

Vias Alternativas da Angiotensina I. O Vislumbre de Novas Possibilidades no Tratamento da Hipertensão e Insuficiência Cardíaca

Emílio Antonio Francischetti

Rio de Janeiro, RJ

Embora a contribuição do sistema renina-angiotensina (SRA) na gênese e manutenção da hipertensão arterial essencial não esteja plenamente esclarecida, é bastante provável sua participação nas complicações e adaptações estruturais do coração e sistema vascular, durante a evolução do processo hipertensivo. Mais recentemente vem-se estabelecendo, inclusive, que o sistema tem papel relevante na fisiopatologia de modelos clínicos e experimentais de insuficiência cardíaca.

Nos últimos anos, dois fatos novos mostraram que os esforços dos cientistas, que vêm trabalhando há quase um século com a renina, não foram em vão. O primeiro, é representado pela descoberta de novas drogas – inibidores de enzima de conversão de angiotensina, inibidores da renina e antagonistas de receptores AT_1 da angiotensina II (ANG II), que atuam em pontos específicos da cascata do SRA, controlando, muitas vezes, pacientes com hipertensão e/ou insuficiência cardíaca, ou mesmo, prevenindo a insuficiência renal de hipertensos e diabéticos. O segundo, se expressa na identificação de genes que codificam enzimas e precursores peptídicos do sistema.

O presente editorial tem por objetivo lembrar que o SRA se expressa além do sangue circulante, em tecidos locais como o coração, cérebro, adrenais e os vasos. E apontar, também, que a ANG II pode ser formada por outras enzimas que não a enzima de conversão ou cininase II (ECA) e que a angiotensina I (ANG I) tem vias alternativas em sua conversão, cuja importância biológica começa a ser vislumbrada.

O sistema circulante

O sistema circulante produz ANG II por processo enzimático, do qual fazem parte o angiotensinogênio (AoANG) e a ANG I clivados, respectivamente, pela renina e pela ECA. A reação ocorre no sangue circulante, a renina é sintetizada e secretada pelo aparelho justaglomerular e a ECA encontra-se ancorada à superfície do endotélio pulmonar e vascular. A renina e a ECA atuam em pontos específicos da ligação entre os aminoácidos

dos peptídeos precursores, o mesmo acontecendo com as angiotensinas que degradam as angiotensinas em fragmentos peptídicos, alguns dos quais biologicamente ativos. A ANG II atinge, através de transporte passivo ou ativo pelo compartimento intersticial, receptores localizados em órgãos alvos de sua função biológica. Ainda que tal seqüência não represente um sistema endócrino clássico pode-se considerá-lo como sua variante, já que o hormônio ANG II, embora não sintetizado por célula específica, forma-se no sangue, alcançando, a partir daí, seus órgãos-alvos ¹.

O sistema tecidual

A existência de um SRA tecidual, embora não passasse de possibilidade discutível até o início dos anos 80, a partir da década de 90 tornou-se conceito firmemente estabelecido, graças, principalmente, aos métodos de biologia molecular que permitiram confirmar a síntese local de componentes do sistema em muitos tecidos extra-renais ^{2,3}. Nos últimos anos, a maior parte dos trabalhos sobre a existência de um SRA tecidual vem sendo realizado com tecidos cardíaco e vascular, registrando-se em ambos, expressão do código do ARNm para renina, AoANG, ECA e o subtipo AT_1 do receptor de ANG II ⁴⁻⁷. Já se mostrou expressão molecular do SRA cardíaco e tanto o ARNm da renina como do AoANG, foram caracterizados em culturas de miócitos ventriculares e fibroblastos cardíacos ⁸. O significado desses achados ficou claro quando se reconheceu ANG I e ANG II no interior de ambas estruturas celulares ⁹. Recentemente, observou-se aumento seletivo na expressão da ECA, AoANG e maior densidade de receptores da ANG II no coração de modelos experimentais de insuficiência cardíaca, obtidos em ratos previamente infartados ¹⁰.

Ao SRA cardíaco, vem-se atribuindo uma função parácrina, isto é, os peptídeos produzidos localmente teriam sua esfera de ação limitada às áreas próximas à sua síntese. Tais peptídeos, biologicamente ativos, produzidos por vias locais, exerceriam influência moduladora sobre a contratilidade cardíaca, além de intervirem sobre a neurotransmissão simpática, metabolismo cardíaco, crescimento e remodelação de miócitos ⁷.

Embora essas observações sejam aceitas por muitos pesquisadores, uma controvérsia calorosa se estabeleceu com os que não admitem a síntese da renina em sítios extra-renais, argumentando que seus níveis plasmáticos

tornam-se indetectáveis 24h após nefrectomia bilateral, que uma atividade *renin-like* pode ser atribuída a proteases ácidas lisossomais e que o ARNm da renina em vasos e coração expressam transcripts ilegítimos^{11,15}.

O que parece importante, contudo, é que se tenha uma visão mais dinâmica e ampla do problema, admitindo-se que, mesmo não havendo produção local de renina, a enzima pode ser cooptada ou seqüestrada do plasma pelos tecidos cardiovasculares^{12,13}, para atuar sobre o AoAng gerado localmente. E mesmo que se negue tal possibilidade, o AoAng pode alcançar o compartimento intersticial ou mesmo, o parênquima de órgãos para o início da reação em cascata, da qual participa a ECA tecidual funcionalmente ativa¹⁴, ou outra enzima processadora da síntese de ANG II. Essa ANG II, de produção local, é um importante modulador da função e estrutura cardíaca que não intervém diretamente na regulação da pressão arterial (PA), mas que pode participar na remodelação vascular e ventricular, na aterogênese e, possivelmente, na reestenose coronária¹⁵.

Vias alternativas da angiotensina

Recentemente, o grupo de Ferrario e col¹ mostrou que o heptapeptídeo de terminal aminado angiotensina-(1-7) [Ang-(1-7)] seria o primeiro membro da família dos peptídeos angiotensínicos, capaz de induzir a secreção de hormônios e liberar autocóides, sem elevar, concomitantemente a PA ou aumentar a síntese de aldosterona¹⁶. Essa Ang-(1-7) estimula a liberação de vasopressina pelo hipotálamo¹⁷, promove, também, a produção de óxido nítrico e prostanóides pelo endotélio^{17,18} e astrócitos¹⁹, atuando portanto, como importante peptídeo vasodilatador. A Ang I forma Ang-(1-7), tanto em células endoteliais²⁰ como em neurônios²¹ em cultura, o que sugere que o peptídeo tem papel regulador como hormônio parácrino¹⁶. Além disso, a inibição da ECA eleva as concentrações de Ang-(1-7) no plasma²², levantando a possibilidade de que, nos efeitos anti-hipertensivos dos inibidores da ECA, poderia participar a ação vasodilatadora da Ang-(1-7), além da redução dos níveis de ANG II.

A endopeptidase neutra (ENDON) é responsável pela conversão, na circulação, da ANG I em Ang-(1-7)¹⁶. Tal endopeptidase participa, também, da degradação da ANG II¹⁶. Esse papel é bastante peculiar, atuando a ENDON, ora como enzima processadora da Ang-(1-7), ora como enzima que facilita a degradação da ANG II, regulando, assim, os níveis plasmáticos desses peptídeos. A ENDON parece não estar envolvida no metabolismo da ANG I tecidual²⁰, cabendo esse papel a uma prolil-endopeptidase²³. É provável que as vias metabólicas, que contribuem para a geração de peptídeos angiotensínicos, sejam tecido-específicas¹⁶. Acrescente-se, também, que a ENDON degrada, tanto o peptídeo natriurético atrial quanto as cininas^{24,25}.

Tanto a ANG II como a Ang-(1-7) podem ser clivadas

no terminal aminado, formando a angiotensina-(3-8) ou ANG IV e a angiotensina-(3-7). Receptores específicos da ANG IV foram identificados no coração²⁶.

Síntese de angiotensina II independente da ECA

O SRA participa da etiopatogenia e fisiopatologia de modelos experimentais e clínicos de hipertrofia ventricular esquerda²⁷, remodelação ventricular pós-infarto do miocárdio²⁸ e insuficiência cardíaca²⁹. Um maior ritmo de conversão da ANG I em ANG II³⁰, graças ao maior conteúdo de ECA no miocárdio^{31,32}, pode contribuir nesses processos de adaptação. A administração de inibidores da ECA reduz a hipertrofia ventricular esquerda³³, intervém favoravelmente nas taxas de morbidade e mortalidade por insuficiência cardíaca³⁴, e atua preventivamente na gênese da disfunção ventricular esquerda pós-infarto agudo do miocárdio³⁵. A medida terapêutica basear-se-ia na idéia de que, nas situações mencionadas, o SRA estaria intensamente ativado, o que significaria atividade plasmática de renina e níveis séricos e teciduais da ANG II muito elevados^{36,37}. A administração de inibidores da ECA reduziria os níveis de ANG II aos limites inferiores detectados pelo radiomunoensaio, e aumentaria os da ANG I^{36,37}. O pensamento corrente é de que os inibidores da ECA exerceriam seus benefícios, graças ao controle da síntese de ANG II.

Recentemente, porém, Rousseau e col³⁸ mostraram, em um subgrupo de indivíduos portadores de insuficiência cardíaca, classe funcional II e III, secundária à doença coronariana, que a disfunção ventricular progredia, a despeito do tratamento com enalapril. Estes tinham um perfil neuro-humoral peculiar em que se distinguia níveis alterados de endotelina-1, peptídeo atrial natriurético, vasopressina e norepinefrina. Além disso, em que pese a ECA estar bloqueada pelo enalapril, os níveis de ANG II permaneciam elevados. Admitiram que isto aconteceria devido as altas concentrações de ANG I (conseqüência da atividade plasmática de renina elevada e inibição da ECA), que facilitaria a síntese de ANG II por peptidases que não a ECA³⁹.

Urata e col⁴⁰⁻⁴² identificaram e caracterizaram em corações humanos, uma protease neutra que atua como a via enzimática mais importante da síntese de ANG II cardíaca (responsável por 80% da geração de ANG II via ANG I). Essa enzima tem características idênticas à quimase de mastócitos humanos³⁹, pode ser completamente inibida pelo tripsina de soja e tem alta especificidade na conversão de Ang I em ANG II, o que a distingue de outras enzimas formadoras de Ang II como a tonina, calicreína, catepsina G e a própria ECA. A identificação dessa enzima em tecidos cardíaco, vascular, pulmonar, hepático e na pele, acrescenta uma dimensão nova à cascata do SRA, pois, mostra que a ANG II pode ser formada sem a inativação concomitante de outros peptídeos

reguladores, como as cininas. Porém, a definição de um papel fisiológico para a quimase na formação da Ang II no coração e outros tecidos só será esclarecida, quando se dispôr de inibidores específicos dessa proteinase.

Ainda que se tenha estabelecido, quase como definitivo, que os inibidores da ECA reduzem a hipertrofia miocárdica (meta-análise de 109 estudos)⁴⁴ e previnem, também, a reestenose pós-angioplastia coronária em ratos⁴⁵, estudos recentemente publicados começam a questionar tais assertivas. No TOMHS⁴⁶, ensaio clínico em que se avaliou os efeitos metabólicos, anti-hipertensivos e a possível prevenção e regressão da hipertrofia ventricular esquerda pelo uso, durante 4 anos, em mais de 900 hipertensos leves, de enalapril, clortalidona, amlodipina, acebutolol e doxasozim, a hipertrofia ventricular esquerda ocorreu com frequência significativamente menor apenas no grupo de participantes que utilizaram clortalidona. O evento foi registrado em percentual semelhante nos grupos que usaram outros hipotensores, incluindo o enalapril.

Por outro lado, em 1994, Desmet e col⁴⁷ não conseguiram demonstrar que, a reestenose coronária pós-angioplastia transluminal percutânea, ocorreu em número menor em pacientes que usaram o inibidor de ECA, fosinopril, administrado durante 6 meses após o procedimento vasodilatador, quando se comparou ao grupo que utilizou apenas placebo. É provável que a atividade quimase no tecido cardíaco e nos vasos coronários poderia contribuir para a geração de Ang II, mantendo, em que pese a inibição da ECA, os efeitos co-mitógenos desse peptídeo sobre os miócitos cardíacos e vasculares.

Concluindo, os SRA tecidual e circulante não são mutuamente exclusivos, complementando-se frequentemente. A renina renal foi descrita há quase 100 anos, enquanto o SRA tecidual é um conceito recente que necessita de mais pesquisa, para que se defina sua origem, regulação e função.

É possível que o tratamento futuro da hipertensão e insuficiência cardíaca vá além do uso de uma única peptidase inibidora da ECA, e passe a contar com inibidores híbridos que intervenham, ao mesmo tempo, sobre a atividade da ECA e da quimase. Não se excluindo obviamente os antagonistas de receptores AT₁ da ANG II, como o losartam, que atuam sobre o sítio final de ação do hormônio, independentemente de sua via de formação⁴⁸.

Por outro lado, a possibilidade, de se dispôr de drogas híbridas que agem em sistemas biologicamente opostos, já é aliás, uma realidade, em relação a ECA e a ENDO neutra. French e col⁴⁹ descreveram uma molécula única capaz de interagir e inibir a ECA e a ENDON e, com isso, intervir no processamento da Ang II e na degradação do peptídeo natriurético atrial e da bradicinina, preservando ambos peptídeos. Parece certo que essa co-inibição é muito mais efetiva que a inibição isolada de cada enzima, o que resulta em efeitos muito mais significativos da droga sobre a diurese, natriurese e redução da PA. Se isto for amplamente confirmado, por modelos experimentais e

ensaios clínicos, o tratamento da insuficiência cardíaca e da hipertensão poderá ter um novo e promissor avanço.

Referências

1. Ferrario CM, Chappell MC - A new myocardial conversion of angiotensin I. *Current Opin Cardiol* 1994; 9: 520-6.
2. Dzau VJ - Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology. *Am J Cardiol* 1987; 59: 59A-65A.
3. Jin M, Wilhelm MJ, Lang RE, Unger T, Lindpaintner K, Ganten D - The endogenous tissue renin-angiotensin systems: From molecular biology to therapy. *Am J Med* 1987; 84(suppl 3A): 28-36.
4. Lindpaintner K, Jin M, Niedermeyer N, Wilhelm MJ, Ganten D - Cardiac angiotensinogen and its local activation in the isolated perfused beating heart. *Circ Res* 1990; 67: 564-73.
5. Dzau VJ, Ellison KE, Brody T, Ingelfinger J, Pratt R - A comparative study of distribution of renin and angiotensinogen messenger ribonucleic acids in rats and mouse tissues. *Endocrinology* 1987; 120: 2334-8.
6. Kunapuli SP, Kumar A - Molecular cloning of human angiotensinogen cDNA and evidence for the presence of its mRNA in the rat heart. *Circ Res* 1987; 80: II-450.
7. Lindpaintner K, Ganten D - The cardiac renin-angiotensin system. An appraisal of present experimental and clinical evidence. *Circ Res* 1991; 68: 905-20.
8. Dostal DE, Rothblum KN, Conrad KM, Cooper GR, Baker KM - Detection of angiotensin I and angiotensin II in cultured rat cardiac myocytes and fibroblasts. *Am J Physiol* 1992; 263: C851-63.
9. Dostal DE, Rothblum KN, Chernin MI, Cooper GR, Baker KM - Intracardiac detection of angiotensin and renin: a localized renin-angiotensin system in neonatal rat heart. *Am J Physiol* 1992; 263: C838-50.
10. Lindpaintner K, Lu W, Niedermayer N et al - Selective activation of cardiac angiotensinogen expression in post-infarction ventricular remodeling in the rat. *J Mol Cell Cardiol* 1993; 25: 133-45.
11. Von Luterotti N, Catanzaro DF, Sealey JE, Laragh JH - Renin is not synthesized by cardiac and extra renal vascular tissues. A review of experimental evidence. *Circulation* 1994; 89: 458-70.
12. Loudon M, Bing TF, Thurston H, Swales JD - Arterial wall uptake of renal renin and blood pressure control. *Hypertension* 1983; 5: 629-34.
13. Swales JD, Abramovici A, Beck F, Bing RF, Loudon M, Thurston H - Arterial wall renin. *J Hypertens* 1988; 1(suppl 1): 17-22.
14. Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C et al - Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9368-80.
15. Dzau VJ, RE R - Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. A paradigm shift? *Circulation* 1994; 89: 493-8.
16. Yamamoto K, Chappell MC, Brosnihan B, Ferrario CM - In vivo metabolism of angiotensin I by neutral endopeptidase (EC 3. 4. 24. 11) in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1992; 19: 692-6.
17. Jaiswal N, Diz DI, Chappell MC, Khosla MC, Ferrario CM - Stimulation of prostaglandin synthesis by Ang 1-7 in porcine aortic endothelial cells. *Hypertension* 1992; 19(suppl II): II-49-55.
18. Porsti I, Bara AT, Busse R, Hecker M - Release of nitric oxide by angiotensin-(1-7) from porcine coronary endothelium: implications for a novel angiotensin receptor. *Br J Pharmacol* 1994; 111: 652-4.
19. Tallant EA, Jaiswal N, Diz DI, Ferrario CM - Human astrocytes contain two distinct angiotensin receptor subtypes. *Hypertension* 1991; 18: 32-9.
20. Santos RAS, Brosnihan KB, Jacobsen DW, Dicorleto PE, Ferrario CM - Identification of angiotensin-(1-7) by human vascular endothelium. *Hypertension* 1992; 19(suppl II): 56-61.
21. Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM - Processing of angiotensin peptides by NG 108-15 neuroblastoma x glioma hybrid cell line. *Peptides* 1990; 11: 375-80.
22. Kohara K, Brosnihan KB, Chappell MC, Khosla MC, Ferrario CM - Angiotensin-(1-7): a member of circulating angiotensin peptides. *Hypertension* 1991; 17: 131-8.
23. Welches WR, Santos RAS, Chappell MC, Brosnihan KB, Greene LJ, Ferrario CM - Prolyl endopeptidase participates in the processing of brain angiotensin. *J Hypertens* 1991; 9: 631-8.
24. Roques BP, Beaumont A - Neutral endopeptidase - 24.11 inhibitors: From analgesics to antihypertensive? *Trends Pharmacol Sci* 1990; 211: 245-9.
25. Gafford JT, Skidgel A, Erdos EG, Hersh LB - Human kidney "enkephalinase", a neutral metalloendopeptidase that cleaves active peptides. *Biochemistry* 1983; 22: 3265-71.

26. Hannesworth JM, Sardinia MF, Krebs LT, Hall KL, Harding JW - Elucidation of a specific binding site for angiotensin-(3-8), angiotensin IV in mammalian heart membranes. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266: 1036-42.
27. Suzuki J, Matsubara H, Urakami M, Inada M - Rat angiotensin II (type I A) receptor for mRNA regulation and subtype expression in myocardial growth and hypertrophy. *Circ Res* 1993; 73: 439-47.
28. Reiss K, Capasso JM, Huang H, Meggs LG, Li P, Anversa P - ANG II receptors, c-myc, and c-jun in myocytes after myocardial infarction and ventricular modeling. *Am J Physiol* 1993; 264: H760-9.
29. 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* 1991; 86: 303-16.
30. Shunkert H, Jakson B, Tang SS et al - Distribution and functional significance of cardiac angiotensin converting enzyme in hypertrophied rat hearts. *Circulation* 1993; 87: 1328-39.
31. Yamada H, Fabris B, Allen AM, Jakson B, Johnston CI, Mendelsohn FAO - Localization of angiotensin converting enzyme in rat heart. *Circ Res* 1991; 68: 141-9.
32. Johnston CI, Moser V, Sun Y, Fabris B - Changes in cardiac angiotensin converting enzyme after myocardial infarction and hypertrophy in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991; 18: 107-10.
33. Sutton M, Pfeffer MA, Plapert T et al - Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 68-75.
34. Kjekshus J, Swedberg K, Snapinn S - Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 103-7.
35. Pfeffer MA - Angiotensin-converting enzyme inhibition in congestive heart failure: benefit and perspective. *Am Heart J* 1993; 126: 789-93.
36. Campbell DJ, Kladis A, Duncan AM - Effects of converting enzyme inhibitors on angiotensin and bradykinin peptides. *Hypertension* 1994; 23: 439-49.
37. Santos RAS, Brum JM, Brosnihan KB, Ferrario CM - Renin-angiotensin system during acute myocardial ischemia in dogs. *Hypertension* 1990; 23: 439-49.
38. Rousseau MF, Konstan MA, Benedict CE et al - Progression of left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease, sustained neurohormonal activation and effects of ibopamine therapy during long-term therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1994; 73: 448-93.
39. Jenne DE, Tschopp J - Angiotensin II-forming heart chymase is a mast cell-specific enzyme. *Biochem J* 1991; 276: 567-8.
40. Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A - Angiotensin II-forming pathway in normal and failing human hearts. *Circ Res* 1990; 66: 883-90.
41. Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus FM, Husain A - Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem* 1990; 265: 22348-57.
42. Urata H, Kinoshita A, Perez DM et al - Cloning of the gene and cDNA for human heart chymase. *J Biol Chem* 1991; 266: 17173-9.
43. Urata H, Boehm KD, Philip A et al - Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. *J Clin Invest* 1993; 91: 1269-81.
44. Dahlöf B - The importance of the renin-angiotensin system in reversal of left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 1993; 11: S29-35.
45. Powell JS, Muller RKM, Rouge M, Kuhn N, Hefti F, Baumgartner HR - The proliferative response to vascular injury is suppressed by angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16(suppl 4): S42-9.
46. Neaton JD, Grimm R, Prineas RJ et al - Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24.
47. Desmet W, Wrolix M, Scheerder I, Lierde JV, Willems JL, Piessens J - Angiotensin-converting enzyme inhibition with fosinopril sodium in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 89: 385-92.
48. Dunlay MC, Chrysant S, Francischetti EA, Goldberg AI, Sweet CS, Fitzpatrick - Losartan potassium as initial therapy in patients with severe hypertension. *Am J Hypertens* (no prelo).
49. French JF, Flynn GA, Giroux EL et al - Characterization of a dual inhibitor of angiotensin I - converting enzyme and neutral endopeptidase. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 180-6.