

## ANGIOTENSINA II E SHR COMO UM MODELO EXPERIMENTAL DE HIPERTENSÃO - REVISÃO

Angiotensin II and SHR as a experimental model of hypertension - revision

**Adriana ZAPPAROLI**

Faculdade de Jaguariúna

Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

**Jose Antonio Rocha GONTIJO**

Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

**Resumo:** O objetivo deste estudo foi avaliar a produção científica sobre o tema Angiotensina II e SHR como um Modelo Experimental de Hipertensão. De longa data se reconhece a hipertensão arterial como um importante fator de risco e/ou acelerador de progressão da lesão renal em estágios mais avançados. Acredita-se que o sistema renina-angiotensina-aldosterona e a alteração do manuseio renal de sódio se enredem à hipertensão e ainda que, por suas ações vasoconstritora e antinatriurética, a angiotensina II desempenhe um papel importante em estudos voltados à manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico. Embora existam referências literárias sobre as diversas vias de sinalização intracelular, estudos sobre a ativação de um possível servomecanismo negativo pela ação central de angiotensina II, sobre a manipulação renal de sódio em ratos geneticamente hipertensos, são escassos.

**Palavras-chave:** Hipertensão arterial; angiotensina II; SHR.

**Abstract:** The purpose of this study was to evaluate the scientific production on the Angiotensin II and SHR as a Experimental Model of Hypertension. For a long time arterial hypertension has been recognized as an important factor of risk and/or as accelerator of progression of renal injury in more advanced periods of treatment. It is believed that the renin-angiotensin-aldosterone system and the alteration of the renal sodium handling become associated with the hypertension and that, due to its vasoconstrictand antinatriuretic action, angiotensin II plays an important role in studies about the maintenance of the hidroeletrólitic balance. Although literary references do exist on the diverse ways of intracelular signalling, studies on the activation of a possible negative feedback by the central action of angiotensin II, on the renal sodium handling in spontaneously hypertensive rat, are scarce.

**Keywords:** Arterial hypertension; angiotensin II; SHR.

## INTRODUÇÃO

De longa data se reconhece a hipertensão arterial como um importante fator de risco e/ou acelerador de progressão da lesão renal em estágios mais

avançados. Acredita-se que o sistema renina-angiotensina-aldosterona e a alteração do manuseio tubular renal de sódio se enredem à patogênese da hipertensão (Ledigham e Cohen, 1963) e ainda que, por suas ações vasoconstritora e antinatriurética, a angiotensina II (Szczepanska-Sadowska, 2006; Osborn et al., 2000) desempenhe um papel importantíssimo em estudos voltados à manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico. O sistema renina-angiotensina consiste de a renina produzida pelo rim, de o substrato da renina (angiotensinogênio) produzido pelo fígado, e de a enzima conversora da angiotensina (ECA) localizada nos pulmões. Sabe-se atualmente que muitos tecidos contêm renina, angiotensinogênio e ECA podendo sintetizar a angiotensina II. Por definição, a angiotensina II é um octapeptídeo formado a partir da angiotensina I e pela ação da enzima hidrolítica conversora da angiotensina I (ECA) (Inagami et al., 1999). Consideram-na o “efetor molecular” responsável pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, por meio de sua interação com os receptores de superfície celular, e de efeitos celulares (Allen et al., 2003).

O receptor de angiotensina II do tipo 1 (AT<sub>1</sub>) é uma glicoproteína possuidora de sete segmentos transmembranares composta por 359 aminoácidos. O AT<sub>2</sub> apresenta 363 aminoácidos e possui baixa homologia ao AT<sub>1</sub>. Ambos ativam um grupo de proteínas *acopladoras* denominadas “proteínas G” (Zhuang et al., 1994), as quais regulam os sistemas de transdução intracelulares ou modulam diretamente os canais iônicos. A especificidade pela qual o receptor interage com a proteína G define o tipo de resposta celular. O receptor do tipo AT<sub>1</sub> intervém com a proteína da família G<sub>q/11</sub> ativando o sinal de cálcio e os sistemas mediados pela proteína quinase C. O AT<sub>2</sub> interage com a proteína G<sub>α<sub>2,3</sub></sub> (Kang et al., 1994; Zhang e Pratt, 1994). Entre as ações Gq-mediadas pelo receptor AT<sub>1</sub> incluem-se a vasoconstrição, a facilitação adrenérgica e a ativação de tirosina quinase pelas proteínas quinases presentes no citosol. Julga-se alto os níveis de expressão do receptor do tipo AT<sub>2</sub> em tecidos fetais, os quais diminuem após o nascimento (Barber et al., 1999). É dito que a expressão de AT<sub>2</sub> pode ser potencializada sob condição prolongada de estimulação, visto que o receptor sofra a internalização após ligar-se a angiotensina II (Hein et al., 1997). No

entanto, a sua função parece associada à antagonização dos efeitos mediados pelo receptor  $AT_1$ . Existem relatos experimentais salientando as finalidades opostas entre  $AT_1$  e  $AT_2$  sobre a regulação da pressão sanguínea. No caso, o  $AT_2$  é considerado um receptor de resposta depressora, operante por um mecanismo ainda desconhecido (Scheuer e Perrone, 1993). Algumas conclusões (Lo et al., 1995) salientam que em rins de ratos o  $AT_2$  vincula-se ao efeito de retenção de sódio e de supressão da diurese. Afigura-se também que o  $AT_2$  atenua a resposta pressórica e mitogênica de  $AT_1$  à angiotensina II, mas por mecanismos diferenciados (Lo et al., 1995), sugerindo a representação inicial e primária da angiotensina II de efeito antinatriurético. O receptor de angiotensina II também é ligado ao aumento de síntese e de secreção de aldosterona; à liberação de catecolaminas pela supra-renal; à constrição arteriolar eferente renal; - à resposta tubular proximal renal devido a sua expressão no glomérulo, arteríolas e células intersticiais ao longo da vasa recta; - à diminuição do barorreflexo; - à ativação do sistema nervoso simpático central e periférico (Matsusaka et al., 1996).

No sistema nervoso central o receptor de angiotensina do tipo 1 é encontrado em alta densidade em células do órgão subfornical (SFO), núcleo paraventricular hipotalâmico (PVN), núcleo lateral pré-óptico medial (MPOL), núcleo pré-óptico anterodorsal (ADP) e órgão vascular da lâmina terminal (OVLT) (Xu e Xinghong, 1999; Bunnemann et al., 1992), estas áreas são relacionadas à sede (Fitzsimons, 1998) como descrito detalhadamente mais adiante. Os neurônios do núcleo supra-óptico (SON) expressam  $AT_1$ , porém em menor concentração que SFO, PVN, MPOL, ADP e OVLT. A expressão de  $AT_2$  no sistema nervoso central inclui as áreas do tronco cerebral (locus ceruleus e oliva inferior), núcleos talâmicos, septo lateral e amígdala (núcleo amigdalóide central e núcleo amigdalóide medial) (Song et al., 1992; Tsutsumi e Saavedra, 1991).

Além de ativar a via de sinalização associada à proteína G, a ligação da angiotensina II ao seu receptor  $AT_1$  é capaz de induzir uma cascata de ativação via tirosinas quinases, desde os tipos não receptores [Src, Fyn, Yes, Pyk2, FAK, e Janus kinase 2 (JAK-2)] até os tipos receptores (de EGF e PDGF)

(Bernstein et al., 1998; Sadoshima, 1998), que regulam as vias efetoras intracelulares, incluindo a do sinal de transdução e ativador de transcrição (STAT) (Venema et al., 1998). A sinalização por meio da família JAK foi descrita inicialmente para receptores da família de citocinas, incluindo os receptores de interleucinas e interferon, mas estudos subseqüentes mostraram que a cascata JAK/STAT pode ser ativada por receptores associados à proteína G (Marrero et al., 1995). Sendo considerada o foco do estudo atual, a via JAK/STAT é constituída pela família Janus kinase (JAK), composta por quatro membros (JAK-1, JAK-2, JAK-3 e TYK-2), com pesos moleculares que variam entre 120 / 130 KDa (Ihle, 2001). Define-se a JAK como uma proteína citosólica com atividade tirosina quinase (Bjorbaek et al., 1997). A STAT é uma proteína transdutora-de-sinal-e-ativadora-de-transcrição, predominantemente STAT-1 e STAT-3, que conduz o sinal gerado ao núcleo celular, onde coordenará a transcrição dos genes neurotransmissores responsáveis pelos sinais (Bjorbaek e Kahn, 2004).

Com relação aos efeitos promovidos pela angiotensina II, a proteína JAK se liga ao receptor promovendo o recrutamento de mais um receptor que se encontra nas adjacências. Forma-se então uma estrutura transitoriamente dimérica. Esta modificação conformacional induz a atividade catalítica da “JAK-2-associada” a qual se auto fosforila em resíduos de tirosina, tornando-se ativa e promovendo o recrutamento de moléculas da família STATs (Sayeski et al., 2001). Deste modo, pode-se afirmar que a via de sinalização JAK/STAT se constitui numa via de ligação direta entre o receptor de membrana e o núcleo celular, com a finalidade de ativar a transcrição de genes alvos, ou seja, um conjunto em particular de proteína-quinase JAKs fosforila os resíduos de tirosinas de fatores de transcrição STATs, os quais se dimerizam e vão para o núcleo celular (Inagami et al., 1999).

Dados presentes na literatura sugerem que um dos mecanismos reguladores negativos da via JAK/STAT seria promovido pela indução de uma proteína supressora da sinalização de citocinas denominada pela sigla SOCS. Entre elas está a SOCS-3, que é detentora da promoção de um efeito de retroalimentação negativo sobre a via JAK/STAT, possivelmente caracterizando

a forma mais duradoura de inibição de sinalização celular. A angiotensina II está apta a induzir a expressão de proteínas da família SOCS em tecidos de animais *in vivo* e em culturas de células (Emanuelli et al., 2000). Neste caso específico, após induzida, ela se liga ao resíduo do receptor de angiotensina II e diminui a sua capacidade de fosforilar a STAT em tirosina (Emanuelli et al., 2001; Ueki et al., 2004). Além disso, a SOCS-3 é hábil em provocar a degradação proteossômica, através de um mecanismo dependente de ubiquitinação (Rui et al., 2002), com implicações moleculares e funcionais. Portanto, a SOCS-3 representa uma interface distal nos sistemas de sinalização de angiotensina II. Se por um lado isso possa representar uma proteção aos órgãos-alvo contra um estímulo constante, por outro a indução de expressão da SOCS-3 pode impedir uma transmissão eficiente de sinal.

A angiotensina II cumpre funções importantes atuando por meio dos rins, supra-renais e dos vasos sanguíneos na tentativa de manter a pressão arterial, a volemia e a natremia em níveis adequados as necessidades orgânicas. A síntese da angiotensina II é iniciada e regulada pela ativação da renina (uma enzima pertencente à superfamília das proteases), como previamente citado. O rim é a principal fonte de renina ativa que é armazenada nos grânulos das células do aparelho justaglomerular renal. O aparelho justaglomerular é formado por células situadas na parede da arteríola aferente próximas ao glomérulo, onde a renina é principalmente sintetizada e armazenada, e pela mácula densa que inclui as células do túbulo contorcido distal em uma região onde esse segmento aproxima-se anatomicamente do glomérulo e das arteríolas aferente e eferente (Patzak et al., 2005).

Genericamente, a secreção de renina pelo rim é estimulada quando ocorre a diminuição da volemia, da pressão arterial sistêmica ou do líquido corpóreo total. Sob circunstâncias fisiológicas normais, os mecanismos intrarenais primários que regulam a liberação de renina são: 1- a carga de cloreto de sódio na mácula densa; 2- o sensor barorreceptor da arteríola aferente. Ambos os mecanismos funcionam em cada nefro, o qual regula a liberação de renina do seu próprio aparelho justaglomerular. A baixa concentração de cloreto de sódio na mácula densa associada à baixa pressão aferente estimula

a liberação de renina. A angiotensina II incita a síntese de a aldosterona, pelas células da zona glomerulosa do córtex adrenal a partir do colesterol, e atua em vários órgãos por meio da circulação. É considerada uma constante de auto-regulação do fluxo plasmático renal, da filtração glomerular renal (RFG) e atuante sobre as células mesangiais (Gouldsborough et al., 2003).

Dentre outros, a homeostase do sistema renal depende de efeitos que incluem a dipsogênese, a vasoconstrição, a reabsorção renal de água e sódio por ação *direta* (sobre o túbulo proximal), *indireta* (por meio de seu efeito hemodinâmico), ou mesmo pela ação da aldosterona sobre o túbulo distal e coletor (Marrero et al., 1996). Ainda, ressalta-se a participação efetiva do sistema nervoso simpático renal, e a abundante inervação adrenérgica intrínseca do rim (incluindo as arteríolas aferente e eferente, os túbulos proximal e distal, a alça de Henle ascendente e o aparelho justaglomerular) a qual modula a liberação de renina via receptores beta-adrenérgicos, controla a hemodinâmica renal via receptores alfa-adrenérgicos e a presença de catecolaminas, como dopamina e norepinefrina, pela estimulação direta ou reflexa (Kopp et al., 1983). Acredita-se que a alteração da atividade nervosa simpática renal possa influenciar diretamente a função destas unidades efectoras inervadas.

Considerando-se alguns registros prévios em modelos de hipertensão experimental (Phillips, 2005), o aumento da atividade simpática pôde contribuir para a gênese da hipertensão arterial, através dos mecanismos supracitados. Sugere-se a participação efetiva do nervo renal no controle tubular renal de sódio, pois após a denervação observa-se a diminuição da reabsorção tubular proximal de sódio e água, retardando o desenvolvimento ou atenuando a magnitude da hipertensão (DiBona, 1997).

A função do sistema nervoso central no controle da pressão arterial e da homeostase hidrossalina têm sido demonstrada (DiBona, 2000a b), porém, os mecanismos subjacentes a estes fenômenos biológicos são pouco entendidos (Strazzullo et al., 2001). Citações destacam o envolvimento de estruturas ventriculares e de sítios cerebrais (aqui mencionados anteriormente pela presença de receptor do tipo AT1) e à ação centralmente mediada pela

angiotensina II (Sunn et al., 2003), como acesso à compreensão da dipsogênese (Sayeski et al., 2001). Isto porque, além dos mecanismos de função renal regulando a excreção de água e eletrólitos, encontra-se o mecanismo de sede intimamente relacionado à moderação de o equilíbrio hidrossalino. O mecanismo de estímulo à sede destaca dois pontos de ajustes, sendo o volume total de líquido representado pela *volemia* e a *osmolalidade* dos tecidos figurada pela concentração de sódio dos compartimentos extracelulares do organismo (Schreihof et al., 2000). Alguns receptores sensoriais detectam as variáveis. Os barorreceptores são sensíveis à variação da pressão sanguínea. Os osmorreceptores detectam as alterações osmóticas (Hagiwara et al., 2005) e são os quimiorreceptores que detectam a presença ou ausência de substâncias, como a angiotensina II (Jackiewicz et al., 2004). Alguns desses receptores supracitados são periféricos e localizados na parede dos vasos sanguíneos em pontos ditos estratégicos, como na circulação renal (May et al, 2000). Todavia, o conjunto de informações sobre a volemia e a osmolalidade que alcançam o hipotálamo acaba por chegar ao eixo hipotálamo-hipofisário por circuitos ainda mal conhecidos.

Os núcleos hipotalâmicos que originam os eixos (paraventricular e supra-óptico) constituem os dois principais integradores do servomecanismo de regulação hidrossalina (Latchford e Ferguson, 2005). Cavalcante-Lima e colaboradores demonstraram num trabalho recentemente publicado (2005) que, o estímulo dipsogênico requer a mediação do órgão subfornical para a resposta ingestiva. Além desta área, o órgão vascular da lâmina terminal possui o papel de mediar algumas ações, por ter suprimentos vasculares que não apresentam a barreira hematoencefálica típica presente em outras regiões cerebrais. Algumas investigações confirmam a existência de subpopulações distintas de neurônios nestas mesmas áreas respondendo a ínfimas concentrações de angiotensina II mediada por receptores AT<sub>1</sub> (Sunn et al., 2003).

Em um trabalho publicado em 1999 DiBona sugeriu que somada a sua ação periférica, a angiotensina II contribui para regulação da pressão arterial e do volume intravascular através de suas ações em diversos sítios cerebrais;

que a distribuição de receptores  $AT_1$  e  $AT_2$  encontra-se em áreas do cérebro anterior e do tronco cerebral relacionadas à regulação da atividade nervosa simpática renal; que por meio de projeções diretas para os neurônios pré-ganglionares simpáticos na coluna intermediolateral da medula espinhal, ou pela participação de reflexos principais, modula a atividade nervosa simpática renal. Sendo assim, os aumentos agudos da concentração de angiotensina II circulante podem afetar a atividade nervosa simpática por suas ações sobre o cérebro, gânglio simpático e terminação nervosa simpática (Reid, 1992).

As áreas onde a barreira hematoencefálica típica está ausente são consideradas de pronto acesso para angiotensina II sobre o sistema nervoso central. Por englobar os órgãos circunventriculares é dito que as projeções do órgão subfornical para o núcleo paraventricular, e de ambos para a medula rostral ventrolateral e para coluna intermediolateral, forneçam esta conectividade (Ferguson et al., 2001; Katahira et al., 1994; Moriguchi et al., 1994). A propósito, são dois os mecanismos de ação por meio do qual a angiotensina II pode atuar nos sítios cerebrais aumentando a atividade nervosa simpática periférica: um postula a inibição da regulação barorreflexa arterial da atividade nervosa simpática periférica, pela qual angiotensina II neuronal, originária do núcleo paraventricular e liberada no núcleo tracto solitário, inibe a liberação do neurotransmissor na primeira sinapse da via barorreflexa arterial, através dos receptores pré-sinápticos do tipo  $AT_1$  (Campagnole-Santos et al., 1998; Casto e Phillips, 1986). O segundo postula que a angiotensina II, originária dos neurônios do núcleo paraventricular e liberada no núcleo do tracto solitário, medula rostral ventrolateral ou coluna intermediolateral, é ligada à ativação de neurônios pré-ganglionares simpáticos. A região da medula rostral ventrolateral possui um papel central no controle neural autônomo da circulação, incluindo a regulação barorreflexo arterial da atividade nervosa simpática periférica (Dampney et al., 1996; Dampney, 1994). Microinjeções de angiotensina II administradas na medula rostral ventrolateral podem aumentar os níveis da pressão arterial (Allen et al., 1998) e/ ou da atividade nervosa simpática periférica, facilitando a modulação barorreflexa arterial da atividade nervosa simpática renal. Há de se enfatizar que este tipo de administração i.c.v. remove alguns problemas relacionados à pressão arterial produzidos pela

administração intravenosa, mas não distingue exatamente o local de sua atuação, pois se deve acatar a possibilidade da ocorrência da “difusão” através do sistema ventricular pelos sítios cerebrais ausentes da barreira-hematoencefálica típica, como previamente citados (DiBona, 2000a b).

A administração intracerebroventricular de angiotensina II estimula uma resposta célere identificada por receptores que seguem mediando às alterações da atividade neuronal, a liberação de neuropeptídeos e neurotransmissores e a modulação de outros neurônios (Fleegal e Sumners, 2003). Atuando sobre a neuro-hipófise leva a excitação do sistema nervoso simpático, seguindo-se a liberação da vasopressina (Akine et al., 2003; Antunes-Rodrigues et al., 2004). Por outro lado, sobre a secreção dos neurônios parvocelulares do núcleo paraventricular hipotalâmico influencia a excitação da adeno-hipófise subjungando a secreção do hormônio de liberação da corticotrofina (CRH) e a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (Latchford e Ferguson, 2005). As catecolaminas como dopamina, noradrenalina, adrenalina e norepinefrina apresentam interações complexas com o sistema renina-angiotensina-aldosterona, vasopressina e fator atrial natriurético, além de estimularem a produção de prostaglandinas (Schor et al., 1981).

Há anos, a temática sobre a pressão arterial é considerada extremamente complexa. Por este despertar, em 1963 Okamoto e Aoki introduziram um novo modelo experimental de hipertensão sem que nenhum recurso fisiológico, farmacológico ou cirúrgico fosse necessário. Os animais espontaneamente hipertensos (SHR) foram desenvolvidos por uma reprodução genética meticulosa, entre irmãos e irmãs, que uniformemente resultou em animais naturalmente portadores de doença hipertensiva em 100% dos descendentes. Desde então, o SHR é reconhecido como um excelente modelo de hipertensão experimental auxiliando em estudos clínicos de a hipertensão essencial humana. A semelhança entre a hipertensão humana e a observada em SHR inclui: - a predisposição genética para hipertensão sem etiologia específica; - o aumento da resistência periférica total sem expansão de volume (Trippodo e Frohlich, 1981; Undenfreind e Spector, 1972 ); - a similaridade

entre as respostas a tratamentos farmacológicos. Ainda, há o benefício de o animal apresentar um período curto de vida, ser pequeno, possuir um custo relativamente baixo e ser de fácil manutenção em biotério.

Porém, Trippodo e Frohlich em 1981 ressaltaram que, embora o SHR seja um excelente modelo da hipertensão essencial humana, há algumas ressalvas a serem julgadas como: - o reconhecimento da improbabilidade de que ambas as formas de hipertensão espontânea (no rato e no homem) sejam expressões idênticas de uma doença hipertensora determinada geneticamente; - a origem poligênica e as influências por fatores ambientais; - sendo o controle cardiocirculatório multifatorial, certos mecanismos pressóricos não se expressam, necessariamente, em ambas as situações; - o conceito fisiológico de que o desequilíbrio de um mecanismo regulatório envolva a expressão de um outro mecanismo, implicando em alterações secundárias, deve ocorrer nos dois modelos. E sendo a hipertensão dos SHR de desenvolvimento espontâneo, fatores ambientais tais como ingestão exagerada de sódio (Louis et al., 1971), estresse (Yamori et al., 1969), alterações sociais (Hallback et al., 1975) e alterações do ciclo claro/escuro (Lais et al., 1974) podem afetar esse desenvolvimento.

Independentemente da controvérsia quanto à similaridade ou não entre os SHR e a hipertensão essencial humana, este modelo revela-se extremamente útil para a melhor compreensão de mecanismos fisiopatológicos, quer do próprio modelo animal ou da hipertensão essencial do homem.

Com relação ao desenvolvimento hipertensivo em SHR jovens, relata-se que a mensuração indireta da pressão arterial sistólica, mostrou-se similar entre SHR e WKy na 2ª e 3ª semanas de vida; com uma pequena diferença na 4ª semana; por volta da 6ª semana a pressão arterial sistólica em SHR apresentou-se significativamente elevada, quando comparada ao WKy. Também, que o período de maior aumento da pressão arterial sistólica em SHR é da 3ª à 10ª semana, e que esta pode aumentar até a 20ª semana de idade (Zicha e Kunes, 1999). Embora os mecanismos precisos por meio dos quais ocorra uma sustentada elevação da pressão arterial na linhagem geneticamente hipertensa Okamoto-Aoki (SHR) permaneçam por serem

elucidados, as alterações no controle renal do equilíbrio homeostático de fluídos e eletrólitos relacionam-se às modificações centrais e dominantes de longo prazo envolvidas na elevação da pressão arterial nesta linhagem. Estas modificações do metabolismo hidrossalino são consideradas fatores importantes no processo patogenético da linhagem geneticamente hipertensa de Okamoto-Aoki (SHR), uma vez que está demonstrado que o consumo excessivo de sódio eleva, enquanto a restrição da ingestão de sal, geralmente, atenua a hipertensão arterial nesta espécie (Louis et al., 1971). É possível que qualquer desajuste da conexão entre os rins e o sistema nervoso provoque o desenvolvimento da hipertensão seguida de ação renal. O decréscimo de a pressão arterial associado à resposta natriurética em animais jovens SHR, se comparado aos WKy, pode refletir diferentes níveis de atividade eferente neural aos rins, significativamente maior em animais da linhagem SHR com idades entre 3-5 semanas (Judy et al., 1979).

Por conta dos fatores citados até aqui, muitos trabalhos se ocupam em delimitar a ação central da angiotensina II e a caracterizar os mecanismos hipotalâmicos que envolvem o controle da sede e da homeostase hidro-eletrolítica. Acredita-se que o acúmulo progressivo deste tipo de conhecimento seja uma possibilidade de revelação de alvos mais específicos à presença deste polipeptídeo, assim como a oportunidade de se estabelecer os locais centrais que modulam os seus efeitos (Sunn et al., 2003; May et al., 2000). Por outro lado, no túbulo proximal renal há uma variedade de transportadores que podem ser alvos do hormônio passíveis de modulação por peptídeos derivados da sua metabolização e/ou associados a respostas contrárias, como também, pelo envolvimento de vias de transdução de sinais (Zhuo e Li, 2007).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Embora existam referências literárias sobre as diversas vias de sinalização intracelular, estudos sobre a ativação de um possível servomecanismo negativo e a possibilidade de associação aos efeitos mediados pela injeção central de angiotensina II, sobre a manipulação renal de sódio em ratos geneticamente hipertensos, são escassos (Hernandez-Vargas et al., 2005). Por conseqüência, considerando-se a possibilidade de que a

ativação contínua de moléculas de sinalização promovam efeitos deletérios sobre os diversos sistemas fisiológicos, a caracterização pode fornecer novos alvos para medidas de detecção, tratamento, prevenção e controle circunstancial de doenças renais, cardiovasculares e da hipertensão arterial.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN AM, DAMPNEY RA, MENDELSON FA. Angiotensin receptor binding and pressor effects in cat subretrofacial nucleus. **Am J Physiol** 1988; 255 (5 Pt 2):H1011-7.

BARBER MN, SAMPEY DB, WIDDOP RE. AT(2) receptor stimulation enhances antihypertensive effect of AT(1) receptor antagonist in hypertensive rats. **Hypertension** 1999; 34 (5):1112-6.

BERNSTEIN KE, ALI MS, SAYESKI PP, SEMENIUK D, MARRERO MB. New insights into the cellular signaling of seven transmembrane receptors: the role of tyrosine phosphorylation. **Lab Invest** 1998; 78:3-7.

BJORBAEK C, KAHN BB. Leptin signalling in the central nervous system and the periphery. **Recent Prog Horm Res** 2004;59:305-31.

BJORBAEK C, UOTANI S, DA SILVA B, FLIER JS. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. **J Biol Chem** 1997; 272: 32686-95.

BUNNEMANN B, IWAI N, METZGER R, FUXE K, INAGAMI T, GANTEN D. The distribution of angiotensin II AT1 receptor subtype mRNA in the rat brain. **Neurosci Lett** 1992; 142(2):155-8.

CAMPAGNOLE-SANTOS MJ, DIZ DI, FERRARIO CM. Baroreceptor reflex modulation by angiotensin II at the nucleus tractus solitarii. **Hypertension** 1998; 11(2 Pt 2):167-71.

CASTRO R, PHILLIPS MI. Angiotensin II attenuates baroreflexes at nucleus tractus solitarius of rats. **Am J Physiol** 1986;250(2 Pt 2):R193-8.

CAVALCANTE-LIMA HR, LIMA HR, COSTA-E-SOUSA RH, OLIVARES EL, CEDRAZ-MERCEZ PL, REIS RO, BADAUE-PASSOS D Jr, DE-LUCCA W Jr, DE MEDEIROS MA, CORTES W da S, REIS LC. Dipsogenic stimulation in ibotenic DRN-lesioned rats induces concomitant sodium appetite. **Neurosci Lett** 2005; 374(1):5-10.

DAMPNEY RA, HIROOKA Y, POTTS PD, HEAD GA. Functions of angiotensin peptides in the rostral ventrolateral medulla. (review). **Clin Exp Pharmacol. Physiol** 1996; Suppl.3:S105-11.

DAMPNEY RA. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. (review). **Physiol Rev** 1994;74(2):323-64.

DIBONA GF. Nervous Kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and renin-angiotensin system in the control of renal function. **Hypertension** 2000a;36:1083-1088.

\_\_\_\_\_. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. **Am J Physiol** 2000b; 279: R1517- R1524.

\_\_\_\_\_. Central sympathoexcitatory actions of angiotensin II: role of type 1 angiotensin II receptors. (review). **J Am Soc Nephrol** 1999;10 Suppl 11:S90-4.

DIBONA G.F., KOPP U.C., Neural control of renal function. **Physiol Rev** 1997 ;77(1):75-197.

EMANUELLI B, PERALDI P, FILLOUX C, CHAVEY C, FREIDINGER K, HILTON DJ. SOCS-3 inhibits insulin signaling and is up-regulated in response to tumor necrosis factor-alpha in the adipose tissue of obese mice. **J Biol Chem** 2001; 276:47944-9.

EMANUELLI B, PERALDI P, FILLOUX C, SAWKA-VERHELLE D, HILTON D, VAN OBERGHEN E. SOCS-3 is an insulin-induced negative regulator of insulin signaling. **J Biol Chem** 2000; 275:15985-91.

FLEEGAL MA, SUMNERS C. Angiotensin II induction of AP-1 in neurons requires stimulation of PI3-K and JNK. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310 (2):470-7. Ferguson AV, Washburn DL, Latchford KJ. Hormonal and neurotransmitter roles for angiotensin in the regulation of central autonomic function. **Exp Biol Med** (Maywood) 2001; 226: 85-96.

FITZSIMONS JT. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. **Physiol Rev** 1998;78 (3):583-686.

GOULDSBOROUGH I, LINDOP GB, ASHTON N. Renal renin-angiotensin system activity in naturally reared and cross-fostered spontaneously hypertensive rats. **Am J Hypertens** 2003; 16(10):864-9.

HAGIWARA Y, OHI M, KUBO T. Cholinergic stimulation in the posterior hypothalamic nucleus activates angiotensin II-sensitive neurons in the anterior hypothalamic area of rats. **Brain Res Bull** 2005; 15; 67 (3):203-9.

HALLBACK M, ISAKSSON O, NORESSON E. Consequences of myocardial structural adaptation on left ventricular compliance and the Frank-Starling relationship in spontaneously hypertensive rats. **Acta Physiol. Scand** 1975; 94: 259-70.

HEIN L, MEINEL L, PRATT RE, DZAU VJ, KOBILKA BK. Intracellular trafficking of angiotensin II and its AT1 and AT2 receptors: evidence for selective sorting of receptor and ligand. **Mol Endocrinol** 1987; 11 (9):1266-77.

IHLE JN. The Stat family in cytokine signaling. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13 (2): 211-7.

INAGAMI T, KAMBAYASHI Y, ICHIKI T, TSUZUKI S, EGUCHI S, YAMAKAWA T. Angiotensin receptors: molecular biology and signalling. **Clin Exp Pharmacol Physiol** 1999; 26 (7):544-9.

JACKIEWICZ E, SZCZEPANSKA-SADOWSKA E, DOBRUCH J. Altered expression of angiotensin AT1a and vasopressin V1a receptors and nitric oxide synthase mRNA in the brain of rats with renovascular hypertension. **J Physiol Pharmacol** 2004; 55(4):725-37.

JUDY, WV.; FARREL, SK. Arterial baroreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in the spontaneously hypertensive rat. **Hypertension** 1979; 1: 605-614.

KATAHIRA K, MIKAMI H, OTSUKA A, MORIGUCHI A, KOHARA K, HIGASHIMORI K, OKUDA N, NAGANO M, MORISHITA R, OGIHARA T. Differential control of vascular tone and heart rate by different amino acid neurotransmitters in the rostral ventrolateral medulla of the rat. **Clin Exp Pharmacol Physiol** 1994; 21 (7) :545-56.

KEARNEY PM, WHELTON M, REYNOLDS K, MUNTNER P, WHELTON PK, HE J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. **Lancet** 2005; 15-21; 365 (9455): 217-23.

KOPP U, BRADLEY T, HJEMDAHL P. Renal venous outflow and urinary excretion of norepinephrine, epinephrine, and dopamine during graded renal nerve stimulation. **Am J Physiol** 1983; 244 (1):E52-60.

LATCHFORD KJ, FERGUSON AV. Angiotensin depolarizes parvocellular neurons in paraventricular nucleus through modulation of putative nonselective cationic and

potassium conductances. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** 2005; 289 (1):R52-8.

LEDIGHAM JM, COHEN RD. The role of the heart in the pathogenesis of renal hypertension. **Lancet** 1963; 2:979-985.

LO M, LIU KL, LANTELME P, SASSARD J. Subtype 2 of angiotensin II receptors controls pressure-natriuresis in rats. *J Clin Invest* 1995; 95 (3):1394-7. Louis WJ, Tabei R, Spector S. Effects of sodium intake on inherited hypertension in the rat. **Lancet** 1971; 2: 1283-6.

MARRERO MB, SCHIEFFER B, BERNSTEIN KE, LING BN. Angiotensin II-induced tyrosine phosphorylation in mesangial and vascular smooth muscle cells. **Clin Exp Pharmacol Physiol** 1996; 23(1):83-8.

MARRERO MB, SCHIEFFER B, PAXTON WG, HEERDT L, BERK BC, DELAFONTAINE P, BERNSTEIN KE. Direct stimulation of JAK/STAT pathway by the angiotensin II AT1 receptor. **Nature** 1995; 18;375(6528):247-50.

MATSUSAKA T, NISHIMURA H, UTSUNOMIYA H, KAKUCHI J, NIIMURA F, INAGAMI T, FOGO A, ICHIKAWA I. Chimeric mice carrying 'regional' targeted deletion of the angiotensin type 1A receptor gene. Evidence against the role for local angiotensin in the in vivo feedback regulation of renin synthesis in juxtaglomerular cells. **J Clin Invest** 1996; 15; 98(8):1867-77.

MAY CN, MCALLEN RM, MCKINLEY MJ. Renal nerve inhibition by central NaCl and ANG II is abolished by lesions of the lamina terminalis. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** 2000; 279 (5):R1827-33.

MCLEAN D, KINGSBURY K, COSTELLO JA, CLOUTIER L, MATHESON S. Canadian Hypertension Education Program. Hypertension Education Program (CHEP) recommendations: management of hypertension by nurses. *Can J Cardiovasc Nurs* 2007; 17(2):10-6.

MORIGUCHI A, MIKAMI H, OTSUKA A, KATAHIRA K, KOHARA K, OGIHARA T. Amino acids in the medulla oblongata contribute to baroreflex modulation by angiotensin II. **Brain Res Bull** 1994; 36 (1):85-9.

OKAMOTO K, AOKI K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. **Jpn Circ J** 1963; 27: 282-93.

OSBORN JW, COLLISTER JP, CARLSON SH. Angiotensin and osmoreceptor inputs to the area postrema: role in long-term control of fluid homeostasis and arterial pressure. **Clin Exp Pharmacol Physiol** 2000; 27(5-6):443-9.

PATZAK A, BONTSCHO J, LAI E, KUPSCH E, SKALWEIT A, RICHTER CM, ZIMMERMANN M, THONE-REINEKE C, JOEHREN O, GODES M, STEEGE A, HOCHER B. Angiotensin II sensitivity of afferent glomerular arterioles in endothelin-1 transgenic mice. **Nephrol Dial Transplant** 2005; 20(12):2681-9.

PHILLIPS JK. Pathogenesis of hypertension in renal failure: role of the sympathetic nervous system and renal afferents. **Clin Exp Pharmacol Physiol**. 2005 ;32(5-6):415-8.

REID IA. Interactions between ANGII, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. (review) **Am J Physiol** 1992;262 (6 Pt 1):E763-78.

RUI L, YUAN M, FRANTZ D, SHOELSON S, WHITE MF. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. **J Biol Chem** 2002; 277:42394-8.

- SADOSHIMA J. Versatility of the angiotensin II type 1 receptor. **Circ Res** 1998; 82:1352-5.
- SAYESKI PP, ALI MS, FRANK SJ, BERNSTEIN KE. The angiotensin II-dependent nuclear translocation of Stat1 is mediated by the JAK-2 protein motif 231YRFRR. **J Biol Chem** 2001; 276(13):10556-63.
- SCHEUER DA, PERRONE MH. Angiotensin type 2 receptors mediate depressor phase of biphasic pressure response to angiotensin. **Am J Physiol** 1993; 264(5 Pt 2):R917-23.
- SCHOR N, ICHIKAWA I, BRENNER BM. Mechanisms of action of various hormones and vasoactive substances on glomerular ultrafiltration in the rat. **Kidney Int** 1981; 20(4):442-5.
- SCHREIHOFFER AM, STRICKER EM, SVED AF. Nucleus of the solitary tract lesions enhance drinking, but not vasopressin release, induced by angiotensin. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. 2000;279(1):R239-47.
- SONG K, ALLEN AM, PAXINOS G, MENDELSON FA. Mapping of angiotensin II receptor subtype heterogeneity in rat brain. **J Comp Neurol** 1992; 22; 316(4):467-84.
- STRAZZULLO P, BARBATO A, VUOTTO P, GALLETTI F. Relationships between salt sensitivity of blood pressure and sympathetic nervous system activity: a short review of evidence. **Clin Exp Hypertens**. 2001;23(1-2):25-33.
- SUNN N, MCKINLEY MJ, OLDFIELD BJ. Circulating angiotensin II activates neurones in circumventricular organs of the lamina terminalis that project to the bed nucleus of the stria terminalis. **J Neuroendocrinol** 2003; 15(8):725-3.
- SZCZEPANSKA-SADOWSKA E. Neuropeptides in neurogenic disorders of the cardiovascular control. **J Physiol Pharmacol** 2006; 57 Suppl 11:31-53.
- TRIPPODO NC, FROHLICH ED. Similarities of genetic (spontaneous) hypertension: man and rat. **Circ Res** 1981; 48: 309-19.
- TSUTSUMI K, SAAVEDRA JM. Characterization of AT2 angiotensin II receptors in rat anterior cerebral arteries. **Am J Physiol** 1991; 261(3 Pt 2):H667-70.
- UEKI K, KONDO T, KAHN CR. Suppressor of cytokine signaling SOCS-1 and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. **Mol Cell Biol** 2004; 24:5434-46.
- UNDENFREIND S, SPECTOR S. Spontaneously hypertensive rat. **Science** 1972;176: 1155-6.
- VENEMA RC, VENEMA VJ, EATON DC, MARRERO MB. Angiotensin II-induced tyrosine phosphorylation of signal transducers and activators of transcription 1 is regulated by Janus-activated kinase 2 and Fyn kinases and mitogen-activated protein kinase phosphatase 1. **J Biol Chem** 1998; 273: 30795-800.
- XU Z, XINGHONG J. Drinking and Fos-immunoreactivity in rat brain induced by local injection of angiotensin I into the subfornical organ. **Brain Res** 1999; 817: 67-74.
- YAMORI Y, MATSUMOTO M, YAMABE H, OKAMOTO K. Augmentation of spontaneous hypertension by chronic stress in rats. **Jpn Circ J** 1969; 33: 399-409.
- ZHUANG H, PATEL SV, HE TC, SONSTEBY SK, NIU Z, WOJCHOWSKI DM. Inhibition of erythropoietin-induced mitogenesis by a kinase-deficient form of Jak2. **J Biol Chem** 1994; 269(34):21411-4.
- ZHUO JL, LI XC. Novel roles of intracrine angiotensin II and signalling mechanisms in kidney cells. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst**. 2007;8(1):23-33.