

Principais Representantes:

Angiotensina II. Excesso → PA.

Bradicinina (BK): autacóide. Excesso → hipotensão arterial (raro), resposta inflamatória intensa, edema, rubor como ocorre na pancreatite aguda porque o pâncreas produz caliceína que produz bradicinina. É o mais potente hipotensor conhecido. O vaso mais sensível é a coronária.

Endotelina: mediação de dor. Polipeptídeo. É o mais potente agente hipertensor conhecido. Excesso → HÁ (é a responsável pela elevação de PA causada por excesso de sal)

FNA: mistura de polipeptídeos e o mais importante contém 28 aa. É um diurético endógeno. Ação vasodilatadora → aumenta excreção de água e sal. Liberado principalmente no caso de edema. Em caso de hipertensão faz a parede dos átrios se distenderem → células que o armazenam o liberam. No hipertenso, inclusive o ventrículo passa a produzir FNA. O vaso mais sensível é o renal. O hipotálamo também produz FNA. O coração também produz o FNB e FNC.

Oligopeptídeos de 2 a 9aa.**Polipeptídeos: 11 a 29aa.**

AII e BK são oligopeptídeos.

Sobre Angio II e BK**2. Papel fisiológico e patológico****3. Metabolismo****4. Características e propriedades farmacológicas****5. Antagonistas (cai na prova):**

a. da Angiotensina II: hormônio que contém oito aa. Produzida na parede do endotélio e produz efeitos sistêmicos. As angiotensinas A, B são enzimas de conversão, não inativando a AII. A enzima que inativa a AII está dentro da célula: a AII é hidrolisada dentro do lisossomo. A produção de angio II depende de 3 fatores: conteúdo de sal a nível do aparelho tubular, o volume de água e atividade nervosa simpática. Existem AII produzida localmente. Regula PA e água.

inibidores da eca. Ex. captopril. Inibidores da ECA são antagonistas farmacocinéticos, pois reduzem a conversão de AI em AII.

Antagonistas farmacológicos da angio II Ex. Losartan. Bloqueio apenas o AT1.

b. Antagonistas da BK: 9 aa. É um peptídeo de ação local. As enzimas são tão eficientes para hidrolisa-la que ela não consegue sair para produzir efeitos sistêmicos. Regula PA.

- inibidores das caliceínas: a primeira caliceína encontrada circulante foi uma plasmática sintetizada no pâncreas. Hoje nós temos três categorias de caliceínas: a glandular, a plasmática e a tissular (dentro das células, por exemplo, não tem sido provado mas dentro do endotélio existe uma caliceína tissular). Ex. Aprotinina (Trasilol®).

- antagonistas farmacológicos. Ex. Hoe140.

SÍNTESE DE AGENTES VASOATIVOS NO ENDOTÉLIO**1. vasoconstrictores:****Angiotensina****Endotelina****EDCFs (Fatores constrictores derivados do endotélio. Ex. TXA2).****2. Vasodilatadores:**

Cininas (Bradicininas=BK)

PGI2

EDRFs (Fatores vasodilatadores derivado do endotélio. Ex. NO)

BK

1. Mediador da dor inflamação. Papel central no desenvolvimento da inflamação aguda. Muito da dor e do edema é pela BK (aumenta permeabilidade e estimula receptores de dor).

2. Transporte iônico-eletrogênico em epitélios.

- Secreção de cloreto no intestino.

Secreção de bicarbonato na bexiga.

Absorção de sódio nas glândulas sudoríparas e salivares.

3. É continuamente formada e liberada no coração por células endoteliais (síntese de cininas pelo endotélio).

Receptores de BK

B1: sob condições normais não são expressos. **SÃO INDUZIDOS PELA INFLAMAÇÃO.**

B2. são os prevalentes e tem ampla distribuição tissular

Ex. célula endotelial e músculos lisos de vasos, intestinal e bronquial etc. Na célula endotelial cardíaca, o estímulo do receptor B2 causa potenciação da biosíntese e liberação de NO e de PGI₂.

Esses bloqueadores de receptor da bradicinina seria como broncodilatador.

Contraí todos os músculos exceto o do endotélio.

Cininas: significa movimento. Bradicinina (movimento lento do íleo. Quando comparam-se as contrações produzidas pela histamina e pela bradicinina a bradicinina leva o dobro do tempo). São 3 as cininas.

"As cininas liberadas da parede vascular atuam como hormônios locais e se opõem a um estímulo hipertensivo e são importantes no controle da pressão sanguínea por regular a resistência vascular".

"As cininas são continuamente formadas pelas calicreínas da parede vascular. As concentrações de cininas vasculares são normalmente mantidas muito baixas por cininases". OBS: o melhor substrato para ECA não é a AII e sim a BK.

"Os inibidores de cininases (=inibidores da ECA_ aumentam a concentração de cininas dentro e perto da parede vascular influenciando a resistência vascular."

A BK contrai m. liso bronquiolar e o do intestino.

BK

Arg1-Pro2-Pro3-Gly4-Phe5-Ser6-Pro7-Ph8-Arg9: moléculas extremamente básica.

Em 1949, Rocha e Silva no Brasil relatou que uma enzima (protease, a tripsina) agia sobre uma proteína plasmática, o cininogênio e liberava um peptídeo vasodilatador e que também contraía íleo de cobaia, a bradicinina. Mais tarde, se descobriu que uma protease presente no plasma e tecidos atuam sobre o cininogênio, as calicreína tissular e plasmática. Inibidor de calicreína é a aprotinina ou Trasilol que diminui a velocidade de formação de bradicinina.

Ação: local, por mecanismo de ação direta e indireta.

A calicreína glandular produz lisilbradicinina.

Biossíntese de BK (local):

1. Se inicia pela ativação do Fator XII (o fator XII é ativado por contato quando um vaso é levado - vira XIIa - é uma enzima proteolítico), que converte pré-caliceína em caliceína (plasmática) e esta protease quebra o cininogênio plasmático em cininas.

2. No coração, pelas células endoteliais e músculo liso vascular, que contém cininogênio e caliceína tissular. Papel cardioprotetor da BK.

O cininogênio de alto peso molecular circula no sangue ligado à pré-caliceína e ao fator XII. A PCPP (enzima de endotélio de lisossomo – prolilcarboxipeptidase) converte pré-caliceína em caliceína e esta quebra o cininogênio de alto peso molecular convertendo em bradicinina. A produção fisiológica de bradicinina não precisa de fator XII.

A PCPP é também chamada de Angiotensinase III.

A PCPP (não é importante, não cai na prova):

- Converte a AII em angio1-7 é a única angiotensina vasodilatadora (questão de prova).

- Pro-renina → Renina.

Metabolismo de cinina e da angiotensina

O cininogênio de baixo peso molecular sofre ação da caliceína tissular ou glandular.

O cininogênio de alto peso molécula é hidrolisado ou pela tripsina ou pela caliceína plasmática que é ativada pelo fator XII.

Propriedades farmacológicas da BK:

1. Ação vasodilatadora Ação indireta: libera no da célula endotelial e NO causando relaxamento...

A bradicinina está presente como mediador em algumas patologias

Funções patológicas da BK:

1. no processo inflamatório
2. Queimadura localizada da pele (44 a 48 graus Celsius).
3. Angioedema hereditário (episódios de edema por deficiência de inibidor endógeno de calicreínas).
4. Anafilaxia (formação excessiva de BK).
5. Artrite
6. Pancreatite aguda.
7. Síndrome carcinóide.
8. Hiperbradicinemia (nova síndrome de hipotensão ortostática), por deficiência hereditária de cininase I. A cininase II é a ECA.

Angiotensina II – 7 aminoácidos.

Em 1940, Braum-Menedez e colaboradores, na Argentina relataram que uma enzima (protease) sintetizada pelos rins, a RENINA agia sobre uma proteína plasmática (ANGIOTENSINOGENIO) e liberava um polipeptídeo vasoconstrictor, que ele chamou de hipertensina. É a angiotensina.

Mecanismo de ação: na células muscular lisa do vaso, interage com o receptor acoplado à fosfolipase de membrana que levam à hidrólise de IP para IP3 e à liberação do cálcio armazenado.

Biossíntese de angio.

Se inicia pela liberação de renina, no rim que converte o angiotensinogênio circulante em angiotensina I. No endotélio vascular a angio I é convertida em angio II pela ECA (cininase II). Inibidor de ECA é o captopril e o enalapril (pró-droga) por diminuir a velocidade de formação da angiotensina II.

A angiotensina pode ter ação local e sistêmica.

Funções da Angio II

1. **Controle da pressão sanguínea**
2. **Controle do volume sistêmico de água, que são obtidos principalmente:**
 1. **uma ação direta (vasoconstricção) e,**
 2. **liberação de aldosterona.**

A AII libera ADH, aldosterona e é vasoconstrictora.

Propriedades farmacológicas da AII

1. **ação vasoconstrictora:** ação sobre as arteríolas.
2. **Estimula o coração.** Aumenta FC e força de contração.
3. **Estimula o SN simpático (ação central). O aumento do tônus simpático resulta em: secreção de renina que origina AII periférica e secreção de catecolaminas pela adrenal.**
4. **Estimula a sede (ação central a nível de bulbo e hipotálamo).**
5. **Estimula a secreção de HAD pelos neurônios supraóxicos do hipotálamos. Reter água no organismo.**

Ações da AII

Podem ser: central e periférica

Central (aumento do tônus simpático): liberação de catecolaminas pela adrenal, liberação de aldosterona...

Papel fisiológico da AII

1. **Participa no controle da PA.**
2. **Participa no controle do volume de líquidos orgânicos.**
3. **No choque hemorrágico (papel benéfico da AII).**
4. **Na hipertensão arterial. Ex. está presente na hipertensão maligna e nefrôgena, na hipertensão essencial (fase crônica) e várias condições hipertensivas.**

Usos clínicos dos inibidores da ECA: são vasodilatadores. Devem sempre ser associados a outros medicamentos.

1. Na profilaxia, a longo prazo da HA.
2. Na insuficiência cardíaca e renal.
3. Pós-infarto do miocárdico.
4. Diabetes.
5. Doença renal crônica.

Angiotensinas biologicamente ativas (cai na prova)

A) Vasoconstrictores

AI (1 a 10 aa), AII

AII (1 a 8 aa)

AIII (2 a 7aa), AII

Angiotensina (3-8aa)

Inibidores da ECA

Causam acúmulo de AI e esta será metabolizada pela NEP (endopeptidase neutra que também inativa FNA (chamada também de atriopeptidase e também endorfinas e encefalinas (também chamada de encefalinase) – importante para prova) para ANGIO1-7 que leva à produção de substâncias hipotensoras pela célula endotelial. Inibir a NEP central seria conseguir uma droga analgésica.

Angio I → Angio 1,7 (vasodilatadora) por ação autócrina na célula endotelial libera NO e PGI2 → Ligação Angio1,7 – Receptor ATx (sobre célula endotelial) → liberação endotelial de substâncias vasodilatadoras: NO, PGI2.

O IECA abaixa pressão sem causar taquicardia reflexa e previne a hipertrofia ventricular esquerda e não causa taquicardia.

IECA pode causar hipercalemia, ou seja, não pode ser associado a diuréticos poupadores de potássio.

O omaprilato inibe a ECA e a NEP: obtém-se efeitos diuréticos e vasodilatadores. Foi retirado do mercado pela alta taxa de mortalidade.

Interação com drogas:

1. Lítio: aumenta a toxicidade.
2. AINES: diminui efetividade do IECA.
3. Diuréticos: os IECA potencializam os diuréticos.
4. Com poupadores de potássio.

Contraindicações:

Gravidez

Antagonistas da AII

Ex. Losartan.

Bloqueando a ação da AII no receptor não interfere com a BK.

Melhora os efeitos colaterais.

Utilizado para tratamento de HA e ataques cardíacos recorrentes.

Precauções: cuidado para dirigir ou operar máquinas, cuidado para levantar de uma posição sentada ou deitada, álcool pode reduzir a pressão sanguínea e aumentar a tontura. Não usar suplementos contendo potássio ou substituídos do sol.

Secretada renina não vai ter saída. Vai haver AII.

Importante para prova.

No coração, rim e testículo descobriu-se uma enzima homóloga a ECAI (substratos: bradicinina e angio I0.

Trata-se da ECA II (carboxipeptidase – retira um aa da extremidade carboxipeptidase): substratos → angio I (angio I-9 → bioativa) e angio II (angio 1-7) e não degrada a bradicinina.