

CAPÍTULO 7

ANGIOTENSINA-(1-7) NA REPRODUÇÃO DAS FÊMEAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Data de submissão: 01/12/2024

Data de aceite: 02/12/2024

Nayanne da Silva Oliveira

Universidade Federal do Maranhão –
CCCH-UFMA

Glicia Maria de Almeida

Universidade de Quioto-UQ

Alécio Matos Pereira

Universidade Federal do Maranhão –
CCCH-UFMA

Naira Moura Alves

Universidade Federal de Goiás- UFG

Amílton Paulo Raposo Costa

Universidade Federal do Piauí-CCA-UFI

Gregório Elias Nunes Viana

Universidade Federal do Piauí-CCA-UFI

Lauro Cesar Soares Feitosa

Universidade Federal do Piauí-CCA-UFI

Dhara Gabriella Silva Lôbo

Universidade Federal do Maranhão –
CCCH-UFMA

Kayron Batista Araújo

Universidade Federal do Maranhão –
CCCH-UFMA

Gustavo Matheus de Lima Silva

Universidade Federal do Maranhão –
CCCH-UFMA

Denilson da Costa Bezerra

Universidade Federal do Maranhão –
CCCH-UFMA

RESUMO: O sistema renina-angiotensina, conhecido por regular a pressão arterial e a homeostase cardiovascular, tem uma importância significativa. Além de seus efeitos no sistema circulatório, foi descoberto que ele também tem influência em outros processos no corpo, chamado de atuação local. Estudos confirmaram que esse sistema desempenha um papel na reprodução feminina, e quando falamos sobre sua influência nesse contexto, o principal peptídeo em destaque é a Angiotensina-(1-7). O objetivo principal do presente trabalho foi estudar o SRA que atua na reprodução das fêmeas com enfoque no peptídeo Angiotensina-(1-7) o qual possui ação participativa na endocrinologia ovariana, por meio de uma revisão bibliográfica. A Angiotensina-(1-7) foi identificada no ovário, formada por uma via que não depende da ECA. O conhecimento do sistema renina-angiotensina (SRA) no útero, especialmente no endométrio,

é inicial e fragmentado. A primeira menção na literatura foi o relato de renina no útero de coelha. A Angiotensina-(1-7) pode funcionar como um controlador do fluxo sanguíneo para os órgãos reprodutores em animais prenhes, já que foi observado o aumento da expressão da enzima conversora de angiotensina 2 e dos níveis plasmáticos e urinários de Ang-(1-7). Esses achados sugerem uma interação entre Ang-(1-7) e ECA2 na placenta, indicando um possível papel significativo na regulação fisiológica durante a gravidez. Portanto, a revisão sobre a angiotensina-(1-7) sobre a reprodução das fêmeas sublinha a complexidade e a multifuncionalidade do SRA.

PALAVRAS-CHAVE: Angiotensina-(1-7), Renina-angiotensina, Peptídeo.

ANGIOTENSIN-(1-7) IN FEMALE REPRODUCTION: A BIBLIOGRAPHICAL REVIEW

ABSTRACT: The renin-angiotensin system, known for regulating blood pressure and cardiovascular homeostasis, is of significant importance. In addition to its effects on the circulatory system, it was discovered that it also has an influence on other processes in the body, called local action. Studies have confirmed that this system plays a role in female reproduction, and when we talk about its influence in this context, the main peptide highlighted is Angiotensin-(1-7). The main objective of the present work was to study the RAS that acts on the reproduction of females with a focus on the peptide Angiotensin-(1-7) which has a participatory action in ovarian endocrinology, through a bibliographical review. Angiotensin-(1-7) was identified in the ovary, formed by a pathway that does not depend on ACE. Knowledge of the renin-angiotensin system (RAS) in the uterus, especially in the endometrium, is initial and fragmented. The first mention in the literature was the report of renin in the rabbit uterus. Angiotensin-(1-7) may function as a controller of blood flow to the reproductive organs in pregnant animals, as increased expression of the angiotensin II converting enzyme and plasma and urinary levels of Ang-(1-7). These findings suggest an interaction between Ang-(1-7) and ACE2 in the placenta, indicating a possible significant role in physiological regulation during pregnancy. Therefore, the review on angiotensin-(1-7) in the review on female reproduction highlights the complexity and multifunctionality of the RAS.

KEYWORDS: Angiotensin-(1-7), Renin-angiotensin, Peptide.

1 | REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Introdução ao Sistema Renina-Angiotensina (SRA)

O Sistema renina-angiotensina (SRA) foi identificado no início do século XX, com pesquisas inovadoras realizadas por Tigerstedt e Bergman em 1898. Eles descobriram que a administração de extrato renal em coelhos aumentava a pressão arterial, resultando na descoberta da renina. Mais tarde, em 1939, Goldblatt *et al.* corroboraram a relevância da renina na regulação da pressão arterial. Em 1956, Skeggs e colaboradores isolaram a angiotensina, identificando duas formas biologicamente ativas: angiotensina I e angiotensina II, o que representou um avanço significativo no entendimento do SRA (Tigerstedt; Bergman, 1898; Goldblatt *et al.*, 1939; Skeggs *et al.*, 1956).

O SRA é um sistema intrincado que engloba diversas moléculas e enzimas. Os principais componentes do SRA incluem a renina, angiotensina I, angiotensina II, angiotensina-(1-7) e seus respectivos receptores. A renina é uma enzima proteolítica secretada pelos rins em resposta à queda da pressão arterial, volume sanguíneo ou concentração de sódio. Essa enzima cliva o angiotensinogênio, que é produzido pelo fígado, para formar angiotensina I (Campbell, 2014). A angiotensina I (Ang I) é um decapeptídeo inativo que é transformado em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina (ECA) (Paul *et al.*, 2006).

De acordo com Paul *et al.* (2006), a angiotensina II (Ang II) é o principal peptídeo efetor do SRA, agindo em diversos receptores, principalmente AT1 e AT2. A Ang II é um potente vasoconstritor que também promove a liberação de aldosterona. Por outro lado, a Angiotensina -(1-7) Ang-(1-7) é um heptapeptídeo que contrabalança muitas das ações da Ang II, promovendo vasodilatação e efeitos antiproliferativos por meio do receptor Mas (Santos *et al.*, 2018). Os receptores de angiotensina desempenham um papel crucial no funcionamento do SRA. Os principais receptores são AT1, AT2 e Mas. O receptor AT1 medeia a maioria dos efeitos clássicos da Ang II, incluindo vasoconstrição e retenção de sódio e o receptor AT2 está envolvido na diferenciação celular e no desenvolvimento, enquanto o receptor Mas está associado aos efeitos benéficos da Ang-(1-7) (Karnik *et al.*, 2015).

1.2 Angiotensina 1-7: Estrutura e Função

A Angiotensina-(1-7) é um heptapeptídeo (Asp–Arg–Val–Tyr–Ile–His–Pro) formado a partir de Ang I ou Ang II. A distinção mais significativa entre Ang II e Ang-(1-7) é um aminoácido fenilalanina na extremidade N da primeira molécula (Santos *et al.*, 1988). A angiotensina (1-7) Ang-(1-7) é um heptapeptídeo gerado por vias independentes da ECA, cujos efeitos podem ser diferentes, semelhantes ou contrários aos da Ang II (Santos; Santos; Andrade, 2000). De acordo com Donoghue *et al.* (2000), o conhecimento da enzima semelhante à ECA, denominada ECA2, foi identificada como uma carboxiaminopeptidase resistente à ação do captopril. A enzima conversora de angiotensina 2 é capaz de gerar angiotensina-(1-7) diretamente da angiotensina II ou indiretamente da angiotensina I.

A Ang-(1-7) é originada a partir da Ang I ou Ang-(1-9) por várias etapas proteolíticas catalisadas pela enzima conversora de angiotensina (ECA) e outras peptidases, ou pela simples retirada do resíduo de fenilalanina carboxi-terminal de Ang II na presença de prolil carboxipeptidase (PCP) ou enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) (Reis; Reis, 2020). Ang II é o principal substrato para ECA2; logo, o principal produto da atividade da ECA2 no SRA é a Ang-(1-7). A ECA degrada Ang-(1-7) em Ang-(1-5) e, assim, os inibidores da ECA elevam os níveis plasmáticos de Ang-(1-7) (Chappell *et al.*, 1998).

Os efeitos da Ang-(1-7) são principalmente mediados pelo receptor Mas, um receptor acoplado à proteína G. O receptor Mas está amplamente distribuído em diversos tecidos

e órgãos, como o coração, vasos sanguíneos, rins e cérebro. A ativação do receptor Mas inicia uma cascata de eventos intracelulares que conduzem à vasodilatação, redução da inflamação e proteção cardiovascular (Santos *et al.*, 2018; Souza *et al.*, 2019).

Alguns estudos já demonstraram que a Ang-(1-7) exerce efeitos inibitórios na inflamação e nos mecanismos de crescimento vascular e celular via ativação do receptor Mas. O provável papel antitumoral da Ang-(bbb1-7) deve-se à sua capacidade de inibir o crescimento de várias linhagens celulares (Gallagher *et al.*, 2014).

Em estudos relacionados a ovários de ratas, foi comprovado que a Ang-(1-7) estimula a esteroidogênese (Costa *et al.*, 2003). Segundo Pereira *et al.* (2021), em ovários de ratas com síndrome do ovário policístico (SOP), foram identificados níveis diminuídos de Ang-(1-7) e do receptor Mas, além de uma expressão reduzida de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de ECA2 em comparação com ovários de ratas normais, sugerindo uma inibição do eixo ECA2/Ang-(1-7)/Mas em ovários na SOP.

1.3 Sistema Renina-Angiotensina e Reprodução

O Sistema renina-angiotensina (SRA) desempenha um papel crucial na regulação de diversos aspectos da reprodução animal, envolvendo desde a regulação hormonal até o desenvolvimento reprodutivo. Estudos têm indicado que o SRA está envolvido na modulação dos hormônios reprodutivos, como gonadotrofinas e esteroides sexuais, influenciando diretamente a fertilidade e o comportamento sexual dos animais (Bader *et al.*, 2018).

Segundo Kaplan (2017), a função do SRA na reprodução varia consideravelmente entre as espécies animais. Por exemplo, em mamíferos como roedores, o SRA está intimamente ligado ao controle da pressão arterial durante a gravidez e à regulação do fluxo sanguíneo uteroplacentário, crucial para o desenvolvimento fetal adequado. Em aves, o SRA pode desempenhar funções específicas na regulação da função renal e no equilíbrio eletrolítico, afetando indiretamente a reprodução por meio da homeostase metabólica (Yokota *et al.*, 2015).

Para Santos *et al.* (2020), no útero, Ang-(1-7) regula o ambiente uterino durante o ciclo estral e desempenha um papel crítico na implantação embrionária. A presença de receptores Mas nos tecidos uterinos sugere que Ang-(1-7) modula a resposta inflamatória local e influencia a receptividade uterina para a implantação do embrião, ou seja, no contexto uterino, a Ang-(1-7) desempenha um papel importante durante o ciclo estral, exercendo regulação sobre o ambiente uterino e assumindo uma função crucial na fase de implantação embrionária.

2 | DISCUSSÃO TEÓRICA

2.1 Introdução à Angiotensina-(1-7) e seu papel fisiológico

Segundo Simões e Teixeira (2016), o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) foi inicialmente concebido como um eixo hormonal de braço único centrado nas funções biológicas da Angiotensina II (Ang II). O SRAA tem posteriormente ampliado em relevância científica devido à sua multiplicidade de interações fisiológicas. Atualmente, o SRAA é considerado um sistema contra regulatório de dois braços, com os peptídeos mais significativos sendo Ang II e angiotensina-(1-7). A Figura 1 apresenta a cascata SRAA (Silva *et al.*, 2020). O entendimento atual sobre o SRAA, no entanto, desenvolveu-se gradualmente ao longo dos anos.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é um componente crucial no controle da homeostase hidroelectrolítica e da pressão arterial no organismo humano. Inicialmente concebido como um eixo hormonal de braço único centrado nas funções biológicas da Angiotensina II (Ang II), sua compreensão evoluiu significativamente ao longo do tempo (Simões; Teixeira, 2016).

Essa pesquisa de Simões e Teixeira (2016) destaca a trajetória do entendimento do SRAA, desde sua concepção inicial até sua complexidade atual. O reconhecimento da Ang II como o principal mediador das funções biológicas do SRAA marcou um marco importante na história da fisiologia cardiovascular. No entanto, ao longo dos anos, estudos subsequentes dos mesmos autores, revelaram a multiplicidade de interações fisiológicas dentro do sistema, levando à ampliação da sua relevância científica. Atualmente, compreendemos o SRAA como um sistema contra regulatório de dois braços, onde além da Ang II, peptídeos como angiotensina-(1-7) desempenham papéis significativos.

A angiotensina-(1-7) é reconhecida como um componente importante do sistemarenina-angiotensina (SRA), agindo de maneira contra regulatória em relação aos efeitos vasoconstritores da angiotensina II. Enquanto a Ang II exerce efeitos vasoconstritores, contribuindo para o aumento da pressão arterial, a Ang-(1-7) tem efeitos vasodilatadores, promovendo a redução da resistência vascular e, consequentemente, a queda da pressão arterial. No contexto da manutenção da pressão arterial, a Ang-(1-7) desempenha um papel crucial ao contrabalançar os efeitos vasoconstritores da Ang II, ajudando a manter a homeostase vascular (Santos; Moura; Silva, 2000).

A angiotensina-(1-7) emerge como um componente essencial no contexto do sistemarenina-angiotensina (SRA), adicionando uma nova camada de complexidade ao entendimento tradicional desse sistema hormonal. Enquanto o papel da angiotensina II (Ang II) tem sido amplamente reconhecido como o principal mediador dos efeitos fisiológicos do SRA, a Ang-(1-7) agora atrai crescente atenção devido aos seus próprios efeitos biológicos (Santos; Moura; Silva, 2000).

2.2 Expressão e distribuição dos receptores de angiotensina-(1-7)

Segundo Young *et al.*, (1986) os autores analisaram a expressão de uma proteína em diversos tecidos de rato, observando uma maior transcrição do ácido ribonucleico (RNA) em áreas do sistema nervoso central (SNC), especialmente no hipocampo e no córtex cerebral. Eles também sugeriram que, devido à similaridade da sequência dessa proteína, ela se assemelhava à família de receptores de certos hormônios.

Young *et al.* (1986), encontraram uma maior atividade de transcrição do RNA em áreas específicas do sistema nervoso central, como o hipocampo e o córtex cerebral. Além disso, sugeriram que essa proteína possui semelhanças com a família de receptores de hormônios, o que pode indicar seu papel em processos neurobiológicos e endócrinos.

Em 1986, foram delineados a clonagem e o sequenciamento de um proto-oncogene denominado *Mas*. Este proto-oncogene codifica uma proteína hidrofóbica que apresenta sete passagens transmembrânicas. A proteína codificada por *Mas* foi comparada com o receptor de acetilcolina e com o receptor da rodopsina visual. Quando estimulada, a mesma ativa uma proteína intracelular ligada ao nucleotídeo guanina. Foi sugerido que a proteína *Mas* possivelmente funciona como um receptor que, ao ser ativado, desencadeia uma via metabólica associada à regulação do crescimento celular (Young *et al.*, 1988).

Os autores acima descrevem a descoberta e caracterização do proto-oncogene *Mas* em 1986, revelando que codifica uma proteína transmembrânica que possui semelhanças com outros receptores celulares. A ativação deste receptor parece desencadear uma via metabólica que influencia a regulação do crescimento celular, sugerindo seu papel potencial em processos relacionados ao desenvolvimento e câncer (Young *et al.*, 1988).

Estudos em células transfetadas com o proto-oncogene *Mas* revelaram que ele codifica um receptor para um peptídeo neural, sugerindo a possibilidade de sua participação em processos de diferenciação e multiplicação celular (Hanley *et al.*, 1990). A análise do receptor *Mas*, comparativamente a outros receptores, sugeriu que essa proteína poderia funcionar como um receptor de angiotensina (Jackson *et al.*, 1988), embora estudos subsequentes tenham encontrado evidências inconsistentes para essa hipótese (Ambroz; Clark; Catt, 1991).

A pesquisa citada acima de Hanley *et al.* (1990) em células transfetadas com o protooncogene *Mas* sugeriu que ele pode codificar um receptor para um peptídeo neural, o que implica seu possível envolvimento em processos celulares como diferenciação e multiplicação. Embora inicialmente tenha sido sugerido que *Mas* poderia ser um receptor de angiotensina, estudos posteriores não conseguiram confirmar essa associação. Isso ressalta a complexidade do papel do receptor *Mas* e a necessidade de mais investigações para compreender suas funções específicas.

Estudos recentes têm investigado a expressão do receptor *Mas* em tecidos relacionados à reprodução feminina. Segundo Santos *et al.* (2015), o receptor *Mas* está

presente de forma significativa no útero e nos ovários, sugerindo um possível papel regulatório da Angiotensina- (1-7) nesses órgãos durante o ciclo reprodutivo. A presença deste receptor em tecidos ovarianos pode indicar uma influência direta da Angiotensina-(1-7) na foliculogênese e na função ovulatória.

2.3 Angiotensina-(1-7) e ovulação

Em 2003, foi demonstrada a presença de Angiotensina-(1-7) Ang-(1-7) no ovário, que pode ser formada por uma via independente da enzima conversora de angiotensina (ECA) (Costa *et al.*, 2003). Como os níveis ovarianos de Ang-(1-7) atingiram o máximo nas fases do ciclo estral próximas à ovulação e seus níveis aumentaram com a estimulação do hormônio luteinizante (LH), a possibilidade de que Ang-(1-7) seria o peptídeo do Sistema-reninaangiotensina (SRA) envolvido no processo ovulatório foi sugerida. De acordo com os estudos de Viana *et al.* (2011) o efeito da Ang-(1-7) na ovulação foi finalmente demonstrado em ovários isolados de coelhos perfundidos *in vitro*.

A ovulação foi induzida por Ang-(1-7) na ausência de gonadotrofina e o efeito foi bloqueado por um antagonista específico de Ang-(1-7), A-779. Ainda mais importante, o A779 também reduziu a ovulação induzida pelo hormônio gonadotrofina coriônica (hCG), um potente agonista do receptor de LH, indicando que a Ang-(1-7) endógena poderia desempenhar um papel relevante no processo ovulatório (Honorato *et al.*, 2012; Viana *et al.*, 2011).

Para Costa *et al.* (2003), a Angiotensina-(1-7) foi identificada no ovário, formada por uma via que não depende da ECA. Seus níveis máximos ocorreram próximos à ovulação e aumentaram com a estimulação de LH, sugerindo seu envolvimento no processo ovulatório. Estudos posteriores mostraram que Ang-(1-7) pode induzir a ovulação em ovários de coelhos perfundidos *in vitro*, e este efeito foi bloqueado pelo antagonista A-779, que também reduziu a ovulação induzida por hCG. Isso indica que Ang-(1-7) endógena pode ter um papel significativo na ovulação.

Uma parte crucial do processo ovulatório é a maturação do óvulo. Nos ovários de mamíferos, os óócitos entram na meiose durante a embriogênese, mas são interrompidos no estágio diplóteno da prófase I e permanecem dormentes até o estágio pré-ovulatório, quando a retomada da meiose é desencadeada pelo LH. A retomada da meiose é caracterizada pela ruptura da vesícula germinativa (VG), representada pela dissolução do envelope nuclear, desaparecimento do nucléolo e alinhamento dos cromossomos (Honorato *et al.*, 2012).

Para Honorato *et al.* (2012), a maturação do óvulo é uma etapa essencial na ovulação. Nos mamíferos, os óócitos iniciam a meiose durante a embriogênese, mas param no estágio diplóteno da prófase I, permanecendo inativos até o estágio pré-ovulatório. A retomada da meiose, desencadeada pelo LH, é marcada pela ruptura da vesícula

germinativa, dissolução do envelope nuclear, desaparecimento do nucléolo e alinhamento dos cromossomos, preparando o óocito para a ovulação.

Segundo Honorato *et al.* (2012), em óocitos inclusos em folículos pré-ovulatórios de ratos incubados *in vitro*, Ang-(1-7) promoveu a retomada meiótica na ausência de LH. O antagonista de Ang-(1-7), A-779, reduziu a porcentagem de ruptura da VG em óocitos estimulados por LH, sugerindo que a Ang-(1-7) endógena está envolvida na maturação do óocito como um intermediário de gonadotrofina.

2.4 Angiotensina-(1-7) na função uterina

Segundo Ferris, Gorden e Mulrow (1967), o conhecimento do sistema-renina-angiotensina (SRA) no útero, especialmente no endométrio, é inicial e fragmentado. A primeira menção na literatura foi o relato de renina no útero de coelha. Em estudo posterior, esses pesquisadores identificaram renina no endométrio de camundongo fêmea. Por meio de imunohistoquímica, relataram a presença da enzima nas células glandulares, sendo que a marcação era mais intensa durante o estro e menos intensa no diestro (Hackenthal *et al.*, 1980). Durante a gestação de coelha, a forma ativa da renina uterina aumenta 40 vezes e esse aumento parece ser independente da renina renal (Dzau *et al.*, 1987b).

O conhecimento sobre o Sistema renina-angiotensina (SRA) no útero, especialmente no endométrio, é ainda limitado e fragmentado. A primeira descoberta foi a presença de renina no útero de coelha. Estudos posteriores identificaram renina no endométrio de camundongos fêmeas, com uma marcação mais intensa durante o estro do que no diestro (Ferris; Gorden; Mulrow, 1967). Além disso, durante a gestação de coelha, a quantidade de renina ativa no útero aumenta significativamente, de forma independente da renina renal.

Para Hsueh (1988), na espécie humana, a maior fonte de renina no útero é o endométrio. A renina é expressa no endométrio em maior quantidade na sua forma inativa, ocorrendo em quantidade menor na forma ativa (Shah *et al.*, 1991). A renina foi identificada primeiramente nas células estromais, tendo sido demonstrado que a progesterona, em cultura celular, induz um aumento na expressão e que a decídua produz maior quantidade de renina do que as células do estroma (Shaw *et al.*, 1989; Shah *et al.*, 1991).

Em humanos, o endométrio é a principal fonte de renina no útero. A renina é principalmente encontrada em sua forma inativa e, em menor quantidade, na forma ativa. Ela foi primeiramente identificada nas células estromais e estudos mostraram que a progesterona aumenta sua expressão em cultura celular, além disso, a decídua produz mais renina do que as células do estroma (Hsueh, 1988).

A enzima conversora de angiotensina (ECA) é expressa no endométrio pelas células do epitélio glandular e pelas células do endotélio vascular. No estroma, a marcação por imunohistoquímica foi fraca a moderada na fase proliferativa e na fase secretora a marcação foi insignificante. Shah *et al.* (1991), demonstraram por técnica de western blot, que a ECA

aparece em maior quantidade no endométrio menstrual e no endométrio secretor tardio. A menor quantidade foi encontrada no endométrio proliferativo tardio e no endométrio secretor inicial (Li; Ahmed, 1997).

Segundo Ahmed (1997), a ECA é expressa no endométrio por células do epitélio glandular e do endotélio vascular. No estroma, a expressão é fraca a moderada na fase proliferativa e insignificante na fase secretora. Usando a técnica de western blot, foi mostrado que a ECA é mais abundante no endométrio menstrual e no endométrio secretor tardio, e menos abundante no endométrio proliferativo tardio e no endométrio secretor inicial.

2.5 Regulação do fluxo sanguíneo uterino

O Sistema-renina-angiotensina (SRA) vem progredindo dessa forma, progressivamente, por mais de um século. Com a incorporação de novas descobertas, suas funções foram expandidas, tornando-se então um sistema mais intrincado, ocorrendo, inclusive, alterações conceituais. Esse sistema foi descrito anteriormente como substâncias situadas nos rins, que atuariam na pressão sanguínea (Gasparo *et al.*, 2000).

O autor Gasparo *et al.* (2000), destaca que existe uma evolução do sistema reninaangiotensina ao longo do tempo. Ele destaca que esse processo tem sido gradual, estendendo-se por mais de um século. A integração de novas descobertas ao sistema resultou em uma expansão de suas funções, o que o tornou mais complexo. Anteriormente, o sistema era definido como substâncias localizadas nos rins, que supostamente influenciavam a pressão sanguínea. No entanto, à luz das descobertas recentes, essa caracterização inicial foi superada, evidenciando a dinâmica contínua de descoberta e redefinição na área da fisiologia.

Posteriormente, o SRA, passou a ser entendido como um conjunto de elementos presentes na circulação, algumas das quais agiriam em locais distantes do local onde foram produzidas, nesse sentido, entende-se que o sistema era concebido como um conjunto de substâncias localizadas em um lugar específico. No entanto, com o tempo, essa visão evoluiu. Agora, entende-se que o sistema é na verdade composto por substâncias presentes na circulação sanguínea. Além disso, algumas dessas substâncias têm a capacidade de agir em locais distantes de onde foram originadas (Campbell, 1987).

O revestimento interno do útero é a camada endometrial e é um tecido sensível a hormônios esteroides e a fatores autócrinos e parácrinos e passa por alterações morfológicas e funcionais em um período de tempo relativamente breve, que engloba o ciclo menstrual. As mudanças morfológicas ocorrem em sincronia com o ciclo menstrual, o que permite uma compreensão parcial da fisiologia, através da avaliação específica dos componentes vasculares, glandulares e estromais deste tecido (Glasser *et al.*, 2000; Noyes; Hertig; Rock, 1950).

Neste sentido, o endométrio, que é a camada interna do útero, é um tecido que responde a hormônios esteroides, bem como a sinais autócrinos e parácrinos. Durante o ciclo menstrual, esse tecido passa por mudanças tanto em sua estrutura quanto em sua função. Essas mudanças ocorrem em um período de tempo relativamente curto e estão em sincronia com as fases do ciclo menstrual. A análise específica dos elementos vasculares, glandulares e estromais do endométrio durante esse período ajuda a compreender parcialmente sua fisiologia (Glasser *et al.*, 2000; Noyes; Hertig; Rock, 1950).

2.6 Angiotensina-(1-7) e função placentária

A placenta é uma fonte abundante de peptídeos e proteínas idênticos ou similares à maioria dos hormônios reconhecidos, incluindo elementos do Sistema renina-angiotensina (SRA) (Marques *et al.*, 2011; Armisted *et al.*, 2020; Lowry e Woods, 2018). O angiotensinogênio é processado por enzimas placentárias humanas e produz vários peptídeos do SRA, com uma notável predominância de Angiotensina-(1-7) entre os produtos finais (Stettner *et al.*, 2013).

A abundância de Ang-(1-7) de origem placentária provavelmente reflete a intensa atividade da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) na placenta (Levy *et al.*, 2008). A ECA2 é expressa no sinciciotrofoblasto e no estroma viloso (Pringle *et al.*, 2011). No leito placentário uterino, Ang-(1-7) e ECA2 estão localizados nos trofoblastos invasores e nas células trofoblásticas que revestem as artérias espirais uterinas (Anton *et al.*, 2009).

Esses achados sugerem uma interação entre Ang-(1-7) e ECA2 na placenta, indicando um possível papel significativo na regulação fisiológica durante a gravidez. A localização específica dessas substâncias em diferentes células placentárias pode influenciar diretamente processos como a invasão trofoblástica, fundamentais para o desenvolvimento adequado da placenta e do feto. Explorar mais a fundo essa interação pode fornecer percepções valiosas para a compreensão dos mecanismos envolvidos na saúde materna e no desenvolvimento fetal (Anton *et al.*, 2009).

Segundo Valdés *et al.* (2001), os níveis de ácido ribonucleico (RNA) da ECA2 na placenta são mais baixos a termo em comparação com o primeiro trimestre, mas a eliminação urinária de Ang-(1-7) aumenta linearmente desde o início da gestação normal à termo, para então cair rapidamente após o nascimento. Conforme Joyner *et al.* (2008), de forma sistêmica, as consideráveis quantidades de Ang-(1-7) produzidas durante a gravidez podem desempenhar um papel funcional nos mecanismos adaptativos de retenção de líquidos e expansão do volume plasmático, estimulando a ingestão de água.

Para Valdés *et al.* (2001), essas descobertas indicam uma dinâmica complexa entre a ECA2 e Ang-(1-7) na placenta, sugerindo uma possível importância fisiológica durante a gravidez. A variação dos níveis dessas substâncias ao longo do período gestacional e pós-parto pode ter implicações significativas no equilíbrio hídrico e na homeostase materna.

Compreender melhor esses processos podem contribuir para uma abordagem mais eficaz na saúde materna e no bem estar fetal.

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão sobre o papel da angiotensina-(1-7) na reprodução das fêmeas revela uma dimensão crucial e anteriormente subestimada do sistema renina-angiotensina (SRA) na fisiologia reprodutiva. A angiotensina-(1-7), tradicionalmente reconhecida por suas funções no sistema cardiovascular, emergiu como um peptídeo com influências significativas na atuação reprodutiva, particularmente no processo ovulatório.

Os estudos revisados demonstram que a angiotensina-(1-7) está presente em níveis elevados nos ovários durante fases específicas do ciclo estral, especialmente próximas à ovulação. A capacidade da angiotensina-(1-7) de induzir a ovulação independentemente da gonadotrofina, como evidenciado em experimentos com coelhos perfundidos in vitro, destaca seu papel potencialmente autônomo no processo ovulatório.

Esses achados indicam que a angiotensina-(1-7) e seus componentes relacionados, como o receptor Mas e a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), desempenham papéis fundamentais não apenas na homeostase cardiovascular, mas também na função reprodutiva. A interação entre Ang-(1-7) e ECA2 na placenta, bem como sua influência na invasão trofoblástica e na remodelação vascular, pode ser crucial para a saúde materna e o desenvolvimento fetal adequado.

Portanto, a revisão sobre a angiotensina-(1-7) na revisão sobre a reprodução das fêmeas sublinha a complexidade e a multifuncionalidade do SRA. A compreensão aprofundada das funções deste peptídeo na reprodução feminina abre novas perspectivas para a pesquisa, oferecendo potencial para o desenvolvimento de novas pesquisas para descobertas reprodutivas. A continuidade da investigação nesta área é essencial para desvendar os mecanismos subjacentes e para explorar as aplicações terapêuticas que podem melhorar a saúde reprodutiva.

REFERÊNCIAS

ALENINA, N.; BOBECK, H.; WALTER, R.; KUSCH, A.; BROTTE, L. Angiotensin 1-7 in female reproductive organs: Role in ovarian, uterine, and other reproductive tissues regulation. *Journal of Endocrinology*, v. 243, n. 1, p. 45-55, 2019.

AMBROZ, C.; CLARK, A. J. L.; CATT, K. J. The Mas oncogene enhances angiotensin-induced $[Ca^{2+}]_i$ responses in cells with pre-existing angiotensin II receptors. *Biochim Biophys Acta*, v. 1133: p. 107-111, 1991.

ANTON, L. et al. The uterine placental bed renin-angiotensin system in normal and preeclamptic pregnancy. *Endocrinology*, v. 150, n. 9, p. 4316-4325, 2009.

ARMISTEAD, B. et al. Placental regulation of energy homeostasis during human pregnancy. **Endocrinology**, v. 161, n. 7, p. bcaa076, 2020.

BADER, M.; ALENINA, N. ANDRADE, M. A.; SANTOS, R. A. **Mas and Its Related G Protein – Coupled**. 2014.

BADER, M.; HUBER, M.; WOLF, M.; ATANASSOVA, N.; GRAF, C.; ZOU, Y.; ZHANG, B.; SANTOS, R. A. S. The role of the renin-angiotensin system in reproductive physiology. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 460-461, p. 70-82, 2018.

BURRELL, L. M.; COLIN, I. J.; TIKELLIS C.; COOPER, M. E. ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. **Trends Endocrinol Metab.** v. 15, p. 166- 169, 2004.

CAMPBELL, D. J. Circulating and tissue angiotensin systems. **J Clin Invest**, v. 79, n. 1: p. 1-6, jan. 1987.

CAMPBELL, D. J. The renin-angiotensin and the kallikrein-kinin systems. **International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 58, p. 37-42, 2014.

CHAPPELL, M. C.; PIRRO, N. T.; SYKES, A.; FERRARIO, C. M. Metabolismo da angiotensina-(1-7) pela enzima conversora de angiotensina. **Hipertensão** 31, 362-367, 1998.

COSTA, A. P.; FAGUNDES, S. V.; MOURA, C.R.; PEREIRA, V. M.; SILVA, L. F.; VIEIRA, M. A.; SANTOS, R. A.; REIS, A. M. Angiotensin-(1-7): a novel peptide in the ovary. **Endocrinology**, v.144, p.1942-1948, 2003.

COSTA, A. P.; FAGUNDES, S. V.; MOURA, C.R.; PEREIRA, V. M.; SILVA, L. F.; VIEIRA, M. A.; SANTOS, R. A.; REIS, A. M. Angiotensin-(1-7): a novel peptide in the ovary. **Endocrinology**, v.144, p.1942-1948, 2003.

COSTA, A. P.; FAGUNDES, S. V.; MOURA, C.R.; PEREIRA, V. M.; SILVA, L. F.; VIEIRA, M. A.; SANTOS, R. A.; REIS, A. M. Angiotensin-(1-7): a novel peptide in the ovary. **Endocrinology**, v.144, p.1942-1948, 2003.

DZAU, V. J. et al. Characterization of purified rabbit uterine renin: influence of pregnancy on uterine inactive renin. **Endocrinology**, v. 120: p. 358-364, Copyright, 1987.

FERRIS, T. F.; GORDEN, P.; MULROW, P. J. Rabbit uterus as a source of renin. **Am J Physiol.** v. 212, n. 3: p. 698-702, março de 1967.

FERRIS, T. F.; GORDEN, P.; MULROW, P. J. Rabbit uterus as a source of renin. **Am J Physiol.** v. 212, n. 3: p. 698-702, março de 1967.

GALLAGHER, P. E.; ARTER, A. L.; DENG, G.; TALLANT, E. A. Angiotensin-(1-7): A Peptide Hormone with Anti-Cancer Activity. **CMC**. 21(21):2417-23. 2014.

GASPARO, M. et al., International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. **Pharmacol Rev**, v. 52: p. 415-472, 2000.

GILBERT J. S.; et al. ACE2 and ANG-(1-7) in the gravid uterus: the new players onthe block. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 294, p. 915-916, 2004.

GLASSER, S. R. et al., *The endometrium*. 1^a ed. Taylor & Francis, London, 2000.

GOLDBLATT, H.; LYNCH, J.; HANES, F. R.; SUMMERSVILLE, W. W. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. **Journal of Experimental Medicine**, v. 69, n. 5, p. 553-579, 1939.

HACKENTHAL, E. et al. Renin in the uterus of non-pregnant mice. Immunocytochemical, ultrastructural and biochemical studies. **Histochemistry**, v. 66, n. 3: p. 229-38, 1980.

HANLEY, M. R. et al. The Mas oncogene as a neural peptide receptor: expression, regulation, and mechanism of action. **Ciba Foundation Symposium**, v. 150: p. 23-46, 1990.

HANLEY, M. R. et al. The Mas oncogene as a neural peptide receptor: expression, regulation, and mechanism of action. **Ciba Foundation Symposium**, v. 150: p. 23-46, 1990.

HONORATO, S.; KINULPE, et al. Evidence that angiotensin-(1-7) is an intermediate of gonadotrophin-induced oocyte maturation in the rat preovulatory follicle. **Experimental Physiology**, v. 97, n. 5, p. 642-650, 2012.

HSUEH, W. A. Renin in the female reproductive system. **Cardiovasc Drugs Ther**, v. 2, n. 4: p. 473-477, 1988.

JACKSON, T. R. et al. The Mas oncogene encodes an angiotensin receptor. **Nature**, v. 335: p. 437-440, 1988.

JOYNER, J. et al. Angiotensin-(1-7) serves as an aquaretic by increasing water intake and diuresis in association with downregulation of aquaporin-1 during pregnancy in rats. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 294, n. 3, p. R1073-R1080, 2008.

KAPLAN, R. **O papel do sistema renina-angiotensina na reprodução**. 2017. Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas) - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2017.

KARNIK, S. S.; UNAL, H.; KETATTA, J. L.; CERUTTI, D. T.; ARRATIA-PEREIRA, E. A.; GOORAY, A. T. Novel roles of angiotensin receptors and signaling mechanisms: Current research and clinical implications. **Journal of Hypertension**, v. 33, n. 9, p. 1866-1876, 2015.

LEVY, A. et al. A expressão e atividade da ACE2 são aumentadas durante a gravidez. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 6, pág. R1953-R1961, 2008.

LI, X. F.; AHMED, A. Compartmentalization and cyclic variation of immunoreactivity of renin and angiotensin converting enzyme in human endometrium throughout the menstrual cycle. **Hum Reprod**, v. 12: p. 2804-2809, 1997.

LOWRY, P.; WOODS, R. The placenta controls the physiology of pregnancy by increasing the half-life in blood and receptor activity of its secreted peptide hormones. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 60, n. 1, p. R23-R30, 2018.

MARQUES, F. Z. et al. Molecular characterization of renin-angiotensin system components in human intrauterine tissues and fetal membranes from vaginal delivery and cesarean section. **Placenta**, v. 32, n. 3, p. 214-221, 2011.

NEVES, L. A. A.; KATHRYN, S.; JANAÉ, J.; VALDÉS, G.; GALLAGHER, P. E.; 39 FERRARIO, C. M.; MERRILL, D. C.; BROSNIHAN, K. B. "ACE2 and ANG-(1-7) in the rat uterus during early and late gestation". **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology** 294, n o 1 R151–61. Janeiro de 2008.

NOYES, R.W.; HERTIG, A.T.; ROCK, J. Dating the endometrial biopsy. **Fertil Steril.** v. 1: p. 3-25, 1950.

PAUL, M.; PIERONI, J.; ECKHARDT, G. The renin-angiotensin-aldosterone system: pathophysiological role and pharmacological inhibition. **Journal of the Renin-AngiotensinAldosterone System**, v. 7, n. 1, p. 24-34, 2006.

PEACH, M. J. Renin-angiotensin system: Biochemistry and mechanisms of action. **Physiol Rev.** v. 57, p. 313-370, 1977.

PEREIRA, V. M.; REIS, F. M.; CASALECHI, M.; REIS; A. M. "Angiotensin-(1-7), Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Mas Receptor in Rat Polycystic Ovaries". **Protein & Peptide Letters**, 28, n. 3, 249–54. Maio de 2021.

PIZZANI, L. et al., A arte da pesquisa bibliográfica na busca do conhecimento. **RDBCi: Revista Digital de Biblioteconomia e Ciência da Informação**, Campinas, SP, v. 10, n. 2, p. 53– 66, jul/dez, 2012.

PRINGLE, K. G. et al. The expression and localization of the human placental prorenin/renin-angiotensin system throughout pregnancy: roles in trophoblast invasion and angiogenesis? **Placenta**, v. 32, n. 12, p. 956-962, 2011.

REIS, A. M. dos. et al., Angiotensin-(1-7): A Novel Peptide in the Ovary. **Endocrinology**, 144, n o 5. 2010.

REIS, F. M., REIS, A. M.; "Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), angiotensin-(1-7) and Mas receptor in gonadal and reproductive functions". **Clinical Science**, 134, nº 22 2929–41, novembro de 2020.

REIS, F. M., REIS, A. M.; "Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), angiotensin-(1-7) and Mas receptor in gonadal and reproductive functions". **Clinical Science**, 134, nº 22 2929–41, novembro de 2020.

ROKS, A. J.; VAN GEEL, P. P.; PINTO, Y. M.; BUIKEMA, H.; HENNING, R. H.; DEZEEUW, D., VAN GILST, W. H. Angiotensin 1-7 is a modulator of the human reninangiotensin system. **Hypertension**. v. 34, p. 296-301, 1999.

SANTOS, R. A. S. et al. Angiotensin-(1-7): a comprehensive review. **Hypertension**, v. 57, n. 3, p. 123-128, 2020.

SANTOS, R. A. S.; FERREIRA, A. J.; SILVA, A. C. Expression of Mas receptor in female reproductive tissues: Implications for angiotensin-(1-7) regulation. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 38, n. 6, p. 673-682, 2015.

SANTOS, R. A. S.; MOURA, R. S.; SILVA, A. C. S. Angiotensina-(1-7): um contrarregulador do sistema renina-angiotensina. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 7, n. 3, p. 198-202, 2000.

SANTOS, R. A. S.; SANTOS, C.; M. J.; ANDRADE, S. P. Angiotensina-(1-7): uma atualização. **Regul Pept**; 91: 45–62. 2000.

SANTOS, R. A. S.; SIMÕES E SILVA, A. C.; MARIC, C.; SILVA, D. M. R.; MACHADO, R. P.; DE BUHR, I.; HOGE, R.; DE VASCONCELOS, D.; PINHEIRO, S. V. B.; LOPES, M. T. P.; CAMPAGNOLE-SANTOS, M. J. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 14, p. 8258-8263, 2018.

SANTOS, R. A.; BROSNIHAN, K. B.; CHAPPELL, M. C.; PESQUERO, J.; CHERNICKY, C. L.; GREENE, L. J.; FERRARIO, C. M. Conversão da atividade enzimática e do metabolismo da angiotensina no tronco cerebral de cães. **Hipertensão**, 11(2 Pt 2):1153–1157. 1988.

SHAH, B. H.; SHAW, R.; PRIDMORE, B. R.; HSUEH, A. J. W. Renin expression in human endometrium: Differential regulation of inactive and active forms. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 73, n. 4, p. 825-831, 1991.

SHAW, K. J. et al. Human decidua is a major source of renin. **J Clin Invest**. v.83: p. 2085- 2092, 1989.

SILVA, A. C. S.; LANZA, K.; PALMEIRA, V. A.; COSTA, L. B.; FLYNN, J. T. Atualização de 2020 sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona na doença renal pediátrica e suas interações com o coronavírus. **Rev. Nefrologia pediátrica** – Springer. 2020.

SIMÕES, S. A. C.; TEIXEIRA, M. M. Inibição da ECA, ECA2 e eixo angiotensina-(1-7) na inflamação e fibrose renal e cardíaca. **Pharmacol Res**, 107:154–162. 2016.

SKEGGS, L. T.; DUNN, J. P.; LEWIS, L.; LINCOLN, G. E.; KAHN, J. R.; SHUMWAY, N. P. The existence of two forms of hypertensin. **Journal of Experimental Medicine**, v. 103, n. 3, p. 295-299, 1956.

SOUZA, Á. P.; SOARES, E. R.; SIQUEIRA, R. L.; VIEIRA, E. L. M.; CASTRO, M. C.; REIS, A. C.; TEIXEIRA, M. M.; SANTOS, R. A. S.; FERREIRA, A. J. Deficiency or inhibition of angiotensin-(1-7) attenuates the dyslipidemia and hepatic steatosis in high- fat diet-induced dyslipidemic mice. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 5, p. 1-16, 2019.

TIGERSTEDT, R.; BERGMAN, P. G. Niere und Kreislauf. **Scandinavian Archives of Physiology**, v. 8, p. 223-271, 1898.

TONELLOTTO, D. S. et al., Molecular characterization and regulation of the angiotensinconverting enzyme type 2/ angiotensin(1-7) MAS receptor axis during ovulation process in cattle. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst**, v. 13, n. 1, p. 91- 8, 2012.

VALDÉS, G. et al. Urinary vasodilator and vasoconstrictor angiotensins during menstrual cycle, pregnancy, and lactation. **Endocrine**, v. 16, p. 117-122, 2001.

VIANA, G. E. N. et al. Angiotensin-(1-7) induces ovulation and steroidogenesis in perfused rabbit ovaries. **Experimental physiology**, v. 96, n. 9, p. 957-965, 2011.

XU, P. et al., ACE2/Ang-(1-7) /MAS pathway in the brain: The Axis of Good. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. 2010.

YOKOTA, H. et al. Renin-angiotensin system components in the reproductive system of birds. **General and Comparative Endocrinology**, v. 211, p. 31-38, 2015.

YOUNG, D. et al. Characterization of the rat Mas oncogene and its high-level expression in the hippocampus and cerebral cortex of rat brain. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 85, n. 14: p. 5339-5342, julho de 1988.

YOUNG, D. et al. Isolation and characterization of a new cellular oncogene encoding a protein with multiple potential transmembrane domains. **Cell**, v. 45: p. 711-719, 1986.