

---

## O SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA – REVISÃO

GALVÃO, André Luiz Baptista<sup>1</sup>  
PALAZZO, Elzylene Léga<sup>2</sup>  
PINTO, Mildre Loraine<sup>3</sup>  
VIEIRA, Manuela Cristina<sup>4</sup>

---

Recebido em: 2013.11.20

Aprovado em: 2015-12-17

ISSUE DOI: 10.3738/1982.2278.1013

---

**RESUMO:** O sistema renina angiotensina (SRA) trata-se de um importante sistema hormonal relacionado à homeostase, sendo classificado inicialmente como apenas um sistema endócrino, cujo principal hormônio, a angiotensina II possui diversas ações biológicas importantes. Atualmente é sabido que este sistema possui inúmeras outras enzimas, que formam peptídeos biologicamente ativos, que interagem com receptores específicos, modulando a atividade deste sistema. Neste contexto, o SRA é muito mais amplo do que inicialmente proposto, participando de processos fisiológicos ou patológicos que são fundamentais para o funcionamento do sistema cardiovascular e sistema renal. A contribuição fisiológica predominante SRA está relacionada ao equilíbrio do crescimento e proliferação celular, bem como ao importante papel mediador de respostas adaptativas do sistema cardiovascular em situações de estiramento. Especificamente, a angiotensina II, pode regular a expressão de fatores de crescimento, citocinas, moléculas de adesão, as quais estão envolvidas no crescimento celular/apoptose, na fibrose e inflamação vascular. Adicionalmente, a aldosterona também está envolvida na inflamação e fibrose das células do endotélio vascular. Entretanto, novos peptídeos que compõem o SRA também desempenham funções biológicas importantes. Abordar os principais aspectos relacionados ao SRA trata-se do objetivo da presente revisão de literatura.

**Palavras-chave:** Coração. Hipertensão. Hipotensão. Rim

## THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM – REVIEW

**SUMMARY:** The renin-angiotensin system (RAS) it is an important hormone system related to homeostasis, being classified initially as only one endocrine system, whose main hormone, angiotensin II has several important biological actions. In particular, it is now known that this system has a number of other enzymes, resulting in the formation of biologically active peptides which interact with specific receptors, modulating the activity of this system as a whole. In this context, the RAS is much broader than originally proposed, determining physiological or pathological processes that are essential to the functioning of the cardiovascular system. The contribution predominant physiological RAS is related to the balance of cell growth and proliferation, as well as important mediator of adaptive responses in the cardiovascular system. Specifically, angiotensin II, may regulate the expression of growth factors, cytokines, adhesion molecules, which are involved in cell growth/apoptosis, fibrosis and vascular inflammation, as well as aldosterone is also involved in inflammation and fibrosis cells the vascular endothelium. Describe the latest scientific knowledge related to RAS it is the purpose of this literature review.

**Keywords:** Heart. Hypertension, Hypotension. Kidney

---

---

<sup>1</sup> FCAV - UNESP Jaboticabal-SP

<sup>2</sup> Docente da Faculdade Dr. Francisco Maeda – Fundação Educacional de Ituverava.

<sup>3</sup> Docente do Centro Universitário Moura Lacerda; Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto.

<sup>4</sup> Pós-doutoranda em Medicina Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias Universidade Estadual Paulista campus Jaboticabal (SP).

## INTRODUÇÃO

O sistema renina angiotensina (SRA) possui um papel importante na regulação da pressão arterial (PA) como também no equilíbrio eletrolítico. Em sua definição clássica, este sistema, desempenha um controle da PA através da angiotensina II, resultante na circulação de uma cascata enzimática iniciada pela renina. A renina liberada pelas células justaglomerulares, cliva o angiotensinogênio produzido pelo fígado, resultando no decapeptídeo inativo angiotensina I, que por sua vez, é degradado pela enzima conversora de angiotensina (ECA), formando a angiotensina II. A angiotensina II faz com que as glândulas adrenais secretem o hormônio aldosterona (IRIGOYEN et al., 2001; RIGATTO et al., 2004). Este modelo clássico do SRA, como um sistema exclusivamente circulante foi modificado, através de técnicas de biologia molecular, pois foi detectado e quantificado o RNAm para renina e angiotensinogênio em vários tecidos corporais, como: endotélio vascular, miocárdio, glândulas adrenais, encéfalo, rim, órgãos reprodutores e tecido adiposo. Dessa forma, a ação do SRA tanto poderia ocorrer na própria célula que produz os peptídeos (intracelular), como em função autócrina e intrácrina, quanto em células adjacentes, o que corresponde a função parácrina, além da função endócrina já conhecida (IRIGOYEN et al., 2001; CAREY, SIRAGY, 2003).

O SRA local é definido por meio da síntese de angiotensina II dentro dos tecidos, a partir do angiotensinogênio e enzimas produzidas localmente (KUMAR et al., 2012). As ações locais do SRA podem ocorrer tanto na própria célula que produz os peptídeos (funções autócrinas) como em células adjacentes àquelas que produzem os peptídeos (funções parácrinas) e no sistema hormonal intrácrino, no qual nenhum dos componentes seria secretado pela célula para o espaço extracelular, mas sim exerceria suas ações no interior da célula (SANTOS et al., 2012).

No sistema intrácrino as ações da angiotensina II são restritas ao ambiente intracelular (KUMAR et al., 2012). Mesmo que a angiotensina II seja indiscutivelmente a substância ativa de maior importância do SRA, outros metabólitos deste sistema, são responsáveis por algumas atividades biológicas (IRIGOYEN et al., 2001; KUMAR et al., 2012; LAUTNER et al., 2013).

Portanto, a importância das substâncias ativas do SRA ampliou-se nos complexos sistemas que mantêm o equilíbrio cardiovascular, particularmente a sua participação nas alterações estruturais, em processos de hipertrofia celular em doenças cardiovasculares. Na medicina veterinária enfermidades como doença renal crônica (DRC), insuficiência cardíaca congestiva, hipertireoidismo, hiperadrenocorticismos, diabetes e feocromocitoma possuem em sua patogênese a ativação do SRA, o conhecimento mais profundo deste sistema permite o desenvolvimento de novas opções em terapia na tentativa de controle de sua excessiva ativação,

---

alternativas estas em tratamento, que podem evitar a progressão de danos causados pela excessiva ativação do SRA melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Desse modo, constituiu no escopo da presente revisão de literatura descrever os principais aspectos relacionados ao sistema renina angiotensina.

## **O SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA**

A secreção da renina, principal passo regulatório na cascata renina-angiotensina, é estimulada principalmente por: (a) queda de perfusão renal, por mecanismo de barorreflexo que envolve a redução da pressão na arteríola aferente; (b) diminuição da concentração de sódio nos túbulos contorcidos distais do néfron e (c) por estimulação dos nervos simpáticos renais por meio da estimulação beta-1 adrenérgica das células justaglomerulares (CAREY, SIRAGY, 2003; DURAND et al., 2012; SANTOS et al., 2012). Na circulação, a renina cliva o angiotensinogênio, formando a angiotensina I, que por sua vez é clivada pela ECA, principalmente nas células endoteliais da circulação pulmonar, produzindo a angiotensina II, que é um hormônio biologicamente ativo. Contudo, as ações clássicas da angiotensina II resultam no sentido de estabilizar a situação de hipovolemia ou hipotensão (RIGATTO et al., 2004; ARAUJO; WILCOX, 2014).

Como supracitado o SRA possui funções parácrinas, autócrinas e intrácrinas. Neste contexto, a síntese de angiotensina II que ocorre na circulação é complementada pelos SRA locais, os quais possuem importantes funções hemostáticas e patológicas. A angiotensina II formada nestes tecidos modula a expressão de fatores de crescimento, citocinas e moléculas de adesão, e estas, estão envolvidas na fibrose e inflamação. Na condição de hiperplasia e hipertrofia das células dos vasos sanguíneos a ação da angiotensina II está diretamente correlacionada com a formação de radicais livres, que desencadeia o processo inflamatório vascular com disfunção endotelial (RIGATTO et al., 2004).

Acredita-se que estes efeitos inflamatórios da angiotensina II devam ser mediados pela ativação do fator nuclear Kappa- $\beta$  (NF- $\text{K}\beta$ ), o qual induz a expressão de genes próinflamatórios, como interleucina-6 (IL-6), molécula de adesão vascular (VCAM-1) e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) (RIGATTO et al., 2004; HARRISON et al., 2012). Nas células granulosas, a renina não é produzida como tal, mas como uma molécula precursora, a pré-pró-renina, essa molécula é rapidamente clivada e convertida em pró-renina, que também é clivada e convertida em renina ativa (CAREY, SIRAGY, 2003; ZATZ et al., 2012).

Quando a pró-renina circulante liga-se ao seu receptor (receptor de renina/pró-renina) no coração e nos rins, a cadeia de aminoácido é aberta, e quando não clivada, ocorre a ativação total

da pró-renina, este processo resulta em aumento na produção de fator de crescimento tumoral –  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), induzindo deposição de colágeno e fibrose no tecido (CAREY, SIRAGY, 2003; SANJULIANI et al., 2011). O angiotensinogênio trata-se de uma glicoproteína produzida especialmente pelo fígado, mas outros órgãos também possuem a capacidade de sintetizá-lo, incluindo o encéfalo, os rins, o coração, os pulmões, glândulas adrenais, vasos sanguíneos e intestino. Na produção da angiotensina II circulante o angiotensinogênio possui fundamental importância (ZATZ et al., 2012).

A ECA se distribui por todo o organismo, entretanto nos pulmões, nos rins e no intestino esta enzima é mais abundante, a ação da ECA é fundamental para conversão da angiotensina I em angiotensina II (ZATZ et al., 2012). Receptores localizados na membrana plasmática de células-alvo controlam as ações da angiotensina II e dos demais peptídeos angiotensinosinérgicos, quatro tipos de receptores foram identificados: AT1, AT2, AT4 e AT1-7 (SANTOS et al., 2012). A ação da angiotensina II é mediada por dois receptores, o receptor AT1 que possui importante participação no desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica (HAS), e o receptor AT2 que funcionalmente se opõe a ações do receptor AT1, neste sentido a angiotensina II pode atuar de modo simultâneo em ambos os receptores, promovendo uma modulação de seus efeitos (RIGATTO et al., 2004). O receptor AT1 é uma proteína integral de membrana, responsável por mediar a maioria dos efeitos fisiológicos e hipertróficos promovidos pela angiotensina II, sendo responsável por induzir respostas inflamatórias envolvidas com a produção de radicais livres, promover efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos no coração, induzir a apoptose, além de ativar vias de crescimento e proliferação celular que culminam com a hipertrofia células cardíacas (DORN, 2009). É primordialmente por meio das ações da angiotensina II, via receptor AT1, que o SRA exerce influência no controle da PA. As ações incluem vasoconstrição, síntese e secreção de aldosterona e reabsorção tubular de sódio (SANTOS et al., 2012). A renina e seu precursor (pró-renina) também têm receptores na membrana celular que são responsáveis por amplificar os efeitos fisiológicos da angiotensina II e suas ações por meio dos receptores AT1 (RODRIGUES et al., 2012).

O receptor AT2 com a angiotensina II atua com atividade vasodilatadora e de inibição do crescimento e o remodelamento celular. Entretanto, estudos demonstraram que este receptor também pode exercer efeitos hipertróficos, desse modo a participação do receptor AT2 em processos fisiológicos é muito controverso. O receptor AT2 possui maior expressão durante o período fetal, e logo após o nascimento, têm a sua expressão intensamente reduzida, permanecendo restrita a alguns órgãos, dentre eles os do sistema cardiovascular (BEDECS et al., 1997; SANTOS et al., 2012). Além da angiotensina II, vários outros peptídeos formados a partir

---

da clivagem do decapeptídeo inativo angiotensina I, tais como angiotensina 1-9, angiotensina 1-7, angiotensina 1-5, angiotensina 1-12, angiotensina III, angiotensina IV e *alamandine* apresentam efeitos fisiológicos ao interagir com receptores (SANJULIANI et al., 2011; LAUTNER et al., 2013).

Neste contexto, a angiotensina 1-9, possui função desconhecida, entretanto Ocaranza et al., (2010) demonstraram que a angiotensina 1-9 pode agir de forma oposta a ações da angiotensina II no coração, atenuando a hipertrofia cardíaca. No que se refere à angiotensina 1-7, a mesma apresenta efeito cardioprotetor, com ação vasodilatadora, antiproliferativa e diurética, não possuindo efeito catalítico sobre a bradicina, ações estas opostas as ações da angiotensina II. O receptor AT1-7 atua como principal mediador das ações da angiotensina 1-7 (RIGATTO et al., 2004; JANKOWSKI et al., 2007; SANTOS et al., 2012). Marques et al. (2012) reportaram que o uso oral da angiotensina 1-7 em ratos foi capaz de atenuar os eventos causados pelo infarto do miocárdio, demonstrando ações benéficas no coração. O metabólito da angiotensina 1-7, a angiotensina 1-5, em altas concentrações, possui ação plasmática de inibir a ECA, mas não interfere na ação vasoconstritora mediada pela angiotensina II (ANTON et al., 1999).

A angiotensina 1-12 foi descrita no intestino delgado, fígado, pulmões, glândula adrenal, coração, encéfalo e pâncreas. Este peptídeo pode atuar como substrato endógeno para a formação da angiotensina II, constituindo em uma via alternativa para formação da angiotensina II (SANJULIANI et al., 2011). A angiotensina III apresenta muitas funções fisiológicas semelhantes às ações da angiotensina II no sistema nervoso e cardiovascular, incluindo resposta pressórica, a liberação de vasopressina, o consumo de água e atividade pró-inflamatória, indicando que sua ação pode estar relacionada a processos patológicos (RIGATTO et al., 2004; JANKOWSKI et al., 2007).

A angiotensina III também estimula a secreção de aldosterona pela glândula adrenal (YATABE et al., 2011). O peptídeo angiotensina IV induz uma série de efeitos fisiológicos, como: (a) aumento do fluxo sanguíneo renal cortical; (b) natriurese; (c) relaxamento da artéria pulmonar; (d) aumento da expressão do inibidor do ativador da IL-6, das moléculas de adesão intercelular (ICAM-1) e do fator de necrose tumoral –  $\alpha$ . Ações estas relacionadas com sua interação ao receptor AT4 (RIGATTO et al., 2004; SANJULIANI et al., 2011). Jankowski et al. (2007) e Lautner et al. (2013) descobriram um novo componente do SRA em ratos, camundongos e no homem, um peptídeo denominado de *alamandine*, que pode ser formado a partir da angiotensina 1-7, e foi inicialmente identificado no plasma de pacientes humanos com DRC. Este peptídeo possui ação biológica de vasodilatação e efeito hipotensor, funções estas que podem modular os efeitos nocivos da angiotensina II (JANKOWSKI et al., 2007; ETELVINO et al., 2014). Um dos efeitos clássicos promovidos pela angiotensina II é o estímulo da secreção da

aldosterona, hormônio este responsável pela reabsorção de sódio e água nos túbulos contorcidos distais e túbulo coletor, como também a excreção de potássio (CAMPBELL, 2013; BROWN, 2013). Entretanto, a aldosterona pode promover a liberação de mediadores inflamatórios, que recrutam monócitos e macrófagos nos vasos sanguíneos do coração e dos rins, com consequente fibrose tecidual (BROWN, 2013).

No coração o processo inflamatório é promovido pela proliferação de fibroblastos e miofibroblastos, seguida da formação de colágeno e fibrose intersticial, a expressão de endotelina-1 pode ser estimulada pela aldosterona no tecido cardíaco, o que contribui para a fibrose tecidual no coração. Nos rins a liberação de mediadores inflamatórios intercedidos pela aldosterona promove disfunção mitocondrial nas células do túbulo contorcido proximal, resultando em estímulo da produção de colágeno que excede a degradação pelas metaloproteinases resultando em fibrose tecidual (BROWN, 2013).

## **IMPLICAÇÕES NA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA**

A PA depende de fatores físicos como o volume sanguíneo e a capacidade da circulação, sendo resultante da combinação instantânea entre o volume minuto cardíaco, a resistência vascular periférica e a capacidade venosa, e da distribuição de fluido dentro e fora dos vasos. A manutenção, bem como a variação momento a momento da PA, dependem de mecanismos complexos e redundantes que determinam ajustes apropriados nesses componentes, de maneira a manter a PA o mais estável possível. Assim, mecanismos que promovem desequilíbrio entre os fatores pressores e depressores e induzem alteração do calibre das arteríolas merecem destaque (RIGATTO et al., 2004).

Dentre estes mecanismos, o SRA corresponde um complexo sistema hormonal, cujo papel fundamental está relacionado com a homeostasia hidroeletrolítica do organismo e controle da PA (RIGATTO et al., 2004). A participação deste sistema na fisiopatologia da HAS está bem estabelecida, a angiotensina II possui ação direta sobre o músculo liso vascular (funcional e estrutural), possui ação sobre a regulação da volemia por meio da aldosterona, bem como modula a atividade do sistema nervoso simpático no processo hipertensivo (IRIGOYEN et al., 2001; RIGATTO et al., 2004). No coração, foi demonstrado que a angiotensina II pode ser formada localmente, e que sua concentração pode ser duas vezes maior que à encontrada no plasma, atribui-se que a angiotensina II pode agir nas células da musculatura do tecido cardíaco como um fator de crescimento, relacionando-se com a hipertrofia cardíaca. Entretanto já foi demonstrado que a angiotensina II promove uma resposta hipertrófica em células da musculatura lisa

---

(IRIGOYEN et al., 2001; KUMAR et al., 2012). Estudos com a administração da angiotensina II por via subcutânea em camundongos reportaram HAS, hipertrofia da camada média da artéria aorta e infiltração perivascular por linfócitos T e macrófagos, promovendo também lesão nos miócitos e fibrose intersticial no coração (CAMPBELL, 2013).

A elevação da PA também foi demonstrada pela administração intravenosa de angiotensina II que promove o aumento da atividade do sistema nervoso simpático, com efeitos vasoconstritores devido a maior sensibilidade tecidual a noradrenalina (CAMPBELL, 2013). No sistema nervoso a angiotensina II, atua centralmente, promovendo vasoconstrição e aumento da resistência vascular. Periféricamente a angiotensina II facilita a ação vasoconstritora da noradrenalina liberada nas terminações simpáticas. Estes efeitos centrais e periféricos resultam em aumento da pré-carga (DURAND et al., 2012). A redução e ou inibição do barorreflexo também está associada a angiotensina II (SANTOS et al., 2012). A liberação de endotelina-1 e a secreção de aldosterona estão diretamente associadas à ação da angiotensina II (CAMPBELL, 2013). A endotelina-1 é um polipeptídeo com 21 aminoácidos, que possui importância na regulação da PA, pois se trata de um potente vasoconstritor (DURAND et al., 2012).

## **IMPLICAÇÕES NA DOENÇA RENAL CRÔNICA**

O sistema renina angiotensina intrarrenal é um poderoso regulador fisiológico da função renal (CAREY, SIRAGY, 2003). A angiotensina II atua como um hormônio circulante quanto como um componente ativo do SRA intrarrenal, promovendo retenção hidrossalina e, conseqüentemente, agindo na manutenção do líquido extracelular. O principal efeito fisiológico da angiotensina II no sistema renal é reduzir a excreção renal de sódio e água, isso ocorre devido à diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), por alterações na hemodinâmica do glomérulo e por meio da ação direta da aldosterona. A angiotensina II também promove a liberação de vasopressina, que aumenta a sede, o apetite ao sal e a absorção intestinal de sódio, que em conjunto também induzem ao aumento da volemia (CAREY, SIRAGY, 2003; SANTOS et al., 2012). A angiotensina II exerce influência sobre a hemodinâmica glomerular, pois atua com um efeito tônico sobre a arteríola eferente, este efeito torna-se evidente em condições de baixa perfusão renal para preservação da TFG (CAREY, SIRAGY, 2003; ZATZ et al., 2012).

Com a administração intravenosa de angiotensina II foi demonstrado em camundongos o comprometimento da função renal associada a condições de inflamação e estresse oxidativo resultando em proteinúria, lesão glomerular, lesão tubulointersticial e fibrose no tecido renal (CAMPBELL, 2013). A produção de angiotensina II intrarrenal foi demonstrada nas células renais, tais como células epiteliais tubulares, macrófagos e fibroblastos, sendo também expressa

pelas células justaglomerulares e células intersticiais, estas células desempenham um papel importante no processo inflamatório e lesão renal progressiva (NORONHA et al., 2002; CAREY, SIRAGY, 2003). Os aumentos nas concentrações de angiotensina II circulante e local determinam resposta positiva ao RNAm da angiotensina II intrarrenal e conseqüente incremento da secreção de angiotensina II no fluido tubular com estimulação dos receptores AT1 e aumento do transporte de sódio. A angiotensina II liberada nos segmentos distais dos néfrons pode interagir com produção e secreção de renina e ECA produzidas pelas células principais tubulares para formar mais angiotensina II e estimular a atividade de transporte distal, em condições fisiopatológicas, esse mecanismo de estimulação do SRA intratubular pode ser importante na gênese e manutenção de HAS (CAREY, SIRAGY, 2003; RODRIGUES et al., 2012).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os principais efeitos hemodinâmicos da interação do SRA na PA são: vasoconstrição sistêmica e renal, efeito inotrópico positivo sobre o miocárdio, redução da sensibilidade do barorreflexo, aumento do tônus simpático e retenção hidrossalina. A hipertrofia cardíaca, disfunção endotelial, o remodelamento vascular e a danos ao glomérulo representam as alterações não hemodinâmicas mais importantes produzidas pela angiotensina II, que promovem a instalação ou a progressão da HAS, bem como a progressão da DRC. O conhecimento de novos peptídeos do SRA permite o melhor entendimento da sua participação na fisiologia e fisiopatologia de doenças cardiovasculares, possibilitando novos estudos para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas.

## REFERÊNCIAS

- ANTON, J. M. et al. Angiotensin (1-7) is a modulator of the human renin-angiotensin system. **Hypertension**, Dallas, v. 34, p. 296-301, 1999.
- ARAUJO, M.; WILCOX, C. S. Oxidative stress in hypertension: Role of the kidney. **Antioxidantes & Redox Signaling**, Larchmont, v. 1, n. 20, p. 74-101, 2014.
- BEDECS, K. et al. Angiotensin II type 2 receptor mediate inhibition of mitogen-activated protein kinase cascade and functional activation of SHP-1 tyrosine phosphatase. **Biochemical Journal**, London, v. 15, n. 325, p. 449-454, 1997.
- BROWN, N. J. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. **Nature reviews practice - Nephrology**, London, v. 9, n. 8, p. 459-468, 2013.

- 
- CAMPBELL, D. J. Evolving concepts of the renin – angiotensina system: Do intravenous and subcutaneous angiotensina II increased blood pressure by different mechanisms? **Clinical and experimental pharmacology and physiology**, Oxford, v. 40, n. 8, p. 560-570, 2013.
- CAREY, R. M.; SIRAGY, H. M. Newly recognized components of the rennin-angiotensin system: Potential roles in cardiovascular and renal regulation. **Endocrine Reviews**, Indonesia, v. 24, n. 3, p. 261-271, 2003.
- DORN, G. W. Novel pharmacotherapy's to abrogate postinfarction ventricular remodeling. **Nature Reviews Cardiology**, London, v. 6, n. 4, p. 283-291, 2009.
- DURAND, M., T.; FAZAN, R.; SALGADO, H. C. Fisiologia da Pressão Arterial Normal. In: BRANDÃO, A. A.; AMODEO, C.; NOBRE, F. **Hipertensão**. 2º ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012, cap, 4, p. 29-39, 511p.
- ETELVINO, G. M.; PELUSO, A.A.; SANTOS, R.A. New components of the reninangiotensin system: alamandine and MAS-related G protein-coupled receptor D. **Current Hypertension Reports**, Philadelphia, v. 16, n. 6, p. 433, 2014.
- HARRISON, D. G.; MARVAR, P. J.; TITZE, J. M. Vascular inflammatory cells in hypertension. **Frontiers Research Foundation**, Switzerland, v. 3, n. 7, p. 1-11, 2012.
- IRIGOYEN, M. C.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; KRIEGER, E. M. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. **Revista Brasileira de Hipertensão**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 1, p. 55-62, 2001.
- JANKOWSKI, V. et al. Mass-spectrometric identification of a novel angiotensin peptide in human plasma. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, Dallas, v.27, n. 2, p. 297-302, 2007.
- KUMAR, R. et al. The intracrine renin-angiotensin system. **Clinical Science**, London, v. 123, n.5, p. 273-284, 2012.
- LAUTNER, R. Q. et al. Discovery and characterization of Alamandine – A novel component of the renin-angiotensin system. **Circulation Research**, Baltimore, v.112, n. 11, 1104-1111, 2013.
- MARQUES, F, D. et al. Beneficial effects of long term administration of an oral formulation angiotensin (1-7) in infarcted rats. **International Journal of Hypertension**, New York, v. 2012, 2012. .
- NORONHA, I. L.; FUJIKARA, C. K.; ZATZ, R. The inflammatory component in progressive renal disease – are interventions possible? **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford, v. 17, p. 363-638, 2002.
- OCARANZA, M. P. et al. Angiotensin (1-9) regulates cardiac hypertrophy in vivo and in vitro. **Journal of Hypertension**, London, v. 28, n. 5, p. 1054-1064, 2010.
- RIGATTO, K, V.; BÖHLKE, M. IRIGOYEN, M. C. Sistema Renina Angiotensina: da Fisiologia ao Tratamento. **Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, Ano XIII, nº 3, 2004.

RODRIGUES, C. I. S.; D'AVILA, F.; ALMEIDA, F. A. Papel dos principais componentes na gênese da hipertensão arterial: Rim. In: BRANDÃO, A. A.; AMODEO, C.; NOBRE, F. **Hipertensão**. 2º ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012, cap, 11, p. 89-96, 511p.

SANJULIANI, A. F. et al. Eixo reninaangiotensina-aldosterona: bases fisiológicas e fisiopatológicas. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 3, p. 20-30, 2011.

SANTOS, R. A. S.; FERREIRA, A. J.; PINHEIRO, S. V. B. Papel dos principais componentes na gênese da hipertensão arterial: sistema renina-angiotensina. In: BRANDÃO, A. A.; AMODEO, C.; NOBRE, F. **Hipertensão**. 2º ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012, cap, 8, p. 61-70, 511p.

YATABE, J. et al. Angiotensin III stimulates aldosterone secretion from adrenal gland partially via angiotensin II Type 2 receptor but not angiotensin II Type 1 receptor. **Endocrinology**, Springfield, v. 152, n. 4, p. 1582-1588, 2011.

ZATZ, R.; SEGURO, A. C.; MALNIC, G. **Bases Fisiológicas da Nefrologia**. São Paulo: Atheneu, 2012. 394p.