que o antagonismo específico do receptor V2 resulta em aumento significativo da excreção de água livre em ratos e cães com IC^{99,107}. Em pacientes com IC, esse antagonismo promove aumento dose-dependente da excreção renal de água livre, da concentração sérica de sódio e da osmolalidade sérica^{99,108-110}. Em estudo clínico, o uso de antagonistas do receptor V2 em pacientes com IC levou à redução significativa na excreção renal de AQP-2^{99,111}. Além disso, o antagonismo do receptor V2 mostrou-se claramente associado à melhora da hiponatremia em outras condições clínicas, como choque séptico e síndrome hepatorenal^{97,99,112,113}.

Por meio da ativação do receptor V1a, a AVP estimula a contração da musculatura lisa vascular, mas, em condições fisiológicas, não altera significativamente a pressão arterial^{97-99,102}. Contudo, elevação anormal da AVP no plasma pode produzir potente efeito vasoconstritor^{99,114}. Em pacientes com IC, a infusão de AVP aumenta a resistência vascular sistêmica e a pressão capilar pulmonar e, ao mesmo tempo, reduz o volume sistólico e o débito cardíaco de modo dose-dependente^{99,115}, provavelmente pela ativação de receptores V1a^{99,116,117}. Por outro lado, o antagonismo seletivo do receptor V1a produz diminuição da resistência vascular periférica e elevação do débito cardíaco em pacientes com IC que apresentam níveis plasmáticos elevados de AVP^{99,118}. Em modelos experimentais de IC, a administração de antagonistas do receptor V1a produz efeitos similares^{99,119,120}.

A administração de AVP produz hipertrofia celular em cardiomiócitos de ratos no período neonatal, a qual é inibida

pela administração de antagonistas do receptor V1a^{99,121,122}. A estimulação dos receptores V1a cardíacos aumenta o conteúdo intracelular de cálcio nos miócitos e, concomitantemente, ativa a cascata de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) e da proteína quinase C, contribuindo provavelmente para a hipertrofia cardíaca^{99,121,123}. Adicionalmente, o antagonismo não-seletivo dos receptores V1a e V2 mostrou-se eficaz em reduzir a atividade da MAPK nos cardiomiócitos^{122,123}.

Na ICC, a secreção AVP é desencadeada principalmente por estímulos não-osmóticos¹²⁴. Estudos recentes têm detectado concentrações plasmáticas de AVP mais elevadas em pacientes com IC se comparados a indivíduos saudáveis^{124,125}. Esses estudos mostraram também que o aumento do AVP circulante na IC resulta em retenção de água livre, aumento da excreção de AQP-2, hiponatremia e piora da disfunção do ventrículo esquerdo, por ativação dos receptores V1a e V2^{115,124,126,127}. A concentração plasmática de AVP também é mais elevada em pacientes assintomáticos com disfunção do ventrículo esquerdo^{124,128} e em casos de infarto agudo do miocárdio^{124,129}.

Em pacientes com IC compensada, ocorre vasoconstrição sistêmica e renal, contrabalançada pela vasodilatação induzida pelos peptídeos natriuréticos^{124,126} (Figura 3). Em contrapartida, na IC descompensada, há um desequilíbrio do tônus vascular com predomínio dos efeitos vasoconstritores sistêmicos e renais, que envolve a participação direta do receptor V1a^{124,126,130}. Conseqüentemente, a AVP produz aumento da pós-carga, com conseqüente prejuízo do desempenho do ventrículo esquerdo e aumento da demanda de oxigênio pelo miocárdio na IC descompensada^{124,126,129-131}. Essas alterações, por sua vez, contribuem para o aumento da secreção não-osmótica de AVP na IC, exacerbando a disfunção cardíaca^{124,132}.

REFERÊNCIAS

1. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev* 2003;24 (3):261-71.
2. Chappell MC, Modrall JG, Diz DI, et al. Novel aspects of the renal renin-angiotensin system: angiotensin-(1-7), ACE2 and Blood Pressure Regulation. *Contrib Nephrol* 2004;143:77-89.
3. Simões e Silva AC, Pinheiro SVB, Pereira RM, et al. The therapeutic potential of angiotensin-(1-7) as a novel Renin-angiotensin system mediator. *Mini Rev Med Chem* 2006;6(5):603-9.
4. Santos RAS, Ferreira AJ, Simões e Silva AC. Recent advances in the angiotensin converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Mas axis. *Exp Physiol* 2008;93:519-27.
5. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000;275:33238-43.
6. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87:E1-E9.
7. Santos RAS, Simões e Silva AC, Maric C, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8258-63.
8. Husain A. The chymase-angiotensin system in humans. *J Hypertens* 1993;11: 1155-9.

9. Miyazaki M, Takai S. Tissue angiotensin II generating system by angiotensin-converting enzyme and chymase. *J Pharmacol Sci* 2006;100:391-7.
10. Lavoie JL, Sigmund CD. Minireview: overview of the renin-angiotensin system—an endocrine and paracrine system. *Endocrinology* 2003;144:2179-83.
11. Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006;86:747-803.
12. Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, et al. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J* 2004;383:45-51.
13. Chappell MC, Allred AJ, Ferrario CM. Pathways of angiotensin-(1-7) metabolism in the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:22-6.
14. Zaman MA, Oparil S, Calhoun DA. Drugs targeting the renin-angiotensin-aldosterone system. *Nature* 2002;1:621-36.
15. Azizi M, Menard J. Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Circulation* 2004;109:2492-9.
16. Laragh JH, Sealey JE. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT. *Am J Hypertens* 2003;16:407-15.
17. Linz W, Scholkens BA, Ganten D. Converting enzyme inhibition specifically prevents the development and induces regression of cardiac hypertrophy in rats. *Clin Exp Hypertens A* 1989;11:1325-50.
18. Kaschina E, Unger T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signalling and function. *Blood Press* 2003;12(2):70-88.
19. Siragy HM. AT1 and AT2 receptor in the kidney: role in health and disease. *Semin Nephrol* 2004;24(2):93-100.
20. Hunyad L, Catt KJ. Pleiotropic AT₁ receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Molecular Endocrinol* 2006;20(5):953-70.
21. Huraux C, Makita T, Kurz S, et al. Superoxide production, risk factors, and endothelium-dependent relaxations in human internal mammary arteries. *Circulation* 1999;99:53-9.
22. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, et al. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998;32:965-71.
23. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
24. Santos RAS, Campagnole-Santos MJ, Andrade SP. Angiotensin-(1-7): an update. *Regul Pept* 2000;91(1-3):45-62.
25. Machado RD, Santos RAS, Andrade SP. Opposing actions of angiotensins on angiogenesis. *Life Sci* 2000;66:67-76.
26. Kucharewicz I, Pawlak R, Matys T, et al. Antithrombotic effect of captopril and losartan is mediated by angiotensin-(1-7). *Hypertension* 2002;40:774-9.
27. Fraga-Silva RA, Pinheiro SV, Gonçalves AC, et al. The antithrombotic effect of angiotensin-(1-7) involves mas-mediated NO release from platelets. *Mol Med* 2008;14:28-35.
28. Tallant EA, Clark MA. Molecular mechanisms of inhibition of vascular growth by angiotensin-(1-7). *Hypertension* 2003;42:574-9.
29. Ferreira AJ, Santos RAS, Almeida AP. Angiotensin-(1-7) improves the post-ischemic function in isolated perfused rat hearts. *Braz J Med Biol Res* 2002;35:1083-90.
30. Ferreira AJ, Santos RAS, Almeida AP. Angiotensin-(1-7): cardioprotective effect in myocardial ischemia/reperfusion. *Hypertension* 2001;38:665-8.
31. Santos RAS, Ferreira AJ, Nadu AP, et al. Expression of an angiotensin-(1-7)-producing fusion protein produces cardioprotective effects in rats. *Physiol Genomics* 2004;17:292-9.
32. Ferreira AJ, Jacoby BA, Araujo CA, et al. The nonpeptide angiotensin-(1-7) receptor Mas agonist AVE 0991 attenuates heart failure induced by myocardial infarction. *Am J Physiol* 2007;292:H1113-9.
33. Ferreira AJ, Oliveira TL, Castro MC, et al. Isoproterenol-induced impairment of heart function and remodeling are attenuated by the nonpeptide angiotensin-(1-7) analogue AVE 0991. *Life Sci* 2007;81:916-23.
34. Santos RAS, Castro CH, Gava E, et al. Impairment of in vitro and in vivo heart function in angiotensin-(1-7) receptor Mas knockout mice. *Hypertension* 2006;47:996-1002.
35. Simões e Silva AC. Pathophysiology of arterial hypertension. *Curr Pediatr Rev* 2006;2(3):209-23.
36. Simões e Silva AC, Diniz JS, Regueira-Filho A, et al. The renin angiotensin system in childhood hypertension: selective increase of angiotensin-(1-7) in essential hypertension. *J Pediatr* 2004;145:93-8.
37. Simões e Silva AC, Diniz JS, Pereira RM, et al. Circulating renin angiotensin system in childhood chronic renal failure: Marked increase of angiotensin-(1-7) in end-stage renal disease. *Pediatr Res* 2006;60:734-9.
38. Arendshorst WJ, Brännström K, Ruan X. Actions of angiotensin II on the renal microvasculature. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:S149-61.
39. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:S258-65.
40. Navar LG, Nishiyama A. Why are angiotensin concentrations so high in the kidney? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:107-15.
41. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med* 2004;116:263-72.
42. Ferrario CM, Jessup J, Gallagher PE, et al. Effects of renin-angiotensin system blockade on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors. *Kidney Int* 2005;68(5):2189-96.
43. Andreatta-van Leyen S, Romero MF, Khosla MC, et al. Modulation of phospholipase A2 activity and sodium transport by angiotensin-(1-7). *Kidney Int* 1993;4:932-6.
44. Garcia NH, Garvin JL. Angiotensin 1-7 has a biphasic effect on fluid absorption in the proximal straight tubule. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1133-1138.
45. Dellipizzi A, Hilchey SD, McGiff JC, et al. Natriuretic action of angiotensin(1-7). *Br J Pharmacol* 1994;11:1-4.
46. Handa RK, Ferrario CM, Strandhoy JW. Renal actions of angiotensin-(1-7): in vivo and in vitro studies. *Am J Physiol* 1996;270:F141-7.
47. Santos RAS, Simões e Silva AC, Magaldi AJ, et al. Evidence for a physiological role of angiotensin-(1-7) in the control of hydroelectrolyte balance. *Hypertension* 1996;27:875-84.
48. Vallon V, Richter K, Heyne N, et al. Effect of intratubular application of angiotensin 1-7 on nephron function. *Kidney Blood Press Res* 1997;20:233-9.
49. Simões e Silva AC, Bello AP, Baracho NC, et al. Diuresis and natriuresis produced by long term administration of a selective angiotensin-(1-7) antagonist in normotensive and hypertensive rats. *Regul Pept* 1998;74:177-84.
50. Magaldi AJ, Cesar KR, de Araujo M, et al. Angiotensin-(1-7) stimulates water transport in rat inner medullary collecting duct: evidence for involvement of vasopressin V2 receptors. *Pflugers Arch* 2003;447:223-30.
51. Pinheiro SVB, Simões e Silva AC, Sampaio WO, et al. Nonpeptide AVE 0991 is an angiotensin-(1-7) receptor Mas agonist in the mouse kidney. *Hypertension* 2004;44:490-6.
52. Sampaio WO, Nascimento AA, Santos RAS. Systemic and regional hemodynamics effects of angiotensin-(1-7) in rats. *Am J Physiol* 2003;284:H1985-94.
53. Stegbauer J, Oberhauser V, Vonend O, et al. Angiotensin-(1-7) modulates vascular resistance and sympathetic neurotransmission in kidneys of spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res* 2004;61:352-9.
54. Sampaio WO, Santos RAS, Faria-Silva R, et al. Angiotensin-(1-7) through receptor Mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways. *Hypertension* 2007;49:185-92.
55. Woodard GE, Rosado JA. Recent advances in natriuretic peptide research. *J Cell Mol Med* 2007;11(6):1263-71.
56. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
57. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
58. Silver MA. The natriuretic peptide system: kidney and cardiovascular effects. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:14-21.
59. Oliver PM, et al. Hypertension, cardiac hypertrophy, and sudden death in mice lacking natriuretic peptide receptor A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:14730-5.
60. Knowles JW, et al. Pressure-independent enhancement of cardiac hypertrophy in natriuretic peptide receptor A-deficient mice. *J Clin Invest* 2001;107:975-84.
61. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995;25:227-34.
62. Tamura N, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:4239-44.
63. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev* 2006;27:47-72.
64. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metabol* 1988;67:1134-9.

65. Shi SJ, Nguyen HT, Sharma GD, *et al.* Genetic disruption of atrial natriuretic peptide receptor-A alters renin and angiotensin II levels. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;281:F665-73.
66. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, *et al.* C type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:863-70.
67. Schweitz H, Vigne P, Moinier D, *et al.* A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem* 1992;267:13928-32.
68. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
69. D'Souza SP, Davis M, Baxter GF. Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart. *Pharmacol Ther* 2004;101:113-29.
70. Suttner SW, Boldt J. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:336-41.
71. Scotland RS, Ahluwalia A, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide in vascular physiology and disease. *Pharmacol Ther* 2005;105:85-93.
72. Munagala VK, Burnett JC, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:707-69.
73. Abassi Z, *et al.* Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol Ther* 2004;102:223-41.
74. Colucci WS, *et al.* Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure: Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343 :246-53. Erratum in: *N Engl J Med* 2000; 343:1504. *N Engl J Med* 2000;343:896.
75. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs. nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531-40. Erratum in: *JAMA* 2002;288:577.
76. Michaels AD, Klein A, Madden JA, *et al.* Effects of intravenous nesiritide on human coronary vasomotor regulation and myocardial oxygen uptake. *Circulation* 2003;107:2697-701.
77. Kuhn M. Cardiac and intestinal natriuretic peptides: insights from genetically modified mice. *Peptides* 2005;26:1078-85.
78. Patel JB, *et al.* Cardiac-specific attenuation of natriuretic peptide A receptor activity accentuates adverse cardiac remodeling and mortality in response to pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H777-84.
79. Kapoun AM, *et al.* B-type natriuretic peptide exerts broad functional opposition to transforming growth factor-beta in primary human cardiac fibroblasts: fibrosis, myofibroblast conversion, proliferation, and inflammation. *Circ Res* 2004;94:453-61.
80. Lucas KA, *et al.* Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. *Pharmacol Rev* 2000;2:375-414.
81. Takagi G, *et al.* Alpha-human atrial natriuretic peptide, carperitide, reduces infarct size but not arrhythmias after coronary occlusion/reperfusion in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;36:22-30.
82. D'Souza SP, *et al.* B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via KATP channel opening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284:H1592-600.
83. Hayashi M, *et al.* Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1820-6.
84. Asakura M, *et al.* Rationale and design of a largescale trial using atrial natriuretic peptide (ANP) as an adjunct to percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction: Japan-Working groups of acute myocardial infarction for the reduction of necrotic damage by ANP (J-WIND-ANP). *Circ J* 2004;68:95-100.
85. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, *et al.* Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-9.
86. Felker GM, Petersen JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ* 2006;175:611-7.
87. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin* 2006;22:503-19.
88. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1-11.
89. Khan IA, Fink J, Nass C, *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide for identifying coronary artery disease and left ventricular hypertrophy in ambulatory chronic kidney disease patients. *Am J Cardiol* 2006;97:1530-4.
90. Houben AJ, Zander K, Leeuw PW. Vascular and renal actions of brain natriuretic peptide in man: physiology and pharmacology. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:411-9.
91. Chen HH, *et al.* Equimolar doses of atrial and brain natriuretic peptides and urodilatin have differential renal actions in overt experimental heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:R093-7.
92. Koda M, Sakamoto A, Ogawa R. Effects of atrial natriuretic peptide at a low dose on water and electrolyte metabolism during general anesthesia. *J Clin Anesth* 2005;17:3-7.
93. Swärd K, *et al.* Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2004;32:1310-5.
94. Boerrigter G, Burnett JC. Recent advances in natriuretic peptides in congestive heart failure. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13:643-52.
95. Wang DJ, *et al.* Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine. *Circulation* 2004;110:1620-5.
96. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005;111:1487-91.
97. Arai Y, Fujimori A, Sudoh K, *et al.* Vasopressin receptor antagonists: potential indications and clinical results. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:124-9.
98. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008;371:1624-32.
99. Finley JJ, Konstam MA, Udelson JE. Arginine vasopressin antagonists for the treatment of heart failure and hyponatremia. *Circulation* 2008;118(4):410-21.
100. Fitzsimons JT. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. *Physiol Rev* 1998;78: 583-686.
101. Aoyagi T, *et al.* Vasopressin regulates the renin-angiotensin-aldosterone system via V1a receptors in macula densa cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:100-7.
102. Carmichael MC, Kumar R. Molecular biology of vasopressin receptors. *Semin Nephrol* 1994;14:341-8.
103. Bankir L. Antidiuretic action of vasopressin: quantitative aspects and interaction between V1a and V2 receptor-mediated effects. *Cardiovasc Res* 2001; 51:372-90.
104. Nielsen S, Chou CL, Marples D, *et al.* Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:1013-7.
105. Kalra PR, Anker SD, Coats AJ. Water and sodium regulation in chronic heart failure: the role of natriuretic peptides and vasopressin. *Cardiovasc Res* 2001;51:495-509.
106. Xu DL, *et al.* Upregulation of aquaporin-2 water channel expression in chronic heart failure rat. *J Clin Invest* 1997;99:1500-5.
107. Udelson JE, *et al.* Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;104:2417-23.
108. Chan PS, *et al.* VPA-985, a nonpeptide orally active and selective vasopressin V2 receptor antagonist. In: Zingg HH, Bourque CW, Bichet DG, eds. *Vasopressin and oxytocin: molecular, cellular, and clinical advances*. New York, NY: Plenum 1998; 449:439-43. *Advances in Experimental Medicine and Biology series*.
109. Abraham WT, Shamshirsaz AA, McFann K, *et al.* Aquaretic effect of lixivaptan, an oral, non-peptide, selective V2 receptor vasopressin antagonist, in New York Heart Association functional class II and III chronic heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1615-21.
110. Udelson JE, *et al.* Acute hemodynamic effects of tolvaptan, a vasopressin V-2 receptor blocker, in patients with symptomatic heart failure and systolic dysfunction: the ECLIPSE international, multicenter, randomized placebo-controlled trial. *J Card Fail* 2007;13:793-4.
111. Martin PY, Abraham WT, Lieming X, *et al.* Selective V2-receptor vasopressin antagonism decreases urinary aquaporin-2 excretion in patients with chronic heart failure. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2165-70.
112. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, *et al.* *N Engl J Med* 2006;355:2099-112.
113. Wong F, Blei AT, Blendis LM, *et al.* A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003;37:182-91.
114. Goldsmith SR. Vasopressin as vasopressor. *Am J Med* 1987;82:1213-9.
115. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW Jr, *et al.* Hemodynamic effects of infused arginine vasopressin in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:779-83.
116. Creager MA, Faxon DP, Cutler SS, *et al.* Contribution of vasopressin to vasoconstriction in patients with congestive heart failure: comparison with the

- renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:758-65.
117. Monos E, Cox RH, Peterson LH. Direct effect of physiological doses of arginine vasopressin on the arterial wall in vivo. *Am J Physiol* 1978; 234: H167-72.
 118. Kramer BK, Schweda F, Riegger GA. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med* 1999;106:90-6.
 119. Naitoh M, et al. Effects of oral AVP receptor antagonists OPC-21268 and OPC-31260 on congestive heart failure in conscious dogs. *Am J Physiol* 1994;267:H2245-54.
 120. Clair MJ, et al. Selective vasopressin, angiotensin II, or dual receptor blockade with developing congestive heart failure. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;293:852-60.
 121. Nakamura Y, Haneda T, Osaki J, et al. Hypertrophic growth of cultured neonatal rat heart cells mediated by vasopressin V(1A) receptor. *Eur J Pharmacol* 2000;91:39-48.
 122. Tahara A, et al. Effect of YM087, a potent nonpeptide vasopressin antagonist, on vasopressin-induced hyperplasia and hypertrophy of cultured vascular smooth-muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:759-66.
 123. Fukuzawa J, Haneda T, Kikuchi K. Arginine vasopressin increases the rate of protein synthesis in isolated perfused adult rat heart via the V1 receptor. *Mol Cell Biochem* 1999;195:93-8.
 124. LeJemtel TH, Serrano C. Vasopressin dysregulation: hyponatremia, fluid retention and congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2007;120:1-9.
 125. Goldsmith SR. Vasopressin: a therapeutic target in congestive heart failure? *J Card Fail* 1999;5:347-56.
 126. Burrell LM, Risvanis J, Johnston CI, et al. Vasopressin receptor antagonism-a therapeutic option in heart failure and hypertension. *Exp Physiol* 2000;85S:259S-65S.
 127. Funayama H, et al. Urinary excretion of aquaporin-2 water channel exaggerated dependent upon vasopressin in congestive heart failure. *Kidney Int* 2004; 66:1387-92.
 128. Francis GS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82:1724-9.
 129. Rouleau JL, Moya LA, de Champlain J, et al. Activation of neurohumoral systems following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;68:80D-6D.
 130. Lee CR, Watkins ML, Patterson JH, et al. Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure. *Am Heart J* 2003;146:9-18.
 131. Schrier RW, Gurevich AK, Cadnapahornchai MA. Pathogenesis and management of sodium and water retention in cardiac failure and cirrhosis. *Semin Nephrol* 2001;21:157-72.
 132. Bichet DG, Kortas C, Mettauer B, et al. Modulation of plasma and platelet vasopressin by cardiac function in patients with heart failure. *Kidney Int* 1986;29:1188-96.