

Efeitos cardiovasculares e renais do sistema renina-angiotensina

Robson Augusto S. dos Santos, Cristiane R. Fagundes-Moura, Ana Cristina Simões e Silva

Resumo

O sistema renina-angiotensina (SRA) é considerado um dos mais importantes sistemas reguladores para a homeostase cardiovascular. A influência desse sistema sobre as funções cardiovasculares e renais é extremamente

ampla e complexa, envolvendo múltiplos mediadores, receptores e mecanismos de sinalização intracelular variados. Nesta breve revisão, serão abordados os múltiplos efeitos cardiovasculares e renais do SRA, com ênfase na angiotensina II (Ang II), o efector hemodinâmico dominante desse sistema.

Palavras-chave: Angiotensina II; Angiotensinas; Sistema renina-angiotensina; Hipertensão arterial.

Recebido: 20/3/00 – Aceito: 13/7/00

Rev Bras Hipertens 3: 227-36, 2000

Efeitos cardiovasculares do SRA

O SRA influencia o sistema cardiovascular tanto de forma direta, alterando a morfologia e função cardíaca e vascular, como indiretamente, modificando o ganho dos reflexos cardiovasculares, o volume sanguíneo e o nível circulante e tecidual de hormônios e autacóides como vasopressina, glicocorticóides, mineralocorticóides, endotelinas, prostaglandinas, cininas e óxido nítrico^{1,2}. A multiplicidade de efeitos

cardiovasculares do SRA está primariamente associada à difusa distribuição de receptores angiotensinérgicos, especialmente do subtipo AT₁, no organismo. Assim, receptores AT₁ são expressos no pulmão, no fígado, nos rins, no coração, na aorta e em outros vasos, no cérebro e nas adrenais e várias outras glândulas endócrinas^{3,4}. Receptores AT₂, por sua vez, que na maioria das vezes produzem efeitos contrários à Ang II^{3,4}, embora sejam mais abundantes na vida fetal, são encontrados na idade adulta em vários tecidos, incluindo glândulas adrenais,

coração, aorta, rins, ovários, útero e cérebro^{3,4}. Outro aspecto que confere multiplicidade de ações ao sistema é a existência de outros peptídeos angiotensina biologicamente ativos, como a angiotensina III, angiotensina-(1-7) e angiotensina IV^{5,6}.

Os outros peptídeos do SRA, especialmente o mais seletivo deles, a angiotensina-(1-7), que, na maioria das vezes, exerce ações opostas à angiotensina II, conferem ao sistema uma influência dual em vários tecidos e funções ligadas ao sistema cardiovascular. Essa característica permite ao

Correspondência:

Robson Augusto S. dos Santos

Departamento de Fisiologia e Biofísica, ICB, UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627 – 31270-901 – Belo Horizonte, MG, Brasil – Fax: (0XX31) 499-2924

SRA influenciar o crescimento vascular, por exemplo, tanto estimulando (Ang II) como inibindo [Ang-(1-7)]⁶. Dessa forma, em alguns tecidos, a ação predominante do SRA pode depender mais do perfil local de angiotensinas e/ou receptores que do nível absoluto do principal mediador, a angiotensina II. Em síntese, o SRA pode influenciar o sistema cardiovascular de uma forma dual tanto pela distribuição relativa de receptores AT₁ e AT₂, como da concentração relativa de angiotensinas, especialmente Ang II e Ang-(1-7).

Formação de angiotensinas no miocárdio

Existem várias evidências de que a Ang II e outras angiotensinas são formadas no coração. A renina, o angiotensinogênio, a enzima conversora de angiotensina (ECA) e os receptores angiotensinérgicos estão presentes no miocárdio⁷, sugerindo que a Ang II produzida localmente possa exercer ações autócrinas/parácrinas envolvidas na modulação da função cardíaca. A maior parte da renina presente no miocárdio é aparentemente de origem renal, existindo, no entanto, evidências de que, em certas condições como isquemia, ocorra aumento da expressão de RNAm para renina⁸. O angiotensinogênio, por sua vez, é sintetizado no coração, especialmente em vigência de hipertrofia ou falência cardíaca^{9,10,11}. A ECA, embora seja primariamente expressa no endotélio dos vasos coronarianos, em vigência de isquemia e/ou fibrose, é encontrada em outras células como miócitos e fibroblastos⁷. Uma questão ainda pendente é a de qual enzima, ECA ou quimase, seria a principal responsável pela formação de Ang II no coração humano^{12,13}. As evidências mais recentes são em favor de um papel

dominante para a ECA nesse processo⁷. Em resumo, existe ampla evidência de que a Ang II e outras angiotensinas possam ser formadas no coração. Dessa forma, o tecido miocárdico seria influenciado não só pelos níveis circulantes de angiotensinas como pela formação local desses peptídeos.

Ações cardíacas do SRA

A utilização dos inibidores da ECA e, mais recentemente, de antagonistas de receptores AT₁, revelou a importante influência exercida pelo SRA na função cardíaca. É claro hoje que a Ang II tem ações importantes em múltiplos níveis de funcionamento cardíaco, incluindo efeito trófico, aumento do inotropismo e cronotropismo, efeito pró-arritmogênico e abertura de canais iônicos. A diversidade dessas ações explica a importância do SRA na fisiopatogênese da hipertrofia cardíaca e falência miocárdica^{7,14,15} (Figura 1). As evidências para um papel chave do SRA incluem:

1. A produção local de Ang II no miocárdio;
2. A ativação do SRA em corações hipertrofiados ou insuficientes;
3. O efeito potente da Ang II sobre o crescimento de miócitos *in vitro*;
4. A eficiência do bloqueio farmacológico do SRA em modelos animais e em pacientes com hipertrofia e/ou insuficiência cardíaca⁷.

Hipertrofia cardíaca. Geralmente a hipertrofia cardíaca patológica se caracteriza tanto por um aumento do tamanho dos miócitos ventriculares, como pelo aumento da expressão de genes usualmente encontrados na vida fetal como miosina de cadeia pesada (β -MHC), α -actina e peptídeo atrial natriurético, o que poderia ser definido como reprogramação da carga genética miocitária. Um aumento de proteínas da matrix extracelular como colágeno (especialmente dos tipos I e III) e fibronectina são outra característica da hipertrofia cardíaca. Essas

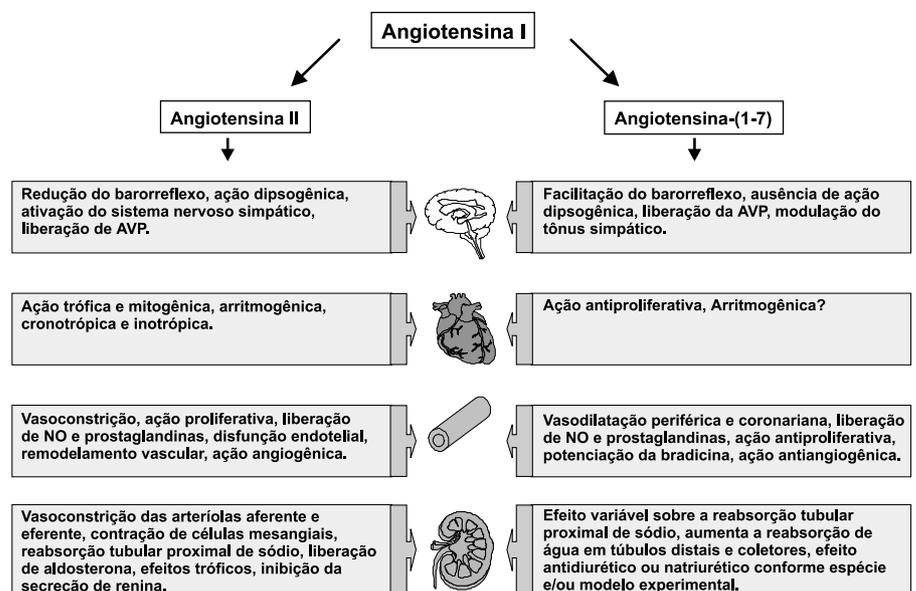


Figura 1 – Ações cardiovasculares e renais da angiotensina II e da angiotensina-(1-7).

alterações são as principais responsáveis pela fibrose ou remodelamento e, juntamente à reprogramação gênica, desempenham um papel crítico na redução da performance cardíaca e na fisiopatologia da falência miocárdica. A produção de proteínas da matrix extracelular é predominantemente feita por fibroblastos e aumenta em resposta a estímulos hipertróficos como a sobrecarga hemodinâmica. Vários estudos têm mostrado que a Ang II participa de todos os eventos descritos acima, incluindo hipertrofia dos miócitos, reprogramação gênica miocitária, proliferação de fibroblastos e acúmulo de proteínas da matrix extracelular. Além disso, a Ang II estimula a expressão de *immediate-early-genes* como c-fos, c-jun, jun β , egr-1 e c-myc¹⁶. Não se sabe ainda, no entanto, o exato significado dessa indução no processo de hipertrofia cardíaca. Todos esses efeitos parecem depender da ativação de receptores AT₁ (Figura 2). O papel dos receptores AT₂ das ações cardíacas do SRA ainda está sendo elucidado, existindo evidências, no entanto, de que a ação predominante seria contrária à exercida pelos receptores AT₁^{3,4,17} (Figura 2).

A Ang II é considerada o principal estímulo para a síntese de aldosterona pelas glândulas adrenais. Dados mais recentes indicam que esse hormônio pode ser formado localmente no coração, e que essa formação é também estimulada pela Ang II. A aldosterona produz importantes efeitos no coração incluindo aumento da síntese de colágeno tipo I e acúmulo de proteínas que poderia estar envolvido no processo de hipertrofia. A importância fisiopatológica da aldosterona foi recentemente enfatizada pelo estudo RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) que mostrou que a associação de antagonistas de aldosterona com inibidores da ECA e diuréticos de alça reduziu significativamente a mortalidade, em pacientes

com insuficiência cardíaca sintomática⁷.

Ações vasculares do SRA

Além do clássico efeito vasoconstrictor, conhecido há mais de um século, o SRA influencia a função vascular de várias maneiras. A Ang II tem geralmente efeito vasoconstrictor enquanto a Ang IV e a Ang-(1-7) são preferencialmente vasodilatadoras^{3,6}.

Endotélio. As células endoteliais possuem tanto receptores AT₁ como AT₂³. Existem também evidências para a existência de receptores endoteliais específicos para a Ang-(1-7)¹⁸ e Ang IV¹⁹. Os receptores AT₁ e AT₂ endoteliais estão em contato direto com a Ang II circulante. Tanto a ativação de receptores AT₁ como AT₂, no endotélio, podem produzir um efeito vasodilatador que contrabalançaria o efeito vasoconstrictor por ação direta nas células musculares lisas (via ativação de receptores AT₁). O mesmo efeito vasodilatador é produzido pela Ang-(1-7)^{5,20}. Enquanto o efeito vasodilatador via receptores AT₁ envolve liberação de NO e prostaglandinas, especialmente prostaciclina, aquele mediado por receptores AT₂ parece

envolver mecanismo não-dependente de NO ou prostaglandinas, sendo devido a metabólitos do ácido aracônico produzidos pela via citocromo P-450 monooxigenase^{3,4,21}. Já o efeito vasodilatador da Ang-(1-7) envolve tanto liberação de NO como de prostaglandinas. A contribuição relativa desses fatores varia com o território vascular e/ou espécie^{4,5,6} (Figura 2).

Além da influência vasodilatadora, a estimulação de receptores AT₁ estimula a produção de endotelinas; no entanto a influência que prevalece é a vasodilatadora.

O SRA, atuando no endotélio, exerce também influência modulatória importante sobre o crescimento e a proliferação celular. Tanto a estimulação de receptores endoteliais AT₁ como AT₂ e AT₁₋₇ podem antagonizar as ações tróficas exercidas pelos receptores AT₁, na musculatura lisa. Uma ação antiproliferativa direta da Ang-(1-7) em células musculares lisas também foi recentemente descrita²². A ação antiproliferativa mediada por receptores AT₁ também envolve a liberação de NO e PGI₂, enquanto a mediada por receptores AT₂ parece envolver ativação de fosfotirosinas fosfatases com conseqüente inibição da via das MAP quinases^{3,4}. O mecanismo molecular da ação antiprolifera-

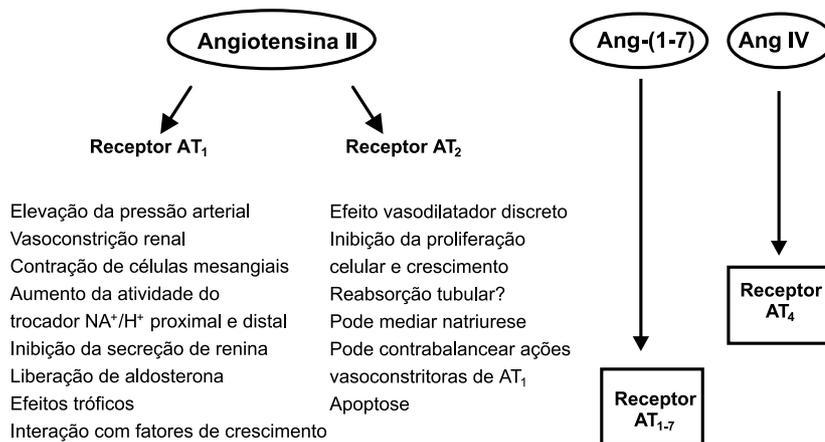


Figura 2 – Subtipos de receptores angiotensinérgicos (modificado de Navar et al., 1999).

ferativa da Ang-(1-7) ainda não é conhecido (Figura 1).

Efeitos deletérios da Ang II. Os efeitos da Ang II no endotélio, especialmente quando em excesso, são predominantemente deletérios, levando à disfunção endotelial e fibrose vascular (Figura 1). A estimulação da produção de TGF- β ^{7,15,19}, espécies reativas de oxigênio, endotelina e PAI-1 contribui para esses efeitos. A produção de PAI-1, por exemplo, reduz a conversão de plasminogênio em plasmina. A plasmina participa de forma importante na degradação da matrix extracelular e também pode ativar várias metaloproteases que hidrolisam o colágeno. Dessa forma, o aumento da expressão de PAI-1 pela Ang II tem como consequência um aumento da fibrogênese. Existem evidências de que a Ang IV seria na verdade o mediador desse efeito¹⁹.

Musculatura lisa. Como já mencionado acima, o SRA exerce uma potente ação vasoconstritora na vasculatura mediada pela Ang II, atuando em receptores AT₁. A ligação da Ang II a esses receptores ativa a proteína G com consequente ativação de fosfolipase C- β e formação de 1,4,5-trifosfato e diacilglicerol. O aumento da concentração intracelular de Ca⁺² e ativação de proteína C quinase consequentes a esses eventos resultariam nos efeitos biológicos da Ang II nessas células. Além do efeito vasoconstritor direto, a Ang II promove hipertrofia e remodelamento da musculatura lisa vascular, efeito esse dependente de fosforilação de tirosina-quinases e proteínas. Em células vasculares em cultura, a Ang II ativa várias vias dependentes de fosforilação de tirosina incluindo p21Ras, c-Src, *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), e janus quinase (JAK), que provavelmente estão envolvidas em seu efeito proliferativo. Indução de fatores de crescimento, especialmente o TGF- β , liberação de endotelina, produção de

12-HETE e de radicais livres provavelmente também participam no mecanismo dos efeitos proliferativos da Ang II, não só na vasculatura como em outros tecidos. Como já mencionado acima, o mecanismo molecular da ação anti-proliferativa da Ang-(1-7), em células musculares lisas, ainda não é conhecido (Figura 1).

Ainda com relação à atividade hipertrófica e proliferativa da Ang II, deve ser ressaltada a controvérsia ainda existente com relação ao papel dos receptores AT₂ nesses processos. Muito embora, uma ação contrária à dos receptores AT₁ descrita por muitos^{21,23,24,25}, existem estudos mostrando atividade proliferativa AT₂-mediada^{26,27}.

Interação SRA – cininas

Especialmente na vasculatura, o SRA e o sistema caliceína-cininas exercem ações opostas. O fato da

ECA atuar tanto na inativação da bradicinina (BK) como na conversão de Ang I para Ang II levou a hipótese, até hoje, ainda explorada, de que pelo menos, em parte, os efeitos farmacológicos dos inibidores da ECA sejam devidos tanto à redução da formação de Ang II como ao acúmulo circulante e tecidual de cininas²⁸. A observação de nosso laboratório^{29,30}, confirmada por vários outros^{20,31,32}, de que a Ang-(1-7) é capaz de potenciar a BK *in vivo*, e o fato da Ang-(1-7) também ser inativada pela ECA^{5,6}, introduziu novas possibilidades para explicar os efeitos farmacológicos dos inibidores da ECA e para o entendimento da interação autócrino/parácrina do SRA com as cininas (Figura 3). Assim, a Ang-(1-7) poderia atuar endogenamente como um fator contra-regulatório para a Ang II, não só por ligação em seus receptores específicos no endotélio como por amplificação da influência vasodilatadora da BK. Em vigência de tratamento com inibi-

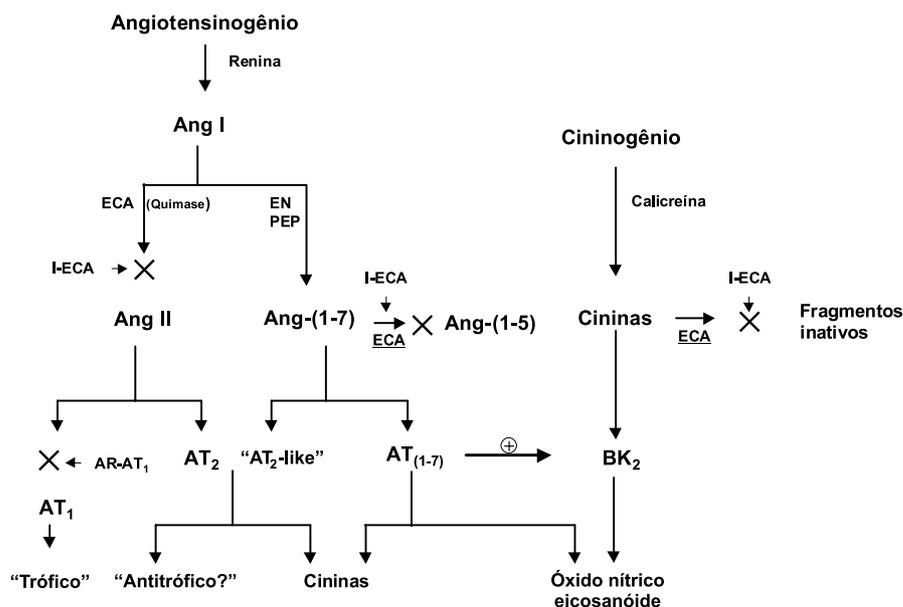


Figura 3 – Representação esquemática simplificada dos sistemas renina-angiotensina e caliceína-cininas. ECA, enzima conversora de angiotensina; NEP, endopeptidase neutra; PEP, prolil endopeptidase; AT₁ e AT₂, receptores de Ang II tipo 1 e tipo 2; “AT₂-like”, sítio de ligação sensível ao bloqueio por PD-123177/123319, BK₂, receptor B₂ de cininas; IECA, inibidores da ECA; AR-AT₁, antagonista de receptor AT₁.

dores da ECA, esses efeitos se acentuariam pelo acúmulo da Ang-(1-7) devido à redução de seu metabolismo por essa enzima. A possibilidade da interação Ang-(1-7)-cininas estar atuante em humanos, tratados crônicamente com inibidores da ECA, foi recentemente explorada³³, porém, de forma equivocada. Os autores utilizaram doses supra-máximas de Ang-(1-7) e não utilizaram o antagonista seletivo de Ang-(1-7)³⁴, ferramenta mais apropriada na condição dos pacientes, na qual os níveis de Ang-(1-7) já estão sabidamente elevados^{5,6,7}. Um papel modulador da Ang-(1-7) sobre a ação vasoconstritora da Ang II, em humanos, também foi recentemente descrito³⁵.

Efeitos renais do SRA

O SRA tem um papel fundamental na regulação do equilíbrio hidroeletrolítico, em várias situações fisiológicas e fisiopatológicas, principalmente por meio de seus efeitos renais³⁶. Dados recentes têm demonstrado que esses efeitos do SRA sobre o rim são bastante complexos, envolvendo a participação de múltiplos mediadores que agem em vários tipos e subtipos de receptores angiotensinérgicos. Os componentes do SRA modulam a função renal atuando em nível vascular, glomerular e tubular, além de interagirem com outros mediadores.

Um dos mecanismos de ativação do SRA se dá pelos estímulos que promovem a liberação de renina, armazenada no aparelho justaglomerular. Os estímulos primários para a liberação de renina são a redução na pressão de perfusão renal, a restrição à ingestão de sódio e a perda aumentada de sódio urinário. A liberação de renina é regulada pelo grau de estiramento da arteríola aferente do glomérulo. Sendo assim, a diminuição do estiramento das células justaglomerulares

produziria hiperpolarização e queda das concentrações de cálcio intracelular, aumentando a liberação de renina³⁷. É também importante o papel de sinais tubulares na liberação de renina. A redução da concentração de sódio tubular provoca inibição à liberação de renina, enquanto o aumento do sódio a estimula. A inibição da secreção de renina é feita especialmente por um *feedback* de alça curta pela angiotensina II (Ang II) intrarenal ou circulante^{1,37}. Além disso, há um controle neural importante (receptores b-adrenérgicos) e uma modulação hormonal e local sobre a liberação de renina³⁸. A prostaglandina E₂ e a prostaciclina exercem um efeito estimulatório, enquanto a endotelina, a vasopressina, o peptídeo atrial natriurético e o óxido nítrico a inibem³⁷.

Assim, em resposta a uma série de estímulos sistêmicos e locais, pode ocorrer liberação de renina que resultará em formação de Ang II (e outras angiotensinas) tanto circulante quanto localmente^{4,5}.

O SRA intra-renal

De forma similar ao que ocorre no coração, existem vários estudos que mostram a presença de um SRA renal intrínseco, que participa da regulação da hemodinâmica renal, do balanço túbulo-glomerular e da homeostase do sódio³⁹. A renina, o angiotensinogênio, a ECA e os receptores angiotensinérgicos estão localizados em diversas porções do néfron. A expressão desses componentes pode ser modulada. Foi observado, por exemplo, que o RNAm para angiotensinogênio e para renina, no córtex renal, tem sua expressão modulada conforme a ingestão de sódio, aumentando em presença de depleção deste íon^{40,41}. Além disso, foram identificados oito peptídeos angiotensinérgicos em homogenato de tecido renal⁴². Os níveis renais de Ang

I, Ang II, Ang-(1-7) e Ang-(1-9) foram maiores que os níveis circulantes⁴². Esses dados sugerem uma possível participação local de outras angiotensinas, sobretudo a Ang-(1-7), nas ações renais do SRA. Em relação aos receptores angiotensinérgicos, vários estudos têm mostrado a presença de receptores AT₁ em todo o rim, sobretudo no córtex medular^{43,44}. Os receptores AT₂, embora menos abundantes em animais adultos, têm sido detectados no glomérulo e em túbulos distais^{45,46}. Existem evidências de que a expressão desses receptores possa variar de acordo com o desenvolvimento e a maturação pós-natal do rim⁴⁷. Para exemplificar, foram observados níveis elevados de renina e aumento da expressão do gene para o receptor AT₁ em presença de crescimento renal acelerado⁴⁸. Além dos receptores AT₁ e AT₂, existem evidências de que outras angiotensinas como a Ang-(1-7) e a Ang IV se liguem a receptores específicos em nível renal^{5,6,49}. Em resumo, assim como no coração e nos vasos, o SRA exerce efeitos renais tanto através de seus mediadores circulantes quanto pelo perfil local de seus componentes.

Ações renais da angiotensina II

Fisiologicamente, a Ang II age tanto como um hormônio circulante quanto um componente ativo do SRA intra-renal, promovendo a retenção de sal e água e, conseqüentemente, a manutenção do fluido extracelular^{50,51}. A principal ação da Ang II, em estados de contração do volume do líquido extracelular, é reduzir a excreção renal de sódio por meio de alterações na hemodinâmica renal, por ação direta sobre o túbulo proximal, aumentando a reabsorção de sódio e por este aumento nos túbulos distal e coletor, mediado pela aldosterona, principal-

mente^{50,51}. Adicionalmente, a Ang II promove a liberação de vasopressina, aumenta a sede, o apetite por sal e a absorção intestinal de sódio, que levam também a um aumento de volemia⁵⁰.

Inicialmente, acreditava-se que as ações sistêmicas da Ang II fossem os principais fatores responsáveis pela homeostase do sódio. Entretanto, tem sido demonstrada a importância de ações diretas da Ang II sobre o rim, determinando seu efeito antinatriurético^{50,51}. Essas ações ocorrem em concentrações relativamente baixas de Ang II (picomoles) quando comparadas com as concentrações 10 a 100 vezes maiores, que são necessárias para os efeitos extra-renais⁵⁰.

As ações extra-renais da Ang II com reflexos diretos na função renal, incluem a estimulação do sistema nervoso simpático e o aumento da liberação de aldosterona⁵⁰. O efeito antinatriurético da Ang II pode ser mediado, em parte, pelo aumento de atividade da inervação simpática sobre o rim, que determina uma vasoconstrição renal e, conseqüentemente, uma maior reabsorção tubular de sódio⁵⁰. A outra ação extra-renal já bem conhecida é o estímulo à biossíntese de aldosterona pela camada glomerular da adrenal, determinando aumento da reabsorção de sódio e água no néfron distal⁵¹.

Duas ações diretas da Ang II em baixas concentrações foram bem caracterizadas: vasoconstrição da arteríola eferente e aumento da reabsorção tubular de sódio.

Com relação à arteríola eferente, a Ang II eleva significativamente sua resistência, alterando menos o tônus da arteríola aferente a não ser que haja aumento da pressão de perfusão renal^{51,52}. A conseqüência desse aumento desproporcional na resistência da arteríola eferente em relação à aferente é uma elevação do gradiente de pressão hidráulica transglomerular, resultando em maior pressão transcapilar de ultrafiltração⁵². Esse efeito

predominante sobre a arteríola eferente faz com que o ritmo de filtração glomerular (RFG) seja mantido constante pelo aumento da fração de filtração, principalmente quando há queda da pressão de perfusão renal⁵³. No entanto, alguns estudos experimentais mais recentes mostram que a Ang II determina vasoconstrição similar em ambas arteríolas, com discreto predomínio do efeito sobre a eferente⁵⁴. Não está bem definido ainda qual o significado dessas ações *in vivo*, pois a Ang II estimula a liberação de várias substâncias vasoativas que podem modular o tônus das arteríolas em nível pré e pós-glomerular⁵⁴. A Ang II promove a liberação de substâncias vasodilatadoras tais como o óxido nítrico (NO) e metabólitos do ácido aracdônico (PGE₂, PGI₂ e ácido epoxieicosatrienóico) que contrarregulam seus efeitos vasoconstritores⁵⁴. Alguns estudos sugerem que o NO atue predominantemente sobre a arteríola aferente, atenuando significativamente a vasoconstrição determinada pela Ang II, contribuindo para o aumento da fração de filtração⁵⁵. Além dessas substâncias vasodilatadoras, a Ang II aumenta a expressão gênica, a síntese e a liberação de endotelina 1 (ET-1), que é um potente vasoconstritor⁵⁶. Assim sendo, os efeitos da Ang II sobre a hemodinâmica renal são bastante complexos e podem ser modulados por fatores parácrinos e autócrinos⁵⁴.

Além desse efeito vascular, a Ang II exerce grande influência sobre o tônus da região mesangial do glomérulo. A Ang II promove contração das células mesangiais, determinando redução do coeficiente de ultrafiltração dos capilares glomerulares (Kf)³. Esse efeito sobre o Kf é atenuado pela ação vasodilatadora de prostaglandinas, cuja produção é estimulada também pela Ang II⁵⁴. Assim sendo, o resultado final desses efeitos da Ang II é um RFG relativamente constante

a despeito de alterações hemodinâmicas sistêmicas.

A segunda ação direta da Ang II sobre o rim se dá em nível do túbulo proximal. Utilizando técnicas de micropunção e microperfusão renal, foi observado que a Ang II, possui um efeito bimodal sobre o transporte de sódio no túbulo proximal. A Ang II, em concentrações de 1 pM a 100 pM, estimula significativamente a reabsorção tubular de sódio. No entanto, em concentrações mais elevadas, da ordem de 0,1 µM a 1 µM, a Ang II inibe esse transporte de sódio⁵⁷. Vários estudos sugerem que, em concentrações fisiológicas (1 pM a 100 pM), a Ang II promove a reabsorção tubular proximal de bicarbonato de sódio por meio ativação do trocador Na⁺-H⁺⁵⁸. A Ang II também estimula o trocador Na⁺-H⁺ no néfron distal bem como a H⁺-ATPase, participando da regulação da acidificação urinária⁵⁸. Dessa forma, a Ang II, além de possuir ação antinatriurética, também atua regulando a excreção renal de ácidos.

Outro mecanismo pelo qual a Ang II promove aumento na reabsorção tubular de sódio é decorrente de seus efeitos sobre a hemodinâmica renal⁵⁴. A Ang II produz diminuição do fluxo sanguíneo medular renal e aumento da osmolalidade do interstício medular, tanto pela vasoconstrição da arteríola eferente quanto por sua ação direta sobre a *vasa recta*⁵⁴. A osmolalidade aumentada do interstício medular pode aumentar a capacidade do rim em concentrar a urina, favorecendo a reabsorção passiva de sódio e água no segmento fino ascendente da alça de Henle⁵¹⁻⁵⁴.

Em contraste com seus efeitos antinatriuréticos, a Ang II produz natriurese quando infundida em concentrações suprafisiológicas capazes de elevarem a pressão arterial média^{27,36,51}. Esse efeito natriurético da Ang II é principalmente causado por um aumento da pressão de perfusão

renal e, adicionalmente, por ação inibitória direta sobre a reabsorção tubular proximal. Esse efeito, denominado natriurese induzida pela pressão, parece envolver alterações peritubulares nas forças de Starling ou nas pressões intersticiais, aumentando o fluxo retrógrado de fluidos para o lúmen tubular^{36,59}. Esse efeito natriurético funciona como um sistema de *feedback* negativo que atua sobre a retenção de sódio produzida pela Ang II^{36,59}. A relevância fisiológica desse mecanismo é ilustrada pela observação de que quando se impede artificialmente a elevação da pressão de perfusão renal durante a infusão de Ang II, ocorre um aumento contínuo da reabsorção de sódio, produzindo-se edema agudo de pulmão. Esse quadro é revertido pela elevação da pressão de perfusão renal com conseqüente natriurese produzida pela infusão de Ang II⁵⁹. Dessa forma, o efeito final de diferentes níveis de Ang II sobre a excreção de sódio e água depende criticamente de um equilíbrio entre ações antinatriuréticas e natriuréticas relacionadas à pressão de perfusão renal.

À semelhança do que ocorre no sistema cardiovascular, em nível renal, a Ang II também participa de mecanismos fisiopatológicos envolvidos em diversos tipos de glomeruloesclerose, por meio do estímulo à fibrogênese, à hipertrofia de células mesangiais e ao crescimento celular³. A Ang II influencia o crescimento de células mesangiais e a síntese de vários componentes da matrix extracelular pela ativação de receptores AT₁. Esse efeito é potenciado pela presença de insulina e parece estar envolvido na progressão da nefropatia diabética. Atuando sobre as células mesangiais, a Ang II estimula a síntese de endotelina, fator de crescimento derivado de plaquetas e interleucina 6, os quais promovem proliferação dessas células⁵⁴. No entanto, os efeitos da Ang II são mais pronunciados sobre a síntese protéica que

sobre a proliferação de células mesangiais. A Ang II estimula a transcrição e a biossíntese do colágeno tipo I, fibronectina e *biglycan*, via ativação de receptores AT₁³. Esses efeitos parecem ser mediados pela estimulação ao TGF- β ⁶⁰. A importância dessas ações proliferativas e mitogênicas da Ang II sobre o rim vem sendo confirmada pelos efeitos benéficos obtidos com o bloqueio farmacológico do SRA¹⁵. Tanto os inibidores da ECA quanto, mais recentemente, os antagonistas de receptores AT₁ mostraram-se capazes de diminuir a proteinúria, retardar a glomeruloesclerose e prolongar a sobrevivência de néfrons remanescentes em patologias, como a nefropatia diabética¹⁵. Para exemplificar, foi observado que o tratamento de ratos hipertensos sensíveis ao sal (DOCA) com antagonistas de receptores AT₁ (candesartan – 1 mg/kg/dia) ou inibidores da ECA (enalapril – 10 mg/kg/dia), em doses incapazes de reduzir a pressão arterial, produziu, de modo similar, redução significativa na excreção urinária de proteína e induziu melhora histológica das lesões renais, associada à diminuição dos níveis de TGF- β , fibronectina, laminina e colágeno⁶¹. Vários modelos experimentais de lesão como a nefrectomia subtotal, glomerulonefrites e a nefropatia por ciclosporina A têm também mostrado que a Ang II promove glomeruloesclerose em parte por mecanismo de *up-regulation* do TGF- β e esse efeito é bloqueado parcialmente pelo uso de inibidores da ECA ou de antagonistas de receptores AT₁⁶².

Receptores angiotensinérgicos renais

Até recentemente, a maior parte das ações renais da Ang II era atribuída exclusivamente à ativação de receptores AT₁ acoplados a diferentes vias de transdução de sinais, incluindo a

ativação de fosfolipases C e A₂, a inibição da adenilato-ciclase, a abertura de canais de cálcio e a ativação de tirosina quinases^{3,63}. Estudos de imunistoquímica demonstraram a presença de receptores AT₁ na superfície luminal das células tubulares proximais e distais, no músculo liso das arteríolas aferente e eferente e nas células mesangiais do glomérulo⁶⁴. Existem evidências de que no túbulo proximal a Ang II se acople a uma proteína G inibitória sensível à toxina pertussis, reduzindo a atividade da adenilato-ciclase e promovendo acúmulo de AMP cíclico, com conseqüente reabsorção de bicarbonato de sódio^{3,63,51}. Adicionalmente, a ativação da fosfolipase A₂ com subseqüente metabolização do ácido aracdônico parece mediar o efeito natriurético da Ang II, agindo em receptores luminiais. A ativação da fosfolipase C é responsável por mediar os efeitos da Ang II sobre a hemodinâmica renal⁶³.

Apesar da evidente relevância fisiológica dos receptores AT₁, recentemente, têm sido detectados importantes efeitos renais da Ang II mediados por receptores AT₂^{3,65}. O papel fisiológico dos receptores AT₂ demorou a ser estabelecido pelo fato de serem menos abundantes que os receptores AT₁ e mais freqüentes no período fetal^{3,65}. Os receptores AT₂ parecem antagonizar alguns efeitos renais mediados por receptores AT₁. Dessa forma, o estímulo aos receptores AT₂ produz vasodilatação e natriurese, além de inibir a proliferação e promover a diferenciação celular^{3,65}. Esses efeitos do receptor AT₂ ocorrem por vias autócrinas, envolvendo a liberação de bradicinina, NO e GMP cíclico⁶⁵. Dessa forma, o receptor AT₂ parece ter um papel de contra-regulador sobre os efeitos pressores e antinatriuréticos mediados pelo receptor AT₁⁶⁵.

Finalmente, vale ressaltar que tanto os receptores AT₁ quanto os receptores AT₂ podem ser estimulados por

outros mediadores do SRA, porém com menor afinidade de ligação do que a Ang II³. Por exemplo, a Ang IV e a Ang-(1-7) se ligam fracamente a esses receptores e existem diversas evidências de agirem em receptores específicos.³ Sendo assim, as ações renais do SRA irão variar conforme o envolvimento de diversos mediadores, múltiplos receptores e interações variáveis com outros sistemas/substâncias reguladores.

Ações renais da angiotensina-(1-7)

Dentre os possíveis mediadores do SRA, a Ang-(1-7) é particularmente interessante devido à sua seletividade, atribuída à ausência do aminoácido fenilalanina (Phe) na posição C-terminal¹, e o fato de sua formação ocorrer independentemente da ECA^{5,6}. Acreditava-se, a princípio, que a presença de Phe na posição 8 da molécula era essencial para desencadear respostas biológicas e, conseqüentemente, que os fragmentos aminoterminais da Ang II eram metabólitos inertes de sua degradação⁶⁶. A importância da fenilalanina na posição C-terminal pode ser ilustrada pela ausência dos efeitos pressor e dípsogênico, após a administração periférica ou intracérebroventricular de Ang-(1-7)⁵.

Várias rotas enzimáticas podem estar envolvidas na formação de Ang-

(1-7)^{5,6}. É interessante ressaltar que a Ang-(1-7) é degradada em Ang-(1-5) por ação da ECA⁶, o que também explica o aumento de sua concentração plasmática e tecidual com o tratamento com inibidores da ECA^{5,6}.

Dentre as ações biológicas mais relevantes da Ang-(1-7) identificadas até o momento, várias se referem ao controle do equilíbrio hidroeletrólítico. De forma sintética, observou-se que a Ang-(1-7) encontra-se presente em regiões do SNC (núcleos supra-ópticos e paraventriculares) envolvidas no controle da osmolaridade e volemia, promove a liberação de vasopressina *in vitro*, apresenta atividade antidiurética potente em ratos submetidos à sobrecarga hídrica, aumenta a reabsorção de água em túbulos proximais e ductos coletores intramedulares e produz natriurese em animais anestesiados submetidos à desnervação renal^{49,67}. A ação antidiurética *in vivo* da Ang-(1-7) não foi bloqueada por um antagonista de receptores V₂ da vasopressina, em dose capaz de abolir a antidiurese produzida pela administração de vasopressina⁴⁹. Dados adicionais indicam que a ação antidiurética da Ang-(1-7) pode ser modulada por prostaglandinas, havendo potenciação da antidiurese em ratos submetidos à diurese hídrica pré-tratados com indometacina⁴⁹. Em estudos *in vitro*, utilizando rim isolado de rato, foi observado um efeito natriurético após

a administração de Ang-(1-7)⁶⁸. Handa et al. (1996)⁶⁹ também observaram aumento da excreção de sódio e água após administração intrarrenal de Ang-(1-7) em ratos repletos de sódio, anestesiados e com rins denervados. Adicionalmente, Andreatta-Van Leyen et al. (1993)⁷⁰ mostraram um efeito inibitório da Ang-(1-7) no transporte de sódio em cultura de células do epitélio renal. Uma avaliação mais direta dos efeitos da Ang-(1-7) na função renal, feita pela administração de seu antagonista seletivo, [D-Ala⁷]-Ang-(1-7) (A-779)³⁴, sugere que esse peptídeo tenha predominantemente ação antidiurética e antinatriurética^{49,67}. O efeito diurético agudo do A-779 foi associado a aumento do RFG e redução da osmolalidade urinária^{49,67}. O conjunto desses dados sugere que a Ang-(1-7) pode, assim como a Ang II, ter ação natriurética ou antinatriurética dependendo das condições experimentais. O papel dessa angiotensina, na função renal humana, ainda não foi investigado.

Em resumo, o SRA tem importantes ações cardiovasculares e renais mediadas pela Ang II e outras angiotensinas atuando em múltiplos receptores. A abordagem clínico-experimental da multiplicidade de mediadores e receptores do SRA poderá abrir novas perspectivas terapêuticas para o tratamento de doenças cardiovasculares e renais.

Abstract

The renin-angiotensin system (RAS) is considered one of the most important regulatory systems for cardiovascular homeostasis. The influence of the RAS on renal and cardiovascular functions is extremely complex involving

multiple targets, mediators and receptors. In addition, the regulatory action of the RAS are mediated by a variety of intracellular signal transduction cascades. In this brief review we will focus on the multiple cardiovascular and renal effects of the RAS with emphasis on angiotensin II, the major hemodynamic effector of this system.

Keywords: Angiotensin II; Angiotensin-(1-7); Hypertension; Kidney; Heart hypertrophy; Renin-angiotensin system.

Referências

- Ferrario CM, Barnes KL, Block CH, Brosnihan KB, Diz DI, Khosla MC, Santos RAS. Pathways of angiotensin formation and function in the brain. *Hypertension* 15: I13-I19, 1990.
- Baltatu O, Bader M, Ganten D. Angiotensin. In: Fink G (ed.), *Encyclopedia of Stress*. New York, NY: Academic Press, 2000, pp. 195-9.
- Ardailou R. Angiotensin II receptors. *J Am Soc Nephrol* 10: S30-S39, 1999.
- Inagami T. Molecular biology and signaling of angiotensin receptors: an overview. *J Am Soc Nephrol* 10: S2-S7, 1999.
- Santos RAS, Campagnole-Santos MJ. Central and peripheral actions of angiotensin-(1-7). *Braz J Med Biol Res* 27: 1033-47, 1994.
- Ferrario CM, Chappell MC, Dean RH, Iyer SN. Novel angiotensin peptides regulate blood pressure, endothelial function, and natriuresis. *J Am Soc Nephrol* 9: 1716-22, 1998.
- Wollert KC, Drexler H. The renin-angiotensin system and experimental heart failure. *Cardiovasc Res* 43: 838-49, 1999.
- Danser AHJ, Van Kesteren CAM, Bax WA et al. Prorenin, renin, angiotensinogen, and angiotensin-converting enzyme in normal and failing human hearts. Evidence for renin binding. *Circulation* 96: 220-36, 1997.
- Baker KM, Chernin MI, Wixon SK, Aceto JF. Renin-angiotensin system involvement in pressure-overload cardiac hypertrophy in rats. *Am J Physiol* 259: H324-H332, 1990.
- Lindpainter K, Lu W, Niedermayer N et al. Selective activation of cardiac angiotensinogen gene expression in post-infarction ventricular remodeling in the rat. *J Mol Cell Cardiol* 25: 133-43, 1993.
- Finckh M, Hellmann W, Ganten D et al. Enhanced cardiac angiotensinogen gene expression and angiotensin converting enzyme activity in tachypacing-induced heart failure in rats. *Basic Res Cardiol* 86: 313-6, 1991.
- Urata H, Healy B, Stewart RH, Bumpus FM, Hussain A. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 66: 883-90, 1990.
- Urata H, Kinoshita A, Perez DM et al. Cloning of the gene and cDNA for human heart chymase. *J Biol Chem* 266: 17173-9, 1991.
- Gavras H. Historical evolution of angiotensin II receptor blockers: therapeutic advances. *J Am Soc Nephrol* 10: S255-S257, 1999.
- Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev* 52 (1): 11-34, 2000.
- Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts: critical role of the AT₁ receptor subtype. *Circ Res* 73: 412-23, 1993.
- Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 33: 613-21, 1999.
- Tallant EA, Lu X, Weiss RB, Chappell MC, Ferrario CM. Bovine aortic endothelial cells contain an angiotensin-(1-7) receptor. *Hypertension* 29: 388-93, 1997.
- Brunner-La Rocca HP, Gautam V, Esler MD. Recent insight into therapy of congestive heart failure: focus on ACE inhibition and angiotensin – II antagonism. *J Am Coll Cardiol* 33: 1163-73, 1999.
- Li P, Chappell MC, Ferrario CM, Brosnihan KB. Angiotensin-(1-7) augments bradikinin-induced vasodilation by competing with ACE and releasing nitric oxide. *Hypertension* 29 (part 2): 394-400, 1997.
- Arina S, Endo Y, Yaoita H et al. Possible role of P-450 metabolites of arachidonic acid in vasodilator mechanism of angiotensin II type 2 receptor in the isolated microperfused rabbit afferent arteriole. *J Clin Invest* 100: 2816-23, 1997.
- Freeman EJ, Chisolm GM, Ferrario CM, Tallant EA. Angiotensin-(1-7) inhibits vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension* 28: 104-8, 1996.
- Stoll M, Steckelings UM, Paul M, Bottari SP, Metzger R, Unger T. The angiotensin II AT₂ receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest* 95: 651-7, 1995.
- Nakajima M, Hutchinson HG, Fujinaga M et al. The angiotensin II type 2 (AT₂ receptor) antagonizes the growth effects of the AT₁ receptor: gain-of-function study using gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 10663-7, 1995.
- Booz GW, Baker KM. Role of type 1 and type 2 angiotensin receptors in angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Hypertension* 28: 635-40, 1996.
- Levy BI, Benessiano J, Henrion D et al. Chronic blockade of AT₂-subtype receptor prevents the effect of angiotensin II on the rat vascular structure. *J Clin Invest* 98: 418-25, 1996.
- Sabri A, Levy BI, Poitevin P et al. Differential roles of AT₁ and AT₂ receptor subtypes in vascular trophic and phenotypic changes in response to stimulation with angiotensin II. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 17: 257-64, 1997.
- Campbell DJ, Kladis A, Duncan A. Nephrectomy, converting enzyme inhibition and angiotensin peptides. *Hypertension* 22: 513-22, 1993.
- Lima CV, Paula RD, Resende FL, Khosla MC, Santos RAS. Potentiation of the hypotensive effect of bradykinin by short-term infusion of angiotensin-(1-7) in normotensive and hypertensive rats. *Hypertension* 30 (part 2): 542-8, 1997.
- Paula RD, Lima CV, Khosla MC, Santos RAS. Angiotensin-(1-7) potentiates the hypotensive effect of Bradykinin in conscious rats. *Hypertension* 26 (part 2): 1154-9, 1995.
- Deddish PA, Marcic B, Jackman HL, Wang HZ, Skidgel AR, Erdos EG. N-domain specific substrate and c-domain inhibition of angiotensin-converting enzyme: angiotensin-(1-7) and Keto-ACE. *Hypertension* 31: 912-7, 1998.
- Oliveira MA, Fortes ZB, Santos RAS, Khosla MC, Carvalho MHC. Synergistic effect of angiotensin-(1-7) on bradykinin arteriolar dilatation *in vivo*. *Peptides* 20: 1195-201, 1999.
- Davie AP, McMurray JJV. Effect of angiotensin-(1-7) and bradykinin in patients with heart failure treated with an ACE inhibitor. *Hypertension* 34: 457-60, 1999.
- Santos RAS, Campagnole-Santos MJ, Baracho NCV et al. Characterization of a new angiotensin antagonist selective for angiotensin-(1-7) are mediated by specific angiotensin receptors. *Brain Res Bull* 35 (4): 293-8, 1994.

35. Roks AJM, Geel PPV, Pinto YM et al. Angiotensin-(1-7) is a modulator of the human renin-angiotensin system. *Hypertension* 34: 296-301, 1999.
36. Hall JE. The renin-angiotensin system: renal actions and blood pressure regulation. *Comprehensive Therapy* 17: 8-17, 1991.
37. Kaplan NM. Primary Hypertension: Pathogenesis. In: Klaplan NM (ed.), *Clinical Hypertension*. Williams and Wilkins Baltimore 1994; p. 482.
38. Keeton TK, Campbell WB. The pharmacologic alteration of renin release. *Pharmacol Rev* 31: 81-157, 1981.
39. Dzau VJ. Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation* 77 (Suppl I): I-4-I-13, 1998a.
40. Dzau VJ, Wilcox CS, Sands K, Duncel P. Dog inactive renin: biochemical characterization and secretion into renal plasma and lymph. *Am J Physiol* 250: E55-E62, 1986.
41. Dzau VJ. Molecular and physiological aspects of tissue renin-angiotensin system: emphasis on cardiovascular control. *J of Hypertension* 6 (Suppl 3): S-7-S-12, 1988b.
42. Campbell DJ, Lawrence AC, Towrie A, Kladis A, Valentin AJ. Differential regulation of angiotensin peptide levels in plasma and kidney of the rat. *Hypertension* 18: 763-73, 1991.
43. Kakinuma Y, Fogo A, Inagami T, Ichikawa I. Intrarenal localization of angiotensin II type 1 receptor mRNA in the rat. *Kidney Int* 43: 1229-35, 1992.
44. Llorens-Cortes C, Greenberg B, Huang H, Corvol P. Tissue expression and regulation of type 1 angiotensin II receptor subtypes by quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. *Hypertension* 24: 538-48, 1994.
45. Ozono R, Wang ZQ, Moore AF, Inagami T, Siragy HM, Carey RM. Expression of the subtype 2 angiotensin (AT₂) receptor protein in rat kidney. *Hypertension* 30: 1238-46, 1997.
46. Siragy HM, Senbonmatso T, Ichiki T, Inagami T, Carey RM. Increased renal vasodilator prostanoids prevent hypertension in mice lacking the angiotensin subtype-2 receptor. *J Clin Invest* 104: 181-8, 1999.
47. Tufro-McCreddie A, Harrison JK, Everett AD, Gomez RA. Ontogeny of angiotensin II type 1 receptor gene expression in the rat. *J Clin Invest* 90: 1-9, 1993.
48. Yosipiv IV, El-Dahr SS. Activation of angiotensin-generating systems in the developing rat kidney. *Hypertension* 27: 281-6, 1996.
49. 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* 27: 875-84, 1996.
50. Hall JE. Control of sodium excretion by angiotensin II: intrarenal mechanisms and blood pressure regulation. *Am J Physiol* 250: R960-R972, 1986.
51. Ichikawa I, Harris RC. Angiotensin actions in the kidney. Renewed insight into the old hormone. *Kidney Int* 40: 583-96, 1991.
52. Navar LG, Rocivall R. Contribution of the renin-angiotensin system to the control of intrarenal hemodynamics. *Kidney Int* 25: 857-63, 1984.
53. Ichikawa I, Brenner BM. Importance of efferent arteriolar vascular tone in regulation of proximal tubule fluid and glomerulotubular balance in the rat. *J Clin Invest* 65: 1192-9, 1980.
54. Arendshorst WJ, Brännström K, Ruan X. Actions of angiotensin II on the renal microvasculature. *J Am Soc Nephrol* 10: S149-S161, 1999.
55. Ito S, Arima S, Ren Y-L, Juncus LA, Carretero O. Endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide modulates angiotensin II action in the isolated microperfused rabbit afferent but not efferent arteriole. *J Clin Invest* 91: 2012-9, 1998.
56. Herize A, Jover B, Bouriquet N, Mimiran A. Prevention of the cardiovascular and renal effects of angiotensin II by endothelin blockade. *J Auton Pharmacol* 31: 10-4, 1998.
57. Harris PJ, Navar LG. Tubular transport responses to angiotensin. *Am J Physiol* 248: F621-F630, 1985.
58. Barreto-Chaves MLM, Mello-Aires M. Effect of luminal angiotensin II and ANP on early and late cortical distal HCO₃ – reabsorption. *Am J Physiol* 271: F977-F984, 1996.
59. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 10: S258-S265, 1999.
60. Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 93: 2431-7, 1994.
61. Kim S, Ohta K, Imagushi A et al. AT₁-receptor mediated stimulation by angiotensin II of rats aortic fibronectin gene expression *in vivo*. *Br J Pharmacol* 113: 662-3, 1994.
62. Peters H, Border WA, Noble NA. Targeting TGF-β overexpression in renal disease: maximizing the antifibrotic action of angiotensin II blockade. *Kidney Int* 54: 1570-80, 1998.
63. Douglas JG, Hopfer U. Novel aspects of angiotensin receptors and signal transduction in the kidney. *Ann Rev Physiol* 56: 649-69, 1994.
64. Navar G, Harrison-Bernard LM, Imig JD, Wang CT, Cervenka L, Mitchell K. Intrarenal angiotensin II generation and renal effects of AT₁ receptor blockade. *J Am Soc Nephrol* 10: S266-S272, 1999.
65. Carey RM, Wang ZQ, Siragy HM. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension* 35: 155-63, 2000.
66. Khosla MC, Smeby RR, Bumpus FM. Structure-activity relationship in angiotensin II analogues. In: Page IH and Bumpus FM (eds.), *Handbook of Experimental Pharmacology Angiotensin*. Springer-Verlag, Berlin, vol. 37: pp. 126-61, 1974.
67. Simões e Silva AC, Baracho NCV, Passaglio KT, Santos RAS. Renal actions of angiotensin-(1-7). *Braz J Med Biol Res* 30 (4): 503-13, 1997.
68. Delli Pizzi A, Hilchley SD, McGiff JC, Quilley CP. Renal actions of angiotensin-(1-7): comparison with angiotensin II. *The Pharmacologist* 34 (3): 326, 1992.
69. Handa RK, Ferrario CM, Strandhoy JW. Renal actions of angiotensin-(1-7): *in vivo* and *in vitro* studies. *Am J Physiol* 270: F141-F147, 1996.
70. Andreatta-Van Leyen S, Romero MF, Khosla MC, Douglas JG. Modulation of phospholipase A₂ activity and transport by angiotensin-(1-7). *Kidney Int* 44: 932-6, 1993.