

FARMÁCIA

EFEITOS FARMACOLÓGICOS DECORRENTES AO BLOQUEIO DOS RECEPTORES AT1

DOI: <http://dx.doi.org/10.31072/rcf.v8i2.588>

PHARMACOLOGICAL EFFECTS AROUND THE AT1 RECEPTOR BLOCK

Gleiciele de Oliveira Rocha Fernandes¹; Dione Rodrigues Fernandes²; Roberto Dantas Cavalcante Filho³; Leandro Fantin de Pontes⁴; André Tomaz Terra Júnior⁵.

RESUMO: O Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) exerce um papel muito importante na homeostase cardiovascular, desempenhando uma função primordial no controle dinâmico da volemia e da resistência vascular periférica. Esse eixo endócrino no qual cada componente de uma cascata é produzido por diferentes órgãos, para manter a estabilidade hemodinâmica, na qual a Angiotensina II (ANG II) é o principal peptídeo vasoconstritor do SRAA que está relacionado com o controle fisiológico da Pressão Arterial (PA) e seu desequilíbrio leva ao surgimento de hipertensão dentre outros tipos de doenças cardiovasculares e renais. A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma das doenças cardiovasculares mais frequentes no nosso cotidiano, sendo um dos principais fatores de risco para desenvolver Acidente Vascular Cerebral (AVC), Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e doença renal crônica, além de apresentar alto custos médicos e socioeconômicos, por sua grande demanda de internações hospitalares. Novas pesquisas apontam que a eficácia dos Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARANG II) apresentam um resultado positivo aos Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), pois apresentou maior aceitabilidade por pacientes devido seus efeitos colaterais serem menores, contribuindo assim na adesão ao tratamento farmacológico. O presente estudo teve por objetivo de fazer uma breve revisão de literatura sobre uma das classes anti-hipertensivos mais comuns nas prescrições médicas na atualidade e relatar suas características farmacológicas de aplicação clínica. As indústrias farmacêuticas tem se aprimorados nas buscas de novos fármacos seletivos para inibir os receptores da ANG II.

Descritores (DeCS)⁶: Antagonista do Receptor da Angiotensina II. Hipertensão sistêmica arterial. Medicamentos anti-hipertensivos.

¹ Discente do curso de Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA. E-mail: gleice.buritis@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9320-9302>;

² Bacharel em Farmácia pela Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA). E-mail: dionefernandes.claro@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7349-3246>;

³ Bacharel em Farmácia pela Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA. E-mail: beto_cavalcante@hotmail.com.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3002-0729>;

⁴ Bacharel em Farmácia pela Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA. E-mail: leandrofp89@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6178-2582>;

⁵ Mestre em Oncologia Clínica, Terapia Celular e Células troncos pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto -FMRP/USP. Docente do curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA. E-mail: andretomazfaema@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7365-5284>.

⁶ Vide <http://decs.bvs.br>.

ABSTRACT: *The Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) plays a very important role in cardiovascular homeostasis, playing a primary role in the dynamic control of blood volume and peripheral vascular resistance. This endocrine axis in which each component of a cascade is produced by different organs to maintain hemodynamic stability in which Angiotensin II (ANG II) is the major vasoconstrictor peptide of RAAS that is related to the physiological control of (BP) and its imbalance leads to the emergence of hypertension among other types of cardiovascular and renal diseases. Systemic Arterial Hypertension (SAH) is one of the most frequent cardiovascular diseases in our daily life, being one of the main risk factors for developing Cerebral Vascular Stroke (CVA), acute myocardial infarction (AMI) and chronic kidney disease, as well as presenting high medical and socioeconomic costs, due to their great demand for hospital admissions. New research indicates that the efficacy of Angiotensin II Receptor Antagonists (ARANG II) has a positive effect on Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI), since it has a greater acceptability for patients because its side effects are lower, thus contributing to the adherence to pharmacological treatment. The present study aimed to make a brief review of the literature on one of the most common antihypertensive classes in current medical prescriptions and to report its pharmacological characteristics of clinical application. Pharmaceutical industries have been enhanced in the search for new selective drugs to inhibit ANG II receptors.*

Descriptors: *Angiotensin II Receptor Antagonist. Systemic hypertension. Antihypertensive medications.*

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma das doenças cardiovasculares mais frequentes no nosso cotidiano, sendo um dos principais fatores de risco para desenvolver Acidente Vascular Cerebral (AVC), Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e doença renal crônica, além de apresentar grande impacto no sistema de saúde, devido aos elevados custos médicos e socioeconômicos e devido à alta demanda de internações hospitalares ⁽¹⁾.

HAS apresenta, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) como “hipertensão sistólica isolada” sendo definida como a pressão sistólica - superior

a 140 mmHg - e a pressão diastólica normal (inferior a 90 mmHg) ⁽²⁾.

Segundo Figueiredo⁽³⁾, várias condições contribuem para o surgimento e instalação da HAS, como por exemplo: o uso excessivo de sal na alimentação, consumo abusivo de álcool e tabagismo, que aumentam ainda mais os fatores de risco para doenças cardiovasculares. Outros fatores podem contribuir no surgimento da HAS, tais como: sedentarismo, obesidade e fatores genéticos e ambientais.

Os agentes anti-hipertensivos modulam a PA ao interferir nos determinantes da pressão arterial. Muitos desses agentes anti-hipertensivos

possuem múltiplas ações, como, os bloqueadores do sistema renina-angiotensina, como os inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) e os antagonistas AT₁, alteram os níveis dos reguladores locais e reguladores circulantes e também afetam a retenção renal de Na⁺ e o tônus venoso ⁽⁴⁾. Os ARANG II são conhecidos como uma classe de fármacos que tem ação de bloquear os receptores da ANGII, subtipo AT₁, bloqueando toda ação da ANGII ⁽⁴⁾. Com o bloqueio desses receptores da ANGII, ocorre como resposta o relaxamento dos vasos sanguíneos, em consequência reduz a força de contração do coração, diminuindo o bombeamento do sangue para o corpo fazendo com que diminua a PA. Entre os estímulos estabelecidos no processo de remodelação, a ANGII, tem se destacado de forma tanto *in situ* quanto sistêmico. Os processos que ocorre a partir da (ANG I) são realizados por meio da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), transformando ANG I em ANG II que por sua vez a ANG II, através dos receptores AT₁, aumenta a produção de colágeno tecidual e o crescimento celular ⁽⁵⁾.

Os ARANG II AT₁ são agentes anti-hipertensivos orais que antagonizam competitivamente a ligação da angiotensina II a seus receptores AT₁ cognatos. Além de

seu efeito anti-hipertensivo, esses fármacos também podem diminuir a proliferação reativa da íntima arteriolar. À semelhança dos inibidores da ECA, os antagonistas AT₁ mostram-se efetivos na redução da pressão arterial e, algumas vezes, substituem os inibidores da ECA em decorrência dos efeitos colaterais. Os antagonistas dos receptores AT₁ não afetam a atividade da ECA pela degradação da bradicinina, por isso os efeitos colaterais não constituem com o tratamento com ARANG II ⁽⁶⁾.

O presente estudo tem por objetivo fazer uma revisão de literatura sobre a classe dos fármacos anti-hipertensivos que atuam no bloqueio dos receptores da ANG II e demonstrar sucintamente os seus mecanismos de ação.

2 METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão bibliográfica, realizado no período de jan. 2017 à abr. 2018, foram consultadas as seguintes plataformas científicas e bancos de dados virtuais em Ciências Ambientais e da Saúde: o *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO); a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); o Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME); a Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); o Portal de Periódicos da CAPES; o Repositório Institucional da

Faculdade de Educação e Meio Ambiente (REPINS-FAEMA); o Repositório da Universidade de Campinas (NOU RAU), dentre outros. Os critérios de exclusão foram periódicos sem fundamentação científica, blogs, páginas da internet e periódicos inferiores ao ano de 2000.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)

O SRAA é muito importante para o tratamento da hipertensão arterial humana. Quando há um desequilíbrio no volume sanguíneo, ocorre uma resposta rápida, estimulando o córtex renal, fazendo com que haja uma liberação de uma enzima denominada Angiotensionogenase ou Renina, que é produzida nos rins e liberada pela mácula densa do aparelho justa glomerular, que se encontra nas paredes aferentes das artérias, para a corrente sanguínea. A Renina realiza a hidrólise do Angiotensinogênio (AGT), que é uma proteína globular inativa liberada pelo

fígado, que é clivada em ANGI, por sua vez por ação da ECA enzima circulante e produzida na superfície do endotélio pulmonar que converte a ANG I em ANG II, um peptídeo vasoconstritor responsável pelo controle da PA. Para que a ANGII exerça a sua atividade biológica ela se ligar ao receptor de alta afinidade AT₁ existente em vários tecidos ⁽⁷⁻⁸⁾.

O SRAA é conhecido também por atuar em situações em que há uma instabilidade hemodinâmica. Inicialmente é um sistema adaptativo, responsável pela restauração do débito cardíaco ⁽⁸⁾. Essa instabilidade hemodinâmica leva a redução da PA, que é detectada por sistema de barorreceptores que está localizado nas arteríolas aferentes dos néfrons, que são ativadas quando a uma pequena alteração do fluxo sanguíneos, ativando uma cascata de mediadores fisiológicos na tentativa de restabelecer a PA ⁽⁷⁾.

Este mecanismo é demonstrado através na **Figura 1**:

Figura 1 - Degradação dos principais peptídeos Angiotensinérgicos biologicamente ativos. AGT (Angiotensinogênio), ANG (Angiotensina).

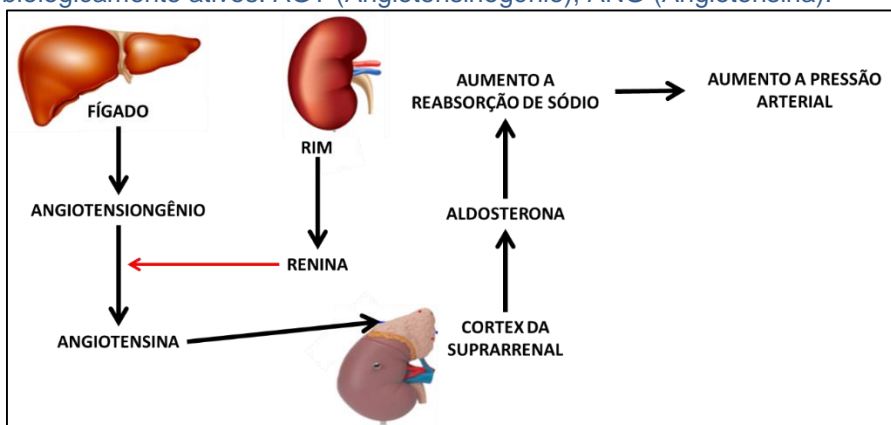
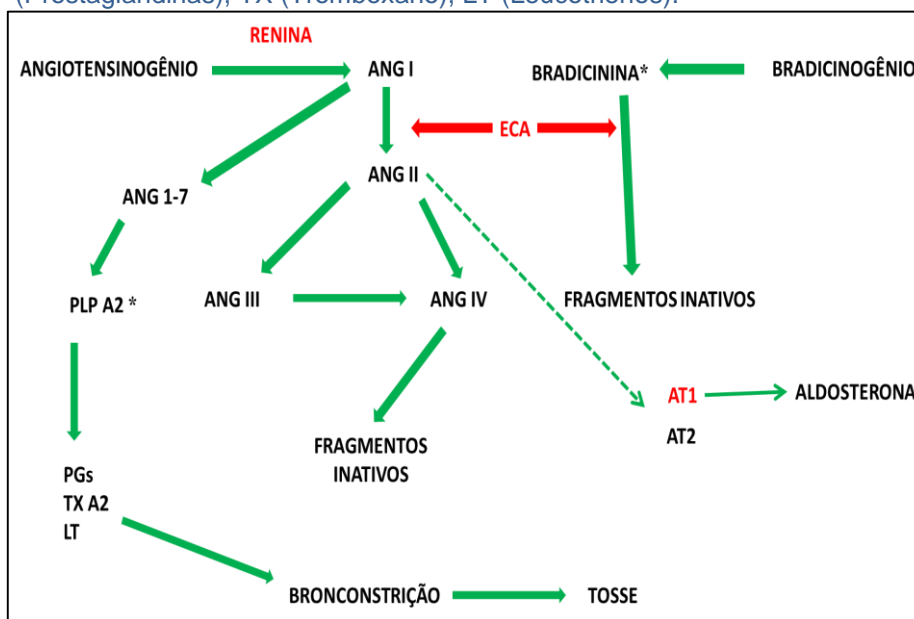


Figura 2 - Degradação dos principais peptídeos Angiotensinérgicos biologicamente ativos. (Lima, M.C). Adaptado Maciel, 2013. ANG (Angiotensina), ECA (Enzima Conversora de Angiotensina), PGs (Prostaglandinas), TX (Tromboxano), LT (Leucotrienos).



3.2 Angiotensina II (ANG II)

No ano de 1991, Laragh afirmou que, os bloqueadores dos receptores da Angiotensina II, foram a grande descoberta de uma nova classe de fármacos anti-hipertensivos e capazes de inibir o SRAA, atuando seletivamente sobre os receptores da ANG II do subtipo AT₁⁽¹⁰⁾.

A ANG II é um hormônio circulante e também é um componente ativo do SRA intra-renal, fazendo com que haja a retenção de sal e água e posteriormente, isso faz com que ocorra uma manutenção do fluido extracelular⁽¹¹⁾. A ANG II apresenta um grande poder efetivo presente no SRA e possui quatro receptores AT₁, AT₂, AT₃ e AT₄, no entanto, os dois últimos receptores foram poucos

estudados e não se sabe muito sobre suas funções. O efeito mais conhecido da ANG II na PA é realizado através do receptor AT₁, pois é este receptor que está relacionado à ação autocrina e paracrina da ANG II no aumento celular e na formação da matriz extracelular⁽¹²⁾.

Os receptores da ANG II são encontrados em mais abundância no período neonatal. Em adultos são encontrados especificamente na medula adrenal, ovário, pulmão, nos rins, fígado, na aorta, útero, endotélio vascular e em algumas partes do cérebro⁽¹³⁾. Já os receptores AT₂ são responsáveis por mediar efeitos opostos dos receptores AT₁, fazendo com que ocorra a liberação de

óxido nítrico, vasodilatação, bradicinina e impede o crescimento celular ⁽¹⁴⁻⁷⁾.

Pesquisas recentes determinam que há outras formas de interferência da ANG II na PA. Ainda não comprovado, essas pesquisas apontam que a ANG II pode induzir um processo inflamatório na parede dos vasos vascular por mecanismos diferentes, tanto dependente quanto independente da pressão. A ANG II faz com que ocorram interações entre os leucócitos e o endotélio, ocasionando o aumento da quimiotaxia que posteriormente eleva a proliferação e produção de citocinas ⁽¹⁵⁾.

3.3 A classe dos fármacos que inibem o receptor AT₁

Com a descoberta dos fármacos capazes de antagonizarem os efeitos da ANG II, passou-se a compreender fisiologicamente a grande importância do mesmo no controle da PA, esclarecendo assim algumas doenças patogênicas como a HAS, insuficiência cardíaca e doenças renais ⁽¹⁰⁾.

O primeiro fármaco a representar essa classe foi a Saralasin, sua introdução no mercado ocorreu em 1971. Portanto, sua estrutura peptídica se limitava ao uso oral e ainda por não possuir uma biodisponibilidade eficaz tinha pouco tempo de ação e alta atividade intrínseca. Além disso, não atingia determinados locais de

ação e não especificava os diferentes subtipos de receptores da ANG II ⁽¹⁶⁾.

Dando início ao desenvolvimento de novos fármacos altamente seletivos para que ocorra o bloqueio do receptor AT₁ da ANG II, então no ano de 1990, a Losartana foi lançada no mercado e hoje existem vários outros como: Valsartana, Irbesartana, Candesartana, Eprosartana, Telmisartana ⁽¹⁶⁾.

Esses medicamentos são utilizados especialmente em substituição aos IECA devido aos efeitos adversos, como, angioedema e a tosse ⁽¹⁷⁾.

Os bloqueadores dos receptores da ANG II são fármacos que bloqueiam o efeito da ANG II, ocupando os receptores AT₂. Este bloqueio resulta no efeito vasodilatados e na redução dos níveis de Aldosterona e Vasopressina. Com a diminuição destes hormônios ocorre uma redução da resistência periférica e posteriormente à redução da PA ⁽¹⁸⁾.

Esses antagonistas são drogas altamente potentes com ação anti-hipertensiva, inibidora dos receptores AT₁ da ANG II, pois o uso desses fármacos vem sendo sugerido como uma opção terapêutica para o tratamento de doenças musculares que são proliferativas com o bloqueio do Fator de Crescimento Transformador Beta (TGF- β) ⁽¹⁹⁾. Com o desenvolvimento dos ARANG II, se obteve

maior conhecimento a respeito do controle da pressão sanguínea e doenças como: HAS, insuficiência cardíaca e problemas renais ⁽²⁰⁾.

3.4 Farmacocinética

A Losartana apresenta cerca de 30% de biodisponibilidade oral e não há interferência alguma na sua absorção se for ingerida com alimentos, não havendo a necessidade de estar em jejum para que possa tomar este medicamento. É biotransformado em um metabolito ativo através da metabolização que apresenta um tempo de meia-vida maior. Logo após a administração, tanto oral quanto intravenoso, a conversão para metabolito ativo é de 14%. E os dois se ligam fortemente às proteínas plasmáticas, em cerca de 99% e 99,7%, respectivamente. Um terço desse metabolito ativo é excretado pela via urinária e o restante por excreção biliar ⁽²¹⁾.

O Losartana é convertido em uma molécula chamada EXP 3174 parcialmente pelo fígado, pois se trata de uma molécula mais eficaz do que a original. O seu pico de concentração é atingido ao fim de 1 a 3 horas, o tempo de meia – vida é de 2,5 horas para o Losartana e de 6 a 9 horas para o metabolito EXP 3174 ⁽²²⁾.

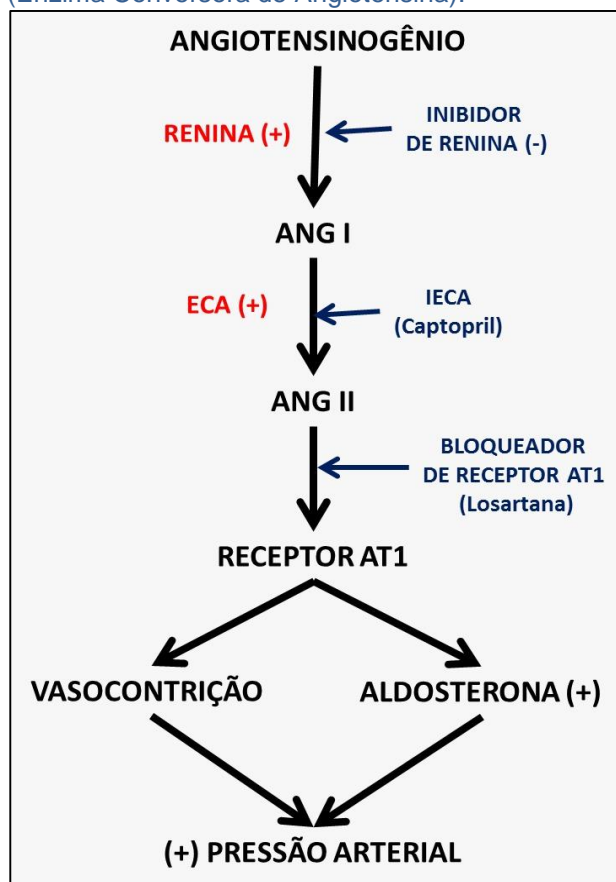
3.5 Farmacodinâmica

Estes fármacos são diariamente utilizados em prática clínica ligando-se ao

receptor AT₁ da ANG II, fazendo que não ocorra à ligação do peptídeo, promovendo a inibição dos seus efeitos fisiológicos, como a liberação excessiva de Vasopressina, o aumento da Aldosterona e de catecolaminas; também pode ocorrer aumento da contração do músculo liso e vasoconstrição, assim ativando o mecanismo da sede e várias funções do funcionamento renal em resposta às variações da pressão sanguínea ⁽²²⁾.

A figura abaixo demonstra o mecanismo de ação para o equilíbrio da pressão sanguínea.

Figura 3 - Mecanismo de ação. AGT (Angiotensinogênio), ANG (Angiotensina), ECA (Enzima Conversora de Angiotensina).



3.6 Mecanismos de ação

Várias classes de anti-hipertensivo demonstraram reduzir o risco de doenças cardiovasculares e, na maioria das ocasiões, se fez necessária a junção com outras classes de anti-hipertensivo com mecanismos de ação diferentes. Principalmente para o tratamento em idosos, pois devem avaliar as alterações fisiológicas próprias do envelhecimento, com a diminuição da atividade dos barorreceptores, alteração na composição corpórea, metabolismo basal, fluxo sanguíneo hepático, ritmo de filtração glomerular, com alteração na absorção, distribuição e metabolização dos medicamentos. Deve se fazer a introdução dos anti-hipertensivos com doses mínimas e elevando conforme a necessidade, porém sem perder de vista o alvo desejado, a PA. Dentro dessa classe, são incluídos também os antagonistas dos receptores AT_1 de ANG II, por exemplo, o Losartana. Sabe-se que a ANG II é ligada a dois subtipos de receptores, AT_1 e o AT_2 , e todas as funções conhecidas da ANG II se dão pela ligação com os receptores AT_1 , exercendo conseqüentemente ação anti-hipertensiva e protetora para os diferentes órgãos-alvos da hipertensão arterial ⁽²²⁾.

Os fármacos que atuam inibindo o receptor AT_1 da ANG II, bloqueiam a sua ação de vasoconstritora, sendo assim

protegendo vários órgãos alvo da HAS ⁽²³⁾. Os ARANG II possuem interferência diretamente no sistema fisiológico SRAA, pois atuam como antagonismo total, com ação competitiva especificamente nos receptores AT_1 da ANG II, sem ocorrer ação alguma sobre o subtipo AT_2 ⁽¹⁾.

Com bloqueio dos receptores AT_1 por antagonismo ocorre à inibição da contração da musculatura lisa vascular que é causada pela ANG II, sendo assim previne e atuam revertendo todos os seus efeitos já descritos. Com esse feito, ocorre como consequência, a vasodilatação, a eliminação de sódio e a redução da atividade noradrenérgica. Os bloqueadores dos receptores AT_1 e AT_2 apresentam estruturas semelhantes e com localizações diferentes, e expressões e regulação específica para cada tecido ⁽²⁴⁾. Quando se realiza o bloqueio do receptor AT_1 , isso faz com que diminui os efeitos da ativação desse receptor como, por exemplo: o aumento da proliferação celular, o crescimento tecidual e o aumento da liberação de Aldosterona, impedindo que ocorra um desequilíbrio da pressão sanguínea ⁽¹⁾.

3.7 Contraindicações

O maior avanço da classe farmacêutica dos ARA é de apresentar uma grande margem de segurança. Pois são drogas que desenvolvem poucos efeitos

colaterais, sendo o mais comum, a tontura. Esses fármacos não devem ser utilizados em pacientes portadores de hiperaldosteronemia, estenose de válvula mitral ou hipertensão cardiomiopática ⁽²¹⁾. São muito raros os efeitos colaterais relacionados aos ARANG II, sendo o exantema muito difícil encontrado. Pelos os mesmos fatores dos IECA, não podem ser utilizados no período da gravidez, sendo tomadas as mesmas cautelas em mulheres com idade fértil ⁽²⁵⁾.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A HAS é responsável pela maior morbidade em pacientes idosos, estando ligada direta ou indiretamente como principal causa de morte no País.

A HAS é um grande fator de risco para que ocorram novas doenças cardiovasculares, renais e cerebral, e ainda não comprovada cientificamente, mas podendo surgir novas patologias. A descoberta e o desenvolvimento dos ARA teve um grande avanço no controle da PA e no conhecimento de novas doenças como insuficiência cardíaca e nefropatia.

Cabe ao farmacêutico, enquanto profissionais de saúde, motivar, apoiar e promover hábitos de vida saudáveis.

Por fim, a indústria farmacêutica vem se aprimorando para descobrir novos antagonistas seletivos dos subtipos AT₁ e AT₂ da ANG II, para que tenham grande desempenho no mercado farmacêutico.

REFERÊNCIAS

1. Ramos DC, Casali ACG. Antagonistas dos receptores da Angiotensina II: uma revisão de classe. Revista Saúde e Desenvolvimento [Internet]. 2012 [acesso em 15 out 2017];1(2), jul-dez, 2012. Disponível em: <https://www.uninter.com/revistasaude/index.php/saudedesenvolvimento/article/viewfile/129/64>
2. Pinto AAS. Inibidores da Renina - uma nova opção terapêutica. Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013. [acesso 16 jan 2018]. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3982/1/Inibidores%20da%20Renina%20-%20Uma%20Nova%20Op%C3%A7%C3%A3o%20Terap%C3%AAutica.pdf>
3. Ruas A, Paini JFP, Zago VLP. Detecção dos fatores de risco para o

desenvolvimento de doenças cardiovasculares dos profissionais caminhoneiros: prevenção, reflexão e conhecimento. Perspectiva [Internet]. 2010 [acesso em 17 out 2017]; Erechim. 125 (34): 147-158, mar. 2010. Disponível em: http://www.uricer.edu.br/site/pdfs/perspectiva/125_82.pdf

4. Filho H. HAS- Antagonista de Angiotensina II: droga de 1 ou 2 escolha ?, Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul. [Internet]. 2007 [acesso em 15 out 2017];n. 11, mai-ju., 2007. Disponível em: <http://sociedades.cardiol.br/sbc-rs/revista/2007/11/HAS-Antagonista.pdf>

5. Borges FO, Torres FRC, Neves JAM. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina e suas múltiplas ações farmacoterapêuticas. Revista Eletrônica do Curso de Farmácia. [Internet]. 2008 [acesso

em 17 out 2017];02, mai.-nov., 2008. Disponível em:

http://www.unieuro.edu.br/sitenovo/revistas/downloads/farmacia/cenarium_02_08.pdf

6. Christopher WC; Simon JB; Golan DE. Princípio de Farmacologia . 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

[acesso em 01 nov 2017]; 7(1):1-15, jan.-jun., 2016. Disponível em:

<https://docs.google.com/file/d/0B9b0INijTgO3WkFQOEvhMEdrX1M3SmNLWldpRExQbWJvZnR3/edit>

7. Fernandes DR et al. Aspectos funcionais e fisiológicos do sistema Renina-Angiotensina Aldosterona. Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente [Internet]. 2016 [acesso em 01 nov 2017]; 7(1):1-15, jan.-jun., 2016. Disponível em:

<http://www.faema.edu.br/revistas/index.php/Revista-FAEMA/article/view/363/401>

8. Maciel RPA. Presença do sistema Renina Angiotensina em vários órgãos - revisão de literatura. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária [Internet]. 2013 [acesso 08 nov 2017]; 11(20), jan. 2013. Disponível em: http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/SGJC8XvOIOSnlqu_2013-6-21-15-53-22.pdf

9. Ribeiro JM; Florêncio LP. Bloqueio farmacológico do sistema renina-angiotensina-aldosterona: inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor AT1. Rev Bras Hipertens, v. 7, n. 3, p. 293-302, 2000. [acesso 08 nov 2017]. Disponível em:

<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/7-3/016.pdf>

10. Rego MFF. Inibidores da Renina no tratamento da hipertensão arterial. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade de Porto. 2009. [acesso em 15 set 2017]. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/21167/2/Inibi>

dores%20da%20renina%20no%20tratamento%20da%20hipertenso%20arterial.pdf

11. Santos RAS, Moura CRF, Silva ACS. Efeitos cardiovasculares e renais do sistema Renina-Angiotensina. Rev Bras Hipertens [Internet]. 2000 [acesso em 04 out 2017];v.7(3): jul.-set. 2000. Disponível em:

<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/7-3/007.pdf>

12. Ramos MLC. Angiotensinogênio e receptores de Angiotensina II, AT1 e AT2, em modelo Porcino de Cicatrização Hipertrofica. Universidade Federal de São Paulo, 2009. [acesso em 17 out 2017]. Disponível em: <http://www.unifesp.br/dcir/cirtrans/discente/egressos/Biblioteca/doutorado/2009-11-doutorado-maria-luiza-christovao-ramos.pdf>

13. Carvalho MHC et al. Aspectos farmacológicos dos inibidores da ECA e dos receptores de Angiotensina II. Rev Bras Hipertens [Internet]. 2005 [acesso em 18 out 2017];12(2): 97-102, 2005. Disponível em:

[http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/Vol%2012%20\(2\)%202005.pdf#page=29](http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/Vol%2012%20(2)%202005.pdf#page=29)

14. Sanjuliani AF et al. Eixo Renina-Angiotensina-Aldosterona: bases fisiológicas e fisiopatológicas. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto [Internet]. 2011 [acesso em 04 dez 2017];10(3), jun.-set., 2011. Disponível em: http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=90

15. Trapp SM, Vailati MCF, Matsubara BB, Schwartz DS. Efeitos da Angiotensina II no sistema cardiovascular. Archives of Veterinary Science [Internet]. 2009 [acesso em 18 out 2017];14(4), 233-243, 2009. Disponível em:

<http://revistas.ufpr.br/veterinary/article/view/16042/11564>

16. Feitosa GS, Carvalho EN. Sistema Renina-Angiotensina e Insuficiência Cardíaca: o uso dos antagonistas do

receptor da Angiotensina II. Rev Bras Hipertens [Internet]. 2000 [acesso em 20 out 2017];7(3): jul.-set. 2000. Disponível em:

<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/7-3/010.pdf>

17. Coutinho MSA. Os Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina II (BRA-II) aumentam a incidência de infarto do miocárdio? Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Internet]. 2005 [acesso em 15 dez 2017]; 84(6): jun. 2005. Disponível em:<

<http://www.scielo.br/pdf/%0D/abc/v84n6/a14v84n6.pdf>>

18. Beirão ACTV. Interações medicamentosas dos anti Inflamatórios não esteróides (AINEs). Faculdade de Medicina Dentaria Universidade do Porto, 2016. [acesso em 02 nov 2017]. Disponível em: <https://repositorioaberto.up.pt/bitstream/10216/84465/2/138368.pdf>

19. Silva MB et al. Influência do bloqueador de receptor de angiotensina (Losartanaa potássica) na função renal e pressão arterial em cães GRMD. Pesq. Vet. Bras [Internet]. 2009 [acesso em 22 out 2017];29(4):322-326, abr. 2009. Disponível em:

<http://www.scielo.br/pdf/pvb/v29n4/a08v29n4.pdf>

20. Meyer E. Síntese de novos potenciais antagonistas dos receptores da Angiotensina II contendo unidades heterocíclicas. Universidade Federal de Santa Catarina; Florianópolis, 2003. [acesso em 21 nov 2017]. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/85762/200859.pdf;jsessionid=54BEF0D5D54EEFC270238F971C185021?sequence=1>

21. Ribeiro W, Muscará MN. Características farmacocinéticas de antagonistas de cálcio, inibidores da ECA e antagonistas de Angiotensina II em humanos. Rev Bras

Hipertens [Internet]. 2001 [acesso em 07 nov 2017];8(1): jan.-mar. 2001. Disponível em:

<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/8-1/013.pdf>

22. Pereira SPT. Sistema Renina Angiotensina, para além da hipertensão arterial. Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde; Porto, 2014. [acesso 01 nov 2017]. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4407/1/PPG_20925.pdf

23. Martelli A, Longo MAT, Seriani C. Aspectos clínicos e mecanismo de ação das principais classes farmacológicas usadas no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. Estud Biol [Internet]. 2008 [acesso em 22 out 2017];30(70-72):149-56, jan.-dez. 2008. Disponível em: <file:///C:/Users/Gleicielle/Downloads/bs-4622.pdf>

24. Maciel RPA. Efeitos da inibição da enzima conversora de Angiotensina sobre a doença periodontal induzida experimentalmente em ratos. Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia. Bauru, 2013. [acesso em 04 dez 2017]. Disponível em:

https://www.google.com.br/search?ei=6puSWpKYLNO5wgSt5bPYAg&q=rubens+pimenta+maciel&oq=Rubens+pimenta+ma&gs_l=psy-0i22i30k1.6586.21117.0.22720.30.20.9.1.1.0.216.3028.0j15j1.16.00c.1.64.psy-b..4.26.3082...0j0i67k1j0i131k1j0i10k1j0i22i10i30k1.0.fW2e

25. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2016 [acesso em 22 out 2017]; 107(Supl.3):1-83. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/2494261/mod_resource/content/2/VII%20Diretriz%20brasileira%20de%20hipertens%C3%A3o%20arterial%202016.pdf



Como citar (Vancouver)

Fernandes GOR, Fernandes DR, Cavalcante Filho RD, Terra Júnior AT. Efeitos farmacológicos decorrentes ao bloqueio dos receptores AT1. Rev Cient Fac Educ e Meio Ambiente [Internet]. 2017;8(2):138-150. DOI: <http://dx.doi.org/10.31072/rcf.v8i2.588>