

ÁREA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
ESPECIALIDADE DE FARMACOLOGIA E FARMACOTERAPIA

RESUMO DO **SEMINÁRIO**
PROVAS DE AGREGAÇÃO

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA- -ALDOSTERONA: PASSADO, PRESENTE E FUTURO

Manuela Sofia Rodrigues Morato

S
2023



SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA: PASSADO, PRESENTE E FUTURO

Manuela Sofia Rodrigues Morato

FACULDADE DE FARMÁCIA



ÁREA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ESPECIALIDADE DE FARMACOLOGIA E FARMACOTERAPIA

RESUMO DO **SEMINÁRIO**

PROVAS DE AGREGAÇÃO

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA- -ALDOSTERONA: PASSADO, PRESENTE E FUTURO

Manuela Sofia Rodrigues Morato

S

2023



AGOSTO DE 2023

**Sumário pormenorizado do seminário
“Sistema renina-angiotensina-aldosterona:
passado, presente e futuro”**

MANUELA SOFIA RODRIGUES MORATO

PROVAS DE AGREGAÇÃO
FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

Sumário pormenorizado do seminário elaborado
nos termos do artigo 5º, alínea c), do Decreto-Lei nº 239/2007,
publicado no Diário da República nº 116 (I Série) de 19 de junho de 2007,
para apreciação no âmbito de provas para
atribuição do título académico de Agregado em Ciências Farmacêuticas,
especialidade de Farmacologia e Farmacoterapia.

Índice

Preâmbulo	7
Sumário pormenorizado do seminário	9
1. BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO E ESTRUTURA	9
2. A EXPANSÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA	9
3. MUDANÇAS DE PARADIGMAS NO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA	10
4. O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA PARA ALÉM DA REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL	11
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	12

Preâmbulo

De acordo com o estipulado no artigo 5º, alínea c), do Decreto-Lei nº 239/2007 de 19 de junho, é apresentado um seminário sobre um tema no âmbito do ramo do conhecimento ou especialidade em que são apresentadas as provas para atribuição do título académico de Agregado em Ciências Farmacêuticas; neste caso, em Farmacologia e Farmacoterapia. O seminário intitula-se “Sistema renina-angiotensina-aldosterona: passado, presente e futuro” e adequa-se a ser apresentado em contexto académico e científico.

No contexto académico está prevista a apresentação do seminário na unidade curricular “Farmacologia e farmacoterapia cardiovascular e endócrina”, do 3º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP), a unidade curricular de que é alvo o relatório pedagógico integrante das provas de agregação da autora. Esta unidade curricular tem como objetivo capacitar os estudantes de conhecimento farmacológico e farmacoterapêutico nas áreas cardiovascular e endócrina, mas também incutir-lhes pensamento crítico, reflexivo e relacional. O seminário pretende estimular o pensamento crítico dos estudantes, levando-os a alargarem a visão pedagógica atual do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a refletirem sobre a sua ligação dual aos sistemas cardiovascular e endócrino (e outros!), e a perceberem o equilíbrio entre necessidade e limitação de catalogar o conhecimento. Além de adequado a esta unidade curricular, o seminário adequa-se a outros contextos académicos, como cursos de pós-graduação, mestrados ou programas doutorais.

O presente seminário é também adequado a audiências científicas com interesses variados. Pode ser adaptado numa perspetiva geral de atualização do conhecimento sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, ou direcionado para o papel fisiológico do sistema renina-angiotensina-aldosterona num determinado sistema de órgãos e condições clínicas associadas.

A atividade docente universitária está intimamente associada à atividade de investigação científica, ambas contribuindo para o processo de ensino/aprendizagem no ensino superior. Além disso, a divulgação da investigação realizada pelos docentes contribui para aproximar e estimular a curiosidade dos estudantes pelo mundo da investigação científica. Assim, este seminário tem também como objetivo apresentar a investigação que a autora tem vindo a desenvolver ao longo do seu percurso científico, nomeadamente como docente no Laboratório de Farmacologia da FFUP.

Sumário pormenorizado do seminário

1. BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO E ESTRUTURA

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é um sistema regulador fundamental à vida, nomeadamente pelas suas ações vasoconstritora e reguladora da homeostasia de água e eletrólitos, com consequente relevância no controlo da pressão arterial. A sua história começou a ser escrita há cerca de 125 anos. Desde então, o grau de conhecimento sobre este sistema tem aumentado de forma exponencial, no que respeita aos seus componentes mas, sobretudo, às ações que desempenha. Por outro lado, este sistema começou por ser visto como um sistema endócrino, embora raramente seja catalogado como tal no ensino da sua farmacologia.

O seminário que se apresenta está estruturado em 3 partes. Começa com um enquadramento do estado da arte sobre a composição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, referindo a evolução histórica da sua complexidade (1ª parte). Em seguida são apresentadas as mudanças de paradigmas que se verificaram no seu conhecimento (2ª parte). Finalmente, na 3ª parte do seminário é questionada a verdadeira função do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Ao longo do seminário serão apresentados exemplos de trabalhos da autora adequados ao contexto do seminário, com foco no contributo destes para o conhecimento deste sistema. O seminário termina com uma reflexão sobre a necessidade limitadora de catalogar o conhecimento, esperando que tal estimule nos estudantes o seu espírito crítico e curiosidade pela aprendizagem ao longo da vida.

2. A EXPANSÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Apresenta-se um breve resumo da história do sistema renina-angiotensina-aldosterona, desde a descoberta da renina até aos dias de hoje. A audiência será sensibilizada para a interligação entre o desenvolvimento técnico/tecnológico e o avanço do conhecimento científico.

O conhecimento atual sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona é dramaticamente maior e mais complexo do que provavelmente se imaginou há 125 anos atrás, quando em 1898, Tigerstedt and Bergman descobriram que um composto presente no extrato do rim de coelho, a que chamaram renina, tinha um efeito pressor[1]. Após um período de 40 anos sem evolução científica na área, as décadas posteriores foram importantes na descoberta de outras moléculas relacionadas com a renina, que justificaram a designação de sistema renina-angiotensina-aldosterona, nomeadamente, a angiotensina I e a angiotensina II, o angiotensinogénio e a enzima conversora da angiotensina (ECA), assim como a relação da angiotensina II com a aldosterona. No final do século XX foi clonado o recetor de tipo 1 da angiotensina II (recetor AT1), responsável por mediar os efeitos genericamente conhecidos deste sistema[2]. A visão clássica do

sistema renina-angiotensina-aldosterona começa pela síntese e secreção hepática do angiotensinogénio e pela síntese e secreção renal da renina, que em circulação cliva o angiotensinogénio em angiotensina I, um peptídeo inativo. Este sofre ação da ECA, maioritariamente expressa no endotélio pulmonar, formando angiotensina II que atua no seu recetor AT1, localizado essencialmente em células de músculo liso vascular, levando a vasoconstrição. Na glândula adrenal, a angiotensina II estimula a síntese e libertação de aldosterona que promove retenção renal de sódio e água. Serão lembrados os elementos desta cascata que servem de alvo a agentes farmacológicos com interesse terapêutico atual: inibidores da ECA, antagonistas AT1, inibidores da renina e antagonistas da aldosterona.

Atualmente, o sistema renina-angiotensina-aldosterona inclui vários outros peptídeos, enzimas e recetores[3]. Serão destacados aqueles que constituem o chamado “eixo contra-regulador”, nomeadamente o recetor AT2, a ECA2, a angiotensina (1-7) e o recetor Mas, e será evidenciado o papel que este eixo tem no balanço global do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Serão identificados os elementos do eixo contra-regulador que têm sido explorados como alvos terapêuticos: o recetor AT2 e a angiotensina (1-7).

Assim, sabemos hoje que mais do que conhecer as concentrações, atividades enzimáticas, ou expressão de determinado(s) componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que terá impacto na ação fisiológica/fisiopatológica resultante será o balanço entre a atividade do eixo clássico e do eixo contra-regulador. Esta questão será exemplificada com trabalhos da autora[4,5].

3. MUDANÇAS DE PARADIGMAS NO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Serão apresentadas 2 mudanças de paradigma que se verificaram na história do sistema renina-angiotensina-aldosterona: o reconhecimento da existência de sistemas teciduais e a possibilidade de existência de sistemas intracelulares, em ambos os casos independentes do sistema endócrino clássico. Desta forma, será orientada a evolução da perspetiva inicial de um sistema endócrino, para a visão mais atual de um sistema também parácrino, autócrino e até intrácrino. Mais uma vez, a ausidência será sensibilizada para a interligação entre o desenvolvimento técnico/tecnológico e o desenvolvimento do conhecimento científico.

A visão inicial do sistema renina-angiotensina-aldosterona era a de um sistema endócrino, dado que o angiotensinogénio e a renina poderiam ser considerados hormonas por serem produzidos num tecido (fígado e rim, respetivamente) e transportados pela circulação sanguínea, onde contribuíam para a formação de uma outra substância – a angiotensina II – que atuava em tecidos-alvo, neste caso causando vasoconstrição marcada. No entanto, desde os anos 70 que se constatou a presença de componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona em locais inesperados, como o cérebro. Este tipo

de observações, aliado ao desenvolvimento de técnicas como a biologia molecular e a manipulação genética de animais de laboratório, permitiu o conhecimento que temos hoje em dia sobre a existência de sistemas renina-angiotensina-aldosterona nos vários tecidos do organismo, independentes do sistema endócrino, embora com ele estabeleçam relação assim como com outros sistemas reguladores[6]. Será exemplificada a relevância do sistema renina-angiotensina-aldosterona renal[7-9] e intestinal[10] com trabalhos da autora.

Mais ou menos em paralelo com a primeira evidência de existência de componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona em tecidos inesperados, foi observada a ocorrência de componentes no meio intracelular e com distribuição não uniforme[11]. Foi lançada assim, a hipótese da existência de sistemas renina-angiotensina-aldosterona intracelulares[12], com funções ainda pouco caracterizadas[13].

4. O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA PARA ALÉM DA REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Será apresentada uma perspetiva geral, com dados bibliométricos, da evolução de temas em que o sistema renina-angiotensina-aldosterona tem sido estudado, destacando-se a variedade e o diferente foco ao longo do tempo. Será levantada a dúvida sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona ser principalmente um sistema pressor.

Em seguida serão dados exemplos de estudos da autora que evidenciam a relevância fisiológica e/ou fisiopatológica do sistema renina-angiotensina-aldosterona em áreas diversas da regulação da pressão arterial.

Por exemplo, na insuficiência cardíaca crónica observámos que a severidade da doença não altera as concentrações plasmáticas de vários componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona, ao contrário da função renal, cuja deterioração está associada a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona renal[5].

A *Diabetes Mellitus* tem impacto em vários órgãos, nomeadamente o rim. No passado, observámos que num modelo experimental de diabetes inicial (14 dias de indução com estreptozotocina), a ação da angiotensina II endógena no balanço do controlo hemodinâmico aferente-eferente e na reabsorção de sódio favorecem a hiperfiltração que caracteriza este modelo[7].

A obesidade é um distúrbio metabólico no qual o sistema renina-angiotensina-aldosterona também participa. Recentemente verificámos que a obesidade infantil avaliada numa coorte de crianças com 8-9 anos de idade, está associada a aumento da atividade quer da ECA quer da ECA2 plasmáticas[4], que a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona renal está associada à produção de citocinas pró-fibróticas nas crianças obesas[8], e que a duração da obesidade estava associada a menor atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona renal nas crianças do sexo masculino[9].

O sistema gastrointestinal é um sistema em que o sistema renina-angiotensina-aldosterona tem sido muito pouco estudado embora nos anos recentes esta situação tenha começado a inverter-se. Contribuímos para esta área do conhecimento evidenciando que a angiotensina II no cólon estabelece uma rede complexa de sinalização que envolve células musculares lisas, terminais neuroniais, células intersticiais de Cajal e células da glia entérica, que comunicam através de mediadores como o monóxido de azoto[10], o que vai de encontro à complexidade que hoje é conhecida sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Além disso, e apesar de resultados contraditórios na literatura[14], demonstrámos que num modelo experimental de colite a resposta contrátil à angiotensina II é menor do que nos animais controlo e está associada a um maior teor tecidual em angiotensina II e alteração nos recetores de angiotensina II envolvidos, e alteração da complexa rede de sinalização referida anteriormente. O intestino é também um órgão-alvo da diabetes, embora geralmente negligenciado neste contexto. Recentemente, observámos que no intestino de animais com diabetes experimental inicial (14 dias de indução com estreptozotocina) se verificam alterações estruturais na parede intestinal, e também ocorre diminuição da resposta contrátil à angiotensina II associada a alteração nos recetores responsáveis pela resposta[15].

Finalmente será relatado um estudo marcadamente inovador[16], em que demonstrámos a presença de ECA e ECA2 cataliticamente ativas nas fezes de ratas e demonstrámos que a atividade enzimática fecal é superior à do tecido intestinal com que contacta. Este estudo abre portas para uma nova área do sistema renina-angiotensina-aldosterona já que, além de duas publicações isoladas nos anos 90 e relativas apenas à ECA[17,18], não há mais registo na literatura da presença de elementos do sistema renina-angiotensina-aldosterona nas fezes. No seminário será dada também uma perspetiva de trabalho futuro, nomeadamente no seguimento deste trabalho, na identificação da origem da presença da ECA e ECA2 nas fezes, e na caracterização do seu papel fisiológico e/ou fisiopatológico, ou do seu potencial interesse como biomarcador. Apesar de recente, esta descoberta tem já suscitado interesse na comunidade científica e proporcionado parcerias com investigadores nacionais e internacionais.

No final do seminário estimula-se a reflexão sobre as barreiras catalogadoras do conhecimento, tão necessárias como limitadoras, esperando que estimule nos estudantes o pensamento crítico e o gosto e reconhecimento da importância da aprendizagem ao longo da vida.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Tigerstedt R, Bergman PQ. Niere und Kreislauf. Skandinavisches Archiv Für Physiologie. 1898;8(1):223-71. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1898.tb00272.x>.
- [2] Hedner T, Hansson L, Himmelmann A. The renin-angiotensin system--a century of progress. Blood Press. 1998;7(2):68-70. doi: 10.1080/080370598437411.

- [3] Ferrario CM, Groban L, Wang H, Sun X, VonCannon JL, Wright KN, et al. The renin-angiotensin system biomolecular cascade: a 2022 update of newer insights and concepts. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022;12(1):36-47. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.002.
- [4] Gaspar AR, Andrade B, Mosca S, Ferreira-Duarte M, Teixeira A, Cosme D, et al. Association between blood pressure and angiotensin-converting enzymes activity in prepubertal children. *J Hypertens*. 2023;41(4):545-53. doi: 10.1097/HJH.0000000000003345.
- [5] Reina-Couto M, Afonso J, Carvalho J, Morgado L, Ronchi FA, de Oliveira Leite AP, et al. Interrelationship between renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in chronic heart failure patients with or without renal impairment. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:110938. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110938.
- [6] Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006;86(3):747-803. doi: 10.1152/physrev.00036.2005.
- [7] Patinha D, Fasching A, Pinho D, Albino-Teixeira A, Morato M, Palm F. Angiotensin II contributes to glomerular hyperfiltration in diabetic rats independently of adenosine type I receptors. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304(5):F614-22. doi: 10.1152/ajprenal.00285.2012.
- [8] Correia-Costa L, Morato M, Sousa T, Cosme D, Guimaraes JT, Guerra A, et al. Urinary fibrogenic cytokines ET-1 and TGF-beta1 are associated with urinary angiotensinogen levels in obese children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(3):455-64. doi: 10.1007/s00467-015-3232-1.
- [9] Morato M, Correia-Costa L, Sousa T, Cosme D, Schaefer F, Areias JC, et al. Longer duration of obesity is associated with a reduction in urinary angiotensinogen in prepubertal children. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(8):1411-22. doi: 10.1007/s00467-017-3639-y.
- [10] Ferreira-Duarte M, Rodrigues-Pinto T, Sousa T, Faria MA, Rocha MS, Menezes-Pinto D, et al. Interaction between the Renin-Angiotensin System and Enteric Neurotransmission Contributes to Colonic Dysmotility in the TNBS-Induced Model of Colitis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9). doi: 10.3390/ijms22094836.
- [11] Robertson AL, Jr., Khairallah PA. Angiotensin II: rapid localization in nuclei of smooth and cardiac muscle. *Science*. 1971;172(3988):1138-9. doi: 10.1126/science.172.3988.1138.
- [12] Kumar R, Singh VP, Baker KM. The intracellular renin-angiotensin system: a new paradigm. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18(5):208-14. doi: 10.1016/j.tem.2007.05.001.
- [13] Escobales N, Nunez RE, Javadov S. Mitochondrial angiotensin receptors and cardioprotective pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(6):H1426-H38. doi: 10.1152/ajpheart.00772.2018.
- [14] Zizzo MG, Auteri M, Amato A, Caldara G, Nuzzo D, Di Carlo M, et al. Angiotensin II type II receptors and colonic dysmotility in 2,4-dinitrofluorobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(6). doi: 10.1111/nmo.13019.
- [15] Esteves-Monteiro M, Menezes-Pinto D, Ferreira-Duarte M, Dias-Pereira P, Morato M, Duarte-Araujo M. Histomorphometry Changes and Decreased Reactivity to

- Angiotensin II in the Ileum and Colon of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21). doi: 10.3390/ijms232113233.
- [16] Ferreira-Duarte M, Oliveira LCG, Quintas C, Esteves-Monteiro M, Duarte-Araujo M, Sousa T, et al. ACE and ACE2 catalytic activity in the fecal content along the gut. *Neurogastroenterol Motil.* 2023:e14598. doi: 10.1111/nmo.14598.
- [17] Deddish PA, Wang J, Michel B, Morris PW, Davidson NO, Skidgel RA, et al. Naturally occurring active N-domain of human angiotensin I-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(16):7807-11. doi: 10.1073/pnas.91.16.7807.
- [18] Letizia C, Picarelli A, De Ciocchis A, Di Giovambattista F, Greco M, Cerci S, et al. Angiotensin-converting enzyme activity in stools of healthy subjects and patients with celiac disease. *Dig Dis Sci.* 1996;41(11):2268-71. doi: 10.1007/BF02071411.