






Eventos oxidativos relacionados à angiotensina II e angiotensina 1-7 na hipertensão: uma revisão de estudos pré-clínicos

Oxidative events related to angiotensin II and angiotensin 1-7 in hypertension: a review of preclinical studies

Matheus Vinicius Barbosa da Silva¹ ; Alice Fernandes Von Den Steinen² ; Fátima Beatriz da Costa Santos³ ; Amanda de Oliveira Bernardino⁴ ; Heverton Valentim Colaço da Silva⁴ 

¹Enfermeiro pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Vitória, Pernambuco, Brasil.

²Graduanda em Medicina pela Afa Faculdade de Ciências Médicas dos Guararapes, Jaboatão, Pernambuco, Brasil.

³Graduanda em Enfermagem pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Vitória, Pernambuco, Brasil.

⁴Enfermeira e Mestre em Enfermagem pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Doutora em Enfermagem pela Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, Pernambuco, Brasil.

⁵Enfermeiro e Mestre em Patologia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Vitória, Pernambuco, Brasil.

*Autor correspondente: enfmatheusvinicius@outlook.com.

Recebido: 10/07/2024 | Aprovado: 10/09/2024 | Publicado: 12/09/2024

Resumo

A supra regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e o estresse oxidativo são um dos principais eventos relacionados à patogênese e fisiopatologia da HAS. O sistema renina-angiotensina, em específico a Angiotensina II e a recentemente descoberta Angiotensina-(1-7) apresentam-se como importantes moduladores do estado redox. Neste sentido, o objetivo deste estudo foi descrever os efeitos promovidos pela Angiotensina II e Angiotensina 1-7 sobre parâmetros oxidativos e as implicações sobre a pressão arterial. Trata-se de um estudo de revisão, desenvolvido nas bases de dados *PubMed*, *SciELO* e *ScienceDirect*. Destaca-se a importante relação entre o braço clássico do sistema, especificamente relacionado a interação entre a angiotensina-II e receptor de angiotensina de subtipo I e o desenvolvimento de estresse oxidativo. De forma contrária destacando a Angiotensina-(1-7) com efeitos opostos a esse lado do sistema. Dessa forma, observa-se a importância da abordagem direcionada para este lado protetor do sistema, o qual se mostra como um futuro alvo terapêutico para o tratamento da hipertensão.

Palavras-chave: Angiotensina II. Angiotensina (1-7). Estresse oxidativo. Hipertensão.

Abstract

Upregulation of the renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress are one of the main events related to the pathogenesis and pathophysiology of SAH. The renin-angiotensin system, specifically Angiotensin II and the recently discovered Angiotensin-(1-7), are essential modulators of the redox state. In this sense, this study aimed to describe the effects promoted by Angiotensin II and Angiotensin 1-7 on oxidative parameters and the implications on blood pressure. This review study was developed in *PubMed*, *SciELO*, and *ScienceDirect* databases. The critical relationship between the classical arm of the system is highlighted, specifically related to the interaction between angiotensin-II and angiotensin receptor subtype I and the development of oxidative stress. On the contrary, the classic arm of this system highlights Angiotensin-(1-7) with opposite effects. Thus, the importance of the approach directed towards this protective side of the system is observed, which shows up as a future therapeutic target for the treatment of hypertension.

Keywords: Angiotensin II. Angiotensin (1-7). Oxidative stress. Hypertension.

1 Introdução

No Brasil e no mundo as doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por milhares de mortes todos os anos (Browers et al., 2021; Silva et al., 2022; Roth et al., 2020). Entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento das DCV, destacam-se a pressão arterial (PA), onde variabilidades de longo prazo, incluindo

a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) aumentam drasticamente o risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares (Stevens et al., 2016).

Entre os eventos relacionados à patogênese e fisiopatologia da HAS, destacam-se o envolvimento da supra ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do estado de estresse oxidativo. Sendo este último, resultante do desbalanço entre a produção (excessiva) de espécies reativas do oxigênio (ERO) e da capacidade antioxidante enzimática e não enzimática do sistema cardiovascular e renal (Montezano, 2011; Annor et al., 2015).

O estresse oxidativo contribui para a chamada disfunção endotelial, condição em que ocorre o desequilíbrio entre a produção de fatores vasorrelaxantes e vasoconstritores pelo endotélio vascular. Além disso, promove alterações estruturais na parede dos vasos sanguíneos, estimulando o remodelamento e espessamento vascular, contribuindo para o aumento dos níveis pressóricos e progressão da HAS, além de outros desfechos cardiovasculares (Leskov et al., 2017).

A angiotensina II (Ang-II) é o principal componente formado na cascata do SRAA, o qual tem importante papel na fisiopatologia da HAS, promovendo vasoconstrição, inflamação, aumento da reabsorção de sódio e água (Ling et al., 2018), e estresse oxidativo pelo estímulo direto na nicotinamida adenina fosfato (NADPH) oxidase, uma importante fonte produtora de ERO (Viridis et al., 2011).

Entre os mecanismos relacionados ao SRAA descobertos recentemente, o braço protetor desse sistema merece destaque, o qual envolve componentes como a Enzima Conversora de Angiotensina do tipo 2 (ECA2), a Angiotensina (1-7) (Ang-(1-7)), o receptor de angiotensina do subtipo 2 (AT2) e o receptor MAS (Browsers et al., 2021). Especificamente, a interação entre Ang-1-7 e o receptor Mas promovem ações opostas às observadas pela via clássica do SRAA, tais como efeitos vasodilatador, anti-inflamatório, antiproliferativo, antioxidante, antifibrótico e anti-hipertensivo (Silva et al., 2022).

Diante o exposto, este estudo teve por finalidade descrever através os efeitos promovidos pela Angiotensina II e Angiotensina 1-7 sobre os parâmetros oxidativos e as implicações geradas na pressão arterial.

2 Material e métodos

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, que para sua construção foram seguidos os seguintes estágios: elaboração da pergunta norteadora; amostragem na literatura; coleta de dados; análise crítica dos estudos incluídos; discussão dos resultados; e apresentação da revisão (Souza, 2010).

A pergunta que conduziu este estudo foi: quais os mecanismos e efeitos gerados no balanço oxidativo pela angiotensina II e angiotensina 1-7 e quais as implicações geradas na pressão arterial pela ação desses peptídeos sobre os sistemas oxidantes?

O levantamento bibliográfico foi realizado entre o período de outubro a novembro de 2023 nas bases de dados *PubMed*, *SciELO* e *Science Direct*. Os descritores em ciências da saúde e palavras chaves utilizados para o levantamento amostral foram: “Angiotensina II”, “Hipertensão”, “Estresse Oxidativo” e “Angiotensina (1-7)”. Além destes, foram utilizados Medical Subject Headings (MeSH): “Angiotensin II”, “Hypertension”,

“Oxidative stress” e “Angiotensin (1-7)”.

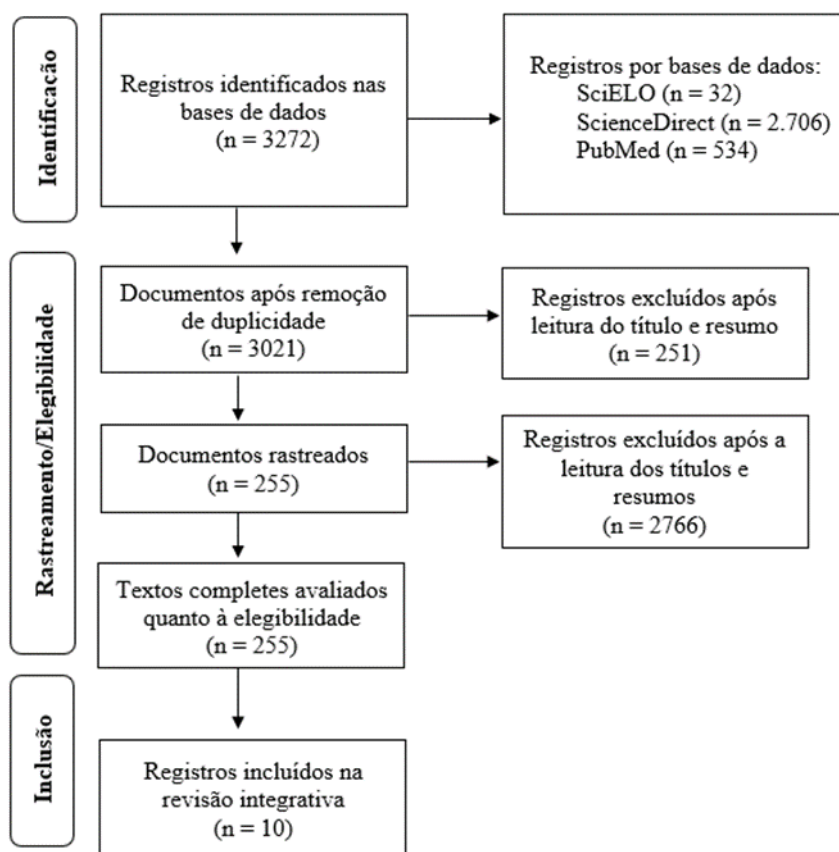
Os critérios de inclusão adotados para a seleção dos estudos foram: 1) estudos publicados entre o espaço temporal de 2018 a 2023; 2) publicados no idioma português ou inglês; 3) disponíveis na íntegra e que respondessem à pergunta deste estudo. Os estudos que não se adequaram aos critérios, incluindo teses, dissertações, e outros estudos da literatura cinzenta foram descartados.

Para a seleção dos estudos e garantia da transparência deste estudo, foi utilizado o fluxograma do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher et al., 2009). Os estudos incluídos foram analisados para posterior elaboração de figura esquemática para apresentação dos resultados.

3 Resultados e discussão

O levantamento amostral permitiu a identificação de 3272 títulos nas bases de dados onde após a aplicação dos critérios propostos, 10 foram incluídos na amostra da revisão (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos.



Após a leitura e análise de conteúdo dos artigos selecionados, foi possível a construção de um quadro que sintetiza as informações presentes nesses estudos, apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Artigos que abordam a relação entre a Angiotensina II e Angiotensina-(1-7) sobre o balanço

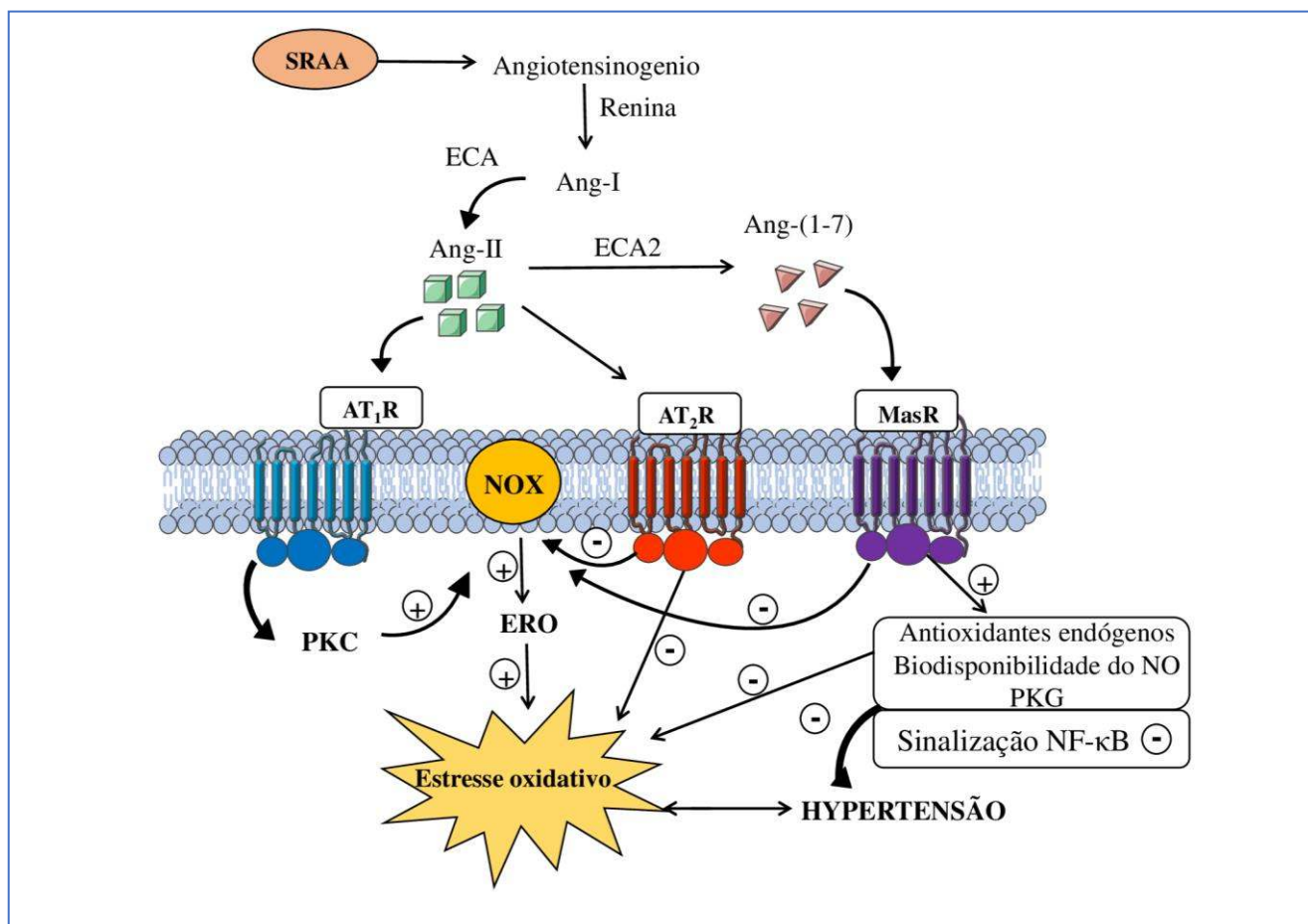
oxidativo e pressão arterial.

Ano	Autores	Modelo de estudo	Desfechos e Resultados
2018	Ling WC, Mustafa MR, Vanhoutte PM, Murugan DD.	Camundongos hipertensos C57BL/6J	A infusão de Ang-II promoveu disfunção endotelial em vasos de resistência, aumento do estresse oxidativo e da pressão arterial .
2018	Wang C, Luo Z, Carter G, Wellstein A, Jose PA, Tomlinson J, et al.	Camundongos C57BL/6	Remodelação microvascular, aumento da pressão arterial média, estresse oxidativo com aumento da geração de tromboxano 2, malondialdeído e 8-isoprostano F 2 α foram observados no tratamento com Ang-II.
2019	Zhang F, Tang H, Sun S, Luo Y, Ren X, Chen A, et al.	Spontaneously hypertensive rats	Ratos espontaneamente hipertensos tratados com injeção intravenosa de Ang-(1-7). apresentaram redução na vasoconstrição em leitos artérias mesentéricos, coronários e pulmonares através do aumento nos níveis de NO, cGMP e PKG.
2019	Yu X-J, Miao Y-W, Li H-B, Su Q, Liu K-L, Fu L-Y	Sprague-Dawley rats fed a high-salt diet	Ratos com hipertensão induzida pela ingesta de dieta rica em sódio tratados com microinjeções do antagonista do receptor MAS, A779, no núcleo paraventricular hipotalâmico, apresentaram redução da pressão arterial média e da produção de espécies reativas.
2020	Savoia C, Arrabito E, Parente R, Nicoletti C, Madaro L, Battistoni A, et al.	Spontaneously hypertensive rats and AT2R knockout mice	O tratamento com Ang-(1-7) foi capaz de aumentar a expressão e ativação da eNOS e do receptor MAS, atenuar a produção da espécie reativa superóxido na artéria aorta, além de reduzir o remodelamento vascular em artérias mesentéricas, todas essas ações mediadas pelo receptor MAS, independentes do AT2R.
2020	Rahimi O, Kirby J, Varagic J, Westwood B, Tallant EA, Gallagher PE.	Sprague Dawley Rat	O tratamento com Ang-(1-7) reduziu a atividade de uma importante fonte cardiovascular de espécies reativas, a NADPH oxidase, além de aumentar expressão de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase e catalase.
2021	Lapi D, Cammalleri M, Dal Monte M, Di Maro M, Santillo M, Belfiore A, et al.	Ratos Wistar	A administração de Ang-II agravou o dano microvascular por meio da ativação do receptor de AT1R e do aumento da produção de espécies reativas. Em contraposição, a Ang-(1-7) apresentou efeitos protetores, prevenindo danos microvasculares e atenuando o estresse redox.
2021	Bhat SA, Fatima Z, Sood A, Shukla R, Hanif K	Ratos hipertensos e cultura celular	O tratamento com agonista do receptor de angiotensina do tipo II atenuou a produção de espécies reativas, disfunção mitocondrial, e translocação nuclear de NF κ B induzidos por Ang-II tanto in vivo quanto in vitro.

2022	Qiu M, Shu H, Li L, Shen Y, Tian Y, Ji Y, et al	Camundongos C57BL/6J	O tratamento de duas semanas com Ang-II aumentou a pressão arterial, induziu o remodelamento e fibrose vascular, inflamação e estresse oxidativo em aorta de ratos.
2022	Fan LM, Liu F, Du J, Geng L, Li J-M	p47phox knockout (KO) mice	A infusão de Ang-II induziu a produção de ânion superóxido, reduziu a produção de vasodilatadores endógenos resultando em aumento no componente contrátil vascular, além disso, foram observadas alterações morfológicas nas artérias aortas abdominais e suprarrenais desses animais.

A partir da análise dos estudos incluídos foi possível traçar os principais eventos relacionados a Ang-II e Ang-(1-7) sobre aspectos envolvendo o balanço oxidativo vascular, conforme a **Figura 2**.

Figura 2. Representação esquemática dos principais eventos relacionados ao envolvimento do sistema renina angiotensina, em especial a Angiotensina II e Angiotensina-(1-7) sobre o balanço oxidativo e pressão arterial. (-) inibição; (+) estímulo. Fonte: elaborada pelos autores.



Nota: SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; ECA: enzima conversora de angiotensina; Ang-I: angiotensina I; Ang-II: angiotensina II; Ang-(1-7): angiotensina-(1-7); NOX: nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase; AT1R: receptor de angiotensina subtipo 1; AT2R: receptor de angiotensina subtipo 2; MasR: receptor Mas; PKC: proteína quinase dependente de cálcio; ERO: espécies reativas de oxigênio; NO: óxido nítrico.

O SRAA é o principal sistema envolvido no controle da pressão arterial, do balanço hidroeletrólítico e da função cardiovascular. O mesmo está presente tanto a nível periférico, quanto a nível de sistema nervoso central. O sistema consiste numa cascata enzimática que promove a conversão do angiotensinogênio circulante, uma proteína hepática, em Ang-I pela ação proteolítica da enzima renina, sendo posteriormente hidrolisada em Ang-II pela enzima conversora de angiotensina (ECA) (Gironacci et al., 2014; Cui et al., 2019).

A Ang-II, caracteriza-se como a principal molécula efetora do SRAA, desempenha seus efeitos fisiológicos e fisiopatológicos principalmente através do receptor de angiotensina de subtipo 1 (AT1), um receptor acoplado à proteína G (Valente et al., 2012). Os principais efeitos relatados através dessa ligação incluem, efeitos pró fibróticos, oxidantes, inflamatórios e vasoconstritores (Zablocki & Sadoshima, 2013). Por sua vez, a ligação da Ang-II ao receptor AT2 promove efeitos que contrabalançam os efeitos gerados pela ligação Ang-II/AT1R, promovendo efeitos vasodilatadores, antifibróticos, anti-inflamatórios e neuroprotetores (Vasile et al., 2020).

Estudo realizado em ratos obesos alimentados com dieta hiperssódica, que avaliou o efeito da administração subcutânea do C21, um agonista dos receptores AT2, observou a atenuação do estresse oxidativo, evidenciada pela redução da atividade de subunidades da NADPH oxidase (Patel et al., 2016). O que corrobora ao observado em estudo anterior realizado no mesmo modelo animal, sendo observados resultados similares, com redução da expressão da NADPH oxidase e aumento da atividade de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase, e inibição sobre NF- κ B, um fator de transcrição pró-inflamatório (Sabuhi et al., 2011).

A investigação em modelos de hipertensão induzidos pela administração crônica de Ang-II, demonstrou a capacidade notória indutiva de estresse oxidativo vascular deste peptídeo (Fan et al., 2022), outro estudo semelhante, mostrou que o tratamento com Ang-II promoveu significativo aumento da PA, além de aumentar significativamente a produção de ERO e o estresse oxidativo, causando danos e prejudicando a função renal (Hartmann, 2019).

Descobertas recentes mostraram que a Ang-II pode ser convertida em um heptapeptídeo, a Ang-(1-7), conversão essa através da ECA2 (Santos et al., 1988). Da mesma forma, ECA2 pode converter Ang-I em Angiotensina-(1-9), a qual também é convertida em Ang-(1-7) pela ECA (Ghatage et al., 2021). Diversos estudos demonstraram efeitos benéficos e positivos dessa angiotensina, os quais são opostos aos da Ang-II, sendo mediados pela ligação ao proto-oncogene Mas, um receptor acoplado à proteína G (Santos et al., 2018).

Estudos desenvolvidos com animais knockout para o receptor Mas, demonstraram redução da atividade de enzimas antioxidantes, como a catalase e a superóxido dismutase, além de ser identificado o aumento na expressão de subunidades da NADPH oxidase com produção aumentada de ERO e aumento da pressão arterial desses animais (Xu et al., 2008; Rabelo, 2010).

Entre os efeitos atribuídos a Ang-(1-7), destacam-se o efeito vasodilatador, antifibrótico, antioxidante e sobre o aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), um dos principais fatores vasorrelaxantes

responsáveis pela regulação do tônus vascular (Rabelo, 2010).

Outro estudo, desenvolvido em modelo animal de microcirculação que comparou o tratamento com Ang-(1-7) e Ang-II mostrou que o tratamento com Ang-(1-7) foi capaz de atenuar o estresse oxidativo, evidenciado pela redução dos níveis de ERO (Lapi *et al.*, 2021). Evidenciado em outro estudo, onde o tratamento com Ang-(1-7) promoveu redução do estresse oxidativo, observado pela redução nos níveis plasmáticos de marcadores de peroxidação lipídica, além de restaurar a capacidade antioxidante total, explicados pela inibição da via de sinalização NF- κ B, a qual quando ativada induz inflamação e estresse oxidativo (Zhu *et al.*, 2020). Além de restaurar a disfunção endotelial presente na hipertensão, através da via envolvendo o NO, guanosina monofostado cíclico (cGMP) e proteína quinase G (PKG) (ZHANG *et al.*, 2019b).

As ERO desempenham um papel importante em eventos fisiológicos que envolvem processos de sinalização celular. Contudo, a produção exacerbada desses agentes desempenha importante papel deletério em diversas condições patológicas, por causarem dano direto em diversos componentes celulares. ERO são produzidas a todo o momento no organismo, principalmente a nível mitocondrial durante a passagem de elétrons na cadeia respiratória (Zablocki & Sadoshima, 2013).

A formação de ERO estimulada pela Ang-II ocorre principalmente através da NADPH oxidase (Zablocki & Sadoshima, 2013; Ramalingam *et al.*, 2017), um complexo enzimático composto por uma família de sete proteínas, sendo estas isoformas expressas de maneira distinta entre os compartimentos celulares. A ativação da NADPH oxidase, dependente da Ang-II, é ativada por vias que são geradas através da ligação entre a Ang-II ao receptor AT1, destacando como um dos principais mediadores a proteína kinase dependente de cálcio (PKC) (Valente *et al.*, 2012; Ramalingam *et al.*, 2017).

A formação excessiva de ERO, como o ânion superóxido, favorece a inativação do NO, promovendo a formação de uma espécie altamente danosa, o peroxinitrito, este qual está relacionado ao desenvolvimento das principais alterações vasculares presentes nas doenças cardiovasculares, como na HAS, incluindo aumento na deposição de proteínas na matriz extracelular, peroxidação lipídica, crescimento de células do músculo liso vascular e inflamação (Masi *et al.*, 2019).

Entre as principais fontes de ERO encontram-se a xantina oxidase, a NO endotelial desacoplada, a ciclooxigenase, a respiração mitocondrial e a NADPH oxidase. Sendo esta última, considerada um importante produtor de ERO e mediador da HAS, como observado em modelos de hipertensão renovascular dois-rins-um-clipe, em ratos Dahl sensíveis a sal e na hipertensão induzida por Ang-II. Neste sentido, denotando a importante relação entre Ang-II e o estresse oxidativo na HAS (Masi *et al.*, 2019).

Atualmente na clínica para o tratamento da HAS, dentre as drogas existentes destacam-se os inibidores do SRAA, contudo evidências recentes mostram que o uso desses medicamentos, embora eficazes na redução da PA, ainda apresentam limitações quanto a prevenção de lesão em órgãos-alvo. A partir disso, as investigações atuais, em vez do braço clássico do SRAA (ACE/Ang II/AT1R), voltaram-se para o desenvolvimento de análogos peptídicos e não peptídicos do braço protetor desse sistema, o eixo ACE2/Ang-(1-7)/MasR (Ghatage *et al.*, 2021).

Estudos desenvolvidos com agonistas sintéticos do receptor Mas, como o AVE 0991, um agonista não peptídico deste receptor, promoveram ações semelhantes às da Ang-(1-7), o que indica um possível uso terapêutico futuro desses agentes para a HAS, por restaurarem a função endotelial, promover a melhora do relaxamento dependente do endotélio e reduzir a PA (Raffai & Lombard, 2016).

4 Conclusão

De acordo com os resultados deste estudo, destaca-se a relação direta entre a Ang-II e o desenvolvimento de estresse oxidativo na HAS, pela ativação de fontes formadores de ERO através da interação Ang-II/AT1R. De maneira contrária a Ang-(1-7) desempenha ações opostas, contrabalanceando esses efeitos sobre o estado redox. Desta maneira, este braço protetor do sistema se mostra como um importante alvo terapêutico para o tratamento da hipertensão.

Referências

- Annor, F. B., Goodman M., Okosun, I. S., Wilmot, D. W., P'yasova, D., Ndirangu M., et al. (2015). Oxidative stress, oxidative balance score, and hypertension among a racially diverse population. *Journal of the American Society of Hypertension*, 9(8), 592–9. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.05.014>
- Bhat, S. A., Fatima, Z., Sood, A., Shukla, R., Hanif, K. The Protective Effects of AT2R Agonist, CGP42112A, Against Angiotensin II-Induced Oxidative Stress and Inflammatory Response in Astrocytes: Role of AT2R/PP2A/NF κ B/ROS Signaling. (2021). *Neurotoxicity Research*, 39(6), 1991–2006. <https://doi.org/10.1007/s12640-021-00403-4>
- Brouwers, S., Sudano, I., Kokubo, Y., Sulaica, E. M. Arterial hypertension. (2021). *The Lancet*, 398(10296), 249–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00221-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00221-X)
- Cui, C., Xu, P., Li, G., Qiao, Y., Han, W., Geng, C., et al. (2019). Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system. *Redox Biology*, 26:101295. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101295>
- Fan, L. M., Liu, F., Du, J., Geng, L., Li, J. M. Inhibition of endothelial Nox2 activation by LMH001 protects mice from angiotensin II-induced vascular oxidative stress, hypertension and aortic aneurysm. (2022). *Redox Biology*, 51:102269. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102269>
- Ghatage, T., Goyal, S. G., Dhar, A., Bhat, A. (2021). Novel therapeutics for the treatment of hypertension and its associated complications: peptide- and nonpeptide-based strategies. *Hypertension Research*, 44(7), 740–55. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00643-z>
- Gironacci, M. M., Cerniello, F. M., Longo, C. N. A., Goldstein, J., Cerrato, B. D. (2014). Protective axis of the renin–angiotensin system in the brain. *Clinical Science*, 127(5), 295–306. <https://doi.org/10.1042/CS20130450>
- Hartmann, C., Schulz, I., Epe, B., Schupp, N. (2019). Angiotensin II-induced hypertension increases the mutant frequency in rat kidney. *Archives of Toxicology*, 93(7), 2045–55. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02477-8>
- Lapi, D., Cammalleri, M., Dal Monte, M., Di Maro, M., Santillo, M., Belfiore, A., et al. (2021). The Effects of Angiotensin II or Angiotensin 1-7 on Rat Pial Microcirculation during Hypoperfusion and Reperfusion Injury: Role of Redox Stress. *Biomolecules*, 11(12), 1861. <https://doi.org/10.3390/biom11121861>

- Leskov, I., Neville, A., Shen, X., Pardue, S., Kevil, C. G., Granger, D. N., et al. (2017). Nicotinamide nucleotide transhydrogenase activity impacts mitochondrial redox balance and the development of hypertension in mice. *Journal of the American Society of Hypertension*, 11(2), 110–21. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2016.12.002>
- Ling, W. C., Mustafa, M. R., Vanhoutte, P. M., Murugan, D. D. (2018). Chronic administration of sodium nitrite prevents hypertension and protects arterial endothelial function by reducing oxidative stress in angiotensin II-infused mice. *Vascular Pharmacology*, 102, 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.003>
- Masi, S., Uliana, M., Viridis, A. (2019). Angiotensin II and vascular damage in hypertension: Role of oxidative stress and sympathetic activation. *Vascular Pharmacology*, 115, 13–7. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2019.01.004>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7):e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Montezano, A. C., Touyz, R. M. (2012). Oxidative stress, Noxs, and hypertension: experimental evidence and clinical controversies. *Ann Med*, 44(Suppl 1), S2–16. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.653393>
- Patel, S. N, Ali, Q., Hussain, T. (2016). Angiotensin II Type 2–Receptor Agonist C21 Reduces Proteinuria and Oxidative Stress in Kidney of High-Salt–Fed Obese Zucker Rats. *Hypertension*, 67(5):906–15. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06881>
- Qiu, M., Shu, H., Li, L., Shen, Y., Tian, Y., Ji, Y., et al. (2022). Interleukin 10 Attenuates Angiotensin II-Induced Aortic Remodelling by Inhibiting Oxidative Stress-Induced Activation of the Vascular p38 and NF- κ B Pathways. Han Y, editor. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2022/8244497>
- Rabelo, L. A., Alenina, N., Bader, M. (2010). ACE2–angiotensin-(1–7)–Mas axis and oxidative stress in cardiovascular disease. *Hypertension Research*, 34(2), 154–60. <https://doi.org/10.1038/hr.2010.235>
- Raffai, G., Lombard, J. H. (2016). Angiotensin-(1-7) Selectively Induces Relaxation and Modulates Endothelium-Dependent Dilation in Mesenteric Arteries of Salt-Fed Rats. *Journal of Vascular Research*, 53(1-2), 105–18. <https://doi.org/10.1159/000448714>
- Rahimi, O., Kirby, J., Varagic, J., Westwood, B., Tallant, E. A., Gallagher, P. E. (2020). Angiotensin-(1–7) reduces doxorubicin-induced cardiac dysfunction in male and female Sprague-Dawley rats through antioxidant mechanisms. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 318(4), H883–94. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00224.2019>
- Ramalingam, L., Menikdiwela, K., LeMieux, M., Dufour, J. M., Kaur, G., Kalupahana, N., et al. (2017). The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1863(5),1106–14. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.07.019>
- Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., et al. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(25), 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- Sabuhi, R., Ali, Q., Asghar, M., Al-Zamily, N. R. H, Hussain, T. (2011). Role of the angiotensin II AT2 receptor in inflammation and oxidative stress: opposing effects in lean and obese Zucker rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 300(3):F700–6. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00616.2010>

- Santos, R. A., Brosnihan, K. B., Chappell, M. C., Pesquero, J., Chernicky, C. L., Greene, L. J., et al. (1988). Converting enzyme activity and angiotensin metabolism in the dog brainstem. *Hypertension*, 11(2_pt_2). https://doi.org/10.1161/01.hyp.11.2_pt_2.i153
- Santos, R. A. S., Sampaio, W. O., Alzamora, A. C., Motta-Santos, D., Alenina, N., Bader, M., et al. (2018). The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiological Reviews*, 98(1), 505–53. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>
- Savoia, C., Arrabito, E., Parente, R., Nicoletti, C., Madaro, L., Battistoni, A., et al. (2020). Mas Receptor Activation Contributes to the Improvement of Nitric Oxide Bioavailability and Vascular Remodeling During Chronic AT1R (Angiotensin Type-1 Receptor) Blockade in Experimental Hypertension. *Hypertension*, 76(6), 1753–61. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15527>
- Silva, M. V. B., Alves, B. V. S., Sales, M. S., Filho CAL., Oliveira, A. S., Barros, G. L. P., et al. (2022). Caracterização do perfil epidemiológico da mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil: um estudo descritivo. *Enfermagem Brasil*, 21(2), 154–65. <https://doi.org/10.33233/eb.v21i2.5030>
- Silva, M. V. B., Júnior, C. P. S., Silva, H. V. C., Santos, V. M., Feijao, F. I. M., Bernardino, A. O., et al. (2022). Evaluation of the cardioprotective and antihypertensive effect of AVE 0991 in normotensive and hypertensive rats. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2022. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20220259>
- Souza, M. T., Silva, M. D., Carvalho, R. (2010). Integrative review: what is it? How to do it? Einstein (São Paulo), 8(1), 102–6. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Stevens, S. L., Wood, S., Koshiaris, C., Law, K., Glasziou, P., Stevens, R. J., et al. (2016). Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, i4098. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4098>
- Valente, A. J., Yoshida, T., Murthy, S. N., Sakamuri, S. S. V. P., Katsuyama, M., Clark, R. A., et al. (2012). Angiotensin II enhances AT1-Nox1 binding and stimulates arterial smooth muscle cell migration and proliferation through AT1, Nox1, and interleukin-18. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 303(3), H282–96. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00231.2012>
- Vasile, S., Hallberg, A., Sallander, J., Hallberg, M., Åqvist, J., Gutiérrez-de-Terán, H. (2020). Evolution of Angiotensin Peptides and Peptidomimetics as Angiotensin II Receptor Type 2 (AT2) Receptor Agonists. *Biomolecules*, 10(4):649. <https://doi.org/10.3390/biom10040649>
- Viridis, A., Duranti, E., Taddei S. (2011). Oxidative Stress and Vascular Damage in Hypertension: Role of Angiotensin II. *International Journal of Hypertension*, 1–7. <https://doi.org/10.4061/2011/916310>
- Wang, C., Luo, Z., Carter, G., Wellstein, A., Jose, P. A., Tomlinson, J., et al. (2018). NRF2 prevents hypertension, increased ADMA, microvascular oxidative stress, and dysfunction in mice with two weeks of ANG II infusion. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 314(3), R399–406. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00122.2017>
- Xu, P., Costa-Goncalves, A. C., Todiras, M., Rabelo, L. A., Sampaio, W. O., Moura, M. M., Santos, S. S., Luft F. C., Bader, M., Gross, V., Alenina, N., Santos, R. A. (2008). Endothelial dysfunction and elevated blood pressure in MAS gene-deleted mice. *Hypertension*, 51, 574–580. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.102764>
- Yu, X. J., Miao, Y. W., Li, H. B., Su, Q., Liu K. L., Fu, L. Y., et al. (2018). Blockade of Endogenous Angiotensin-(1-7) in Hypothalamic Paraventricular Nucleus Attenuates High Salt-Induced Sympathoexcitation and Hypertension. *Neuroscience Bulletin*, 35(1), 47–56. <https://doi.org/10.1007/s12264-018-0297-4>

- Zablocki, D., Sadoshima, J. (2013). Angiotensin II and Oxidative Stress in the Failing Heart. *Antioxidants & Redox Signaling*, 19(10), 1095–109. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4588>
- Zhang, F., Tang, H., Sun, S., Luo, Y., Ren, X., Chen, A., et al. (2019). Angiotensin-(1-7) induced vascular relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Nitric Oxide*, 88, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2019.03.007>
- Zhang, F., Xu, Y., Pan, Y., Sun, S., Chen, A., Li, P., et al. (2019). Effects of Angiotensin-(1-7) and Angiotensin II on Acetylcholine-Induced Vascular Relaxation in Spontaneously Hypertensive Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2019.03.007>
- Zhu, Y., Xu, D., Deng, F., Yan, Y., Li, J., Zhang, C., et al. (2021). Angiotensin (1-7) Attenuates Sepsis-Induced Acute Kidney Injury by Regulating the NF- κ B Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.601909>