

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXII

Capítulo 7

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA- ALDOSTERONA NO MIOCÁRDIO: MECANISMOS MOLECULARES E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

LAYRA RAMOS LUGÃO¹
LÍVIA BARROCA VIEIRA²
ANA CAROLINA GOBBI DO NASCIMENTO³
ANNA RUTHE SANTOS JACOB¹
MARIA CLARA GOBBI DO NASCIMENTO³
ANDRESSA DAMASCENO MARCELINO¹
MAYARA LAIZ FROMHOLZ SANTOS¹
JULIA RIGUETTI VITALI¹
LÍVIA SEIF EDDINE¹
LÍVIA SUZANO DE PAULA¹
ABNER PEREIRA DOS SANTOS²
ANNA KAROLINA NASCIMENTO COSTA⁴
CAROLINA FALCÃO XIMENES⁵
EDUARDO HERTEL RIBEIRO⁵
IVANITA STEFANON⁶

1. Discente de Medicina na Faculdade Brasileira Multivix Vitória, Vitória/ES.
2. Discente de Medicina na Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES.
3. Discente de Medicina na Faculdade Brasileira Multivix Cariacica, Cariacica/ES.
4. Doutorando na Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.
5. Pós-doutorando na Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.
6. Docente na Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES.

Palavras-chave

Sistema Renina-Angiotensina; Miocárdio; Infarto do Miocárdio.

DOI

10.59290/0256226598

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares permanecem como as principais causas de morte no Brasil e no mundo, sendo o infarto agudo do miocárdio (IAM) uma manifestação de maior prevalência e letalidade (BRASIL, 2025). O IAM é classificado como uma síndrome coronariana aguda (SCA), que é resultado de lesão miocárdica desencadeada por diferentes fatores, como a isquemia devido ao desequilíbrio entre oferta e o consumo de oxigênio pelo miocárdio, condições cardíacas não isquêmicas e disfunções sistêmicas, como a doença renal crônica (NICOLAU *et al.*, 2021).

Outra cardiopatia de grande relevância é a insuficiência cardíaca (IC), que continua sendo um grave problema de saúde pública, com elevada morbimortalidade ao longo da vida. Entre os principais fatores de risco para IC estão a hipertensão arterial, a hipertrofia miocárdica e a isquemia miocárdica (ELGENDY *et al.*, 2019). A ativação desregulada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha papel central no desenvolvimento e na progressão da IC (HUSKOVÁ *et al.*, 2023).

Ainda que diversos componentes do SRAA venham sendo estudados nas últimas décadas, há uma carência de investigações experimentais que explorem de forma abrangente seus efeitos no contexto específico do IAM e da IC (OISHI *et al.*, 2003; ADACHI *et al.*, 2003; QI *et al.*, 2012; OISHI *et al.*, 2006).

Considerando o impacto fisiopatológico do SRAA no miocárdio e o crescente interesse por alvos terapêuticos relacionados a seus diferentes eixos de sinalização, esta revisão tem como objetivo investigar e compreender os mecanismos pelos quais o SRAA tecidual influencia a função cardíaca, tanto em condições de homeostase quanto na progressão das alterações

funcionais associadas às principais cardiopatias, especialmente no IAM e na IC.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, conduzida entre os meses de março e julho de 2025. A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados amplamente reconhecidas pela comunidade científica, incluindo Cochrane, PubMed, Medline/Lilacs e Web of Science.

Foram utilizados descritores em inglês combinados por meio do operador booleano (AND): “*renin-angiotensin system*”; “*myocardium*” e “*myocardial infarction*”. Foram considerados artigos publicados entre os anos de 2015 e 2025, nos idiomas inglês e português.

Inicialmente, foram identificados 715 estudos, cujos títulos e resumos foram avaliados. Após triagem inicial, 22 artigos considerados relevantes e alinhados ao objetivo da revisão foram analisados na íntegra e selecionados para compor o corpo de evidências discutidas.

Os principais tópicos abordados são fundamentais para a compreensão do papel do SRAA na fisiopatologia cardíaca, com ênfase nos mecanismos celulares e moleculares envolvidos nas principais cardiopatias, especialmente no infarto agudo do miocárdio e na insuficiência cardíaca.

Embora esta revisão não tenha seguido protocolo estruturado, como o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses* (PRISMA) ou outras as diretrizes de revisões sistemáticas, buscou-se garantir relevância científica, confiabilidade e atualidade dos dados selecionados, a partir de fontes conceituadas e da adoção de critérios de seleção baseados na adequação ao tema e na qualidade metodológica dos estudos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, o SRAA foi pensado como um sistema exclusivamente endócrino responsável pela liberação sistêmica de angiotensina II (Ang II) com ação sobre tecidos-alvo. Esse peptídeo é um potente vasoconstritor e estimula a secreção de aldosterona. Porém, estudos subsequentes demonstraram que o SRAA possui atuação local autócrina ou parácrina em diversos tecidos, evidenciada pela presença de seus componentes em diferentes compartimentos celulares (IBARRA-RUBIO & PEDRAZA-CHAVERRÍ, 1993).

Eixos antagônicos do SRAA (ECA/AII/AT1R vs. ECA2/A1-7/MasR)

Choopani & Nematbakhsh (2022) sintetizam, por meio de revisão, os mecanismos do SRAA em condições fisiológicas e patológicas, destacando a importância do sistema no controle de fluidos. Os principais peptídeos, Ang II e angiotensina 1-7 (Ang 1-7), atuam em receptores específicos. Ang II executa ações por meio dos receptores AT1 (AT1R) e AT2 (AT2R), enquanto a Ang 1-7 atua sobre o receptor Mas (MasR). Enquanto o AT1R promove vasoconstrição, tanto o AT2R como o MasR possuem funções semelhantes e vasodilatadores e citoprotetoras, com ação relevante em rins, coração e vasos. No rim, o desempenho da Ang 1-7 depende do estado hidroeletrólítico, sistema nervoso simpático renal e nível de atividade do SRAA.

O eixo clássico enzima conversora de angiotensina (ECA)/Ang II/AT1R estimula o remodelamento elétrico atrial por meio da modulação dos canais de potássio, reduzindo o período refratário efetivo e contribuindo para arritmias, influenciando diretamente no remodelamento elétrico cardíaco. Fontes *et al.* (2020) mostram que a superativação desse eixo prejudica o

efeito anticontrátil do tecido adiposo perivascular na aorta torácica na IC pós-IAM, podendo estar associada à disfunção endotelial e aterosclerose. Poznyak *et al.* (2021) corroboram essa conclusão, demonstrando que o SRAA impacta desde a formação ao estágio avançado da aterosclerose.

Por outro lado, o eixo alternativo (ECA2)/Ang 1-7/MasR configura uma via contraregulatória. A Ang 1-7, considerada um peptídeo não clássico, é sintetizada pela clivagem de Ang II pela ECA2 ou pela conversão de angiotensina 1-9 (advinda da Angiotensina I) pela ECA, e atua no MasR, um receptor acoplado à proteína G, promovendo efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes (MASCOLO *et al.*, 2020). Sua ativação atenua os efeitos deletérios do AT1R e preserva a função cardíaca em diferentes condições patológicas (MASCOLO *et al.*, 2020; POZNYAK *et al.*, 2021; MOLAEI *et al.*, 2023).

No nível molecular, o MasR ativa a via fosfoinositídeo 3-quinase/proteína quinase B (PI3K/Akt), promovendo fosforilação do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) o aumento da produção de óxido nítrico (NO), o que favorece a vasodilatação e melhora da perfusão coronariana. Simultaneamente, inibe a atividade da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase (NOX), reduzindo o estresse oxidativo. Além disso, suprime vias pró-inflamatórias e pró-fibróticas como fator nuclear kappa de cadeia leve de células B ativadas (NF- κ B), fator de crescimento beta 1 (TGF- β 1)/Smad2 e calcineurina/fator nuclear de células T ativadas (NFAT), diminuindo a expressão de citocinas inflamatórias e a deposição de colágeno e o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca. Ademais, estimula enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT), e favorece a translocação de transportadores, como o transportador de glicose do

tipo 4 (GLUT4) e o grupamento de diferenciação 36 (CD36) para a membrana dos cardiomiócitos, aumentando a captação de glicose e ácidos graxos e melhorando a eficiência metabólica e a contratilidade do miocárdio (MOLAEI *et al.*, 2023).

Sob outra perspectiva, o MasR atua adicionalmente na modulação de fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC), pois contribui na redução de pressão arterial e melhora do controle glicêmico e perfil lipídico. Ademais, proporciona a estabilização das placas ateroscleróticas e a redução do risco de trombose, a melhora do metabolismo celular, a diminuição de expressão de citocinas inflamatórias e o aumento da produção de fatores antioxidantes e atenuação do estresse oxidativo (MOLAEI *et al.*, 2023).

O estresse oxidativo exerce efeitos prejudiciais em diferentes tecidos do organismo, sendo estimulado por níveis elevados de espécies reativas de oxigênio (EROs), advindos do metabolismo celular (AMPONSAH-OFFEH *et al.*, 2023). Nesse contexto, a interação entre as EROs e o SRAA tem papel determinante na progressão de diversas doenças, incluindo hipertensão, doenças cardiovasculares e distúrbios renais (KOUIMALLOS *et al.*, 2023). Portanto, o equilíbrio entre os eixos antagonísticos que compõem o SRAA é essencial para a manutenção da integridade cardiovascular e para a prevenção de complicações relacionadas às EROs.

AT2R e seu papel na IC, hipertensão arterial sistêmica e infarto agudo do miocárdio

Funcionalmente, os AT2Rs parecem exercer papel protetor no coração. Em modelos animais, a ausência de AT2R desencadeou maior disfunção cardíaca, remodelamento e até ruptura do miocárdio após IAM. Por outro lado, a

superexpressão do AT2R reduziu o remodelamento ventricular e melhorou a função contrátil. A combinação entre superexpressão de AT2R e ausência do receptor AT1a teve efeitos protetores aditivos (WANG *et al.*, 2022).

Evidenciou-se que o AT2R atua ativando a via da bradicinina e do óxido nítrico (NO), mecanismos fundamentais para seus efeitos benéficos no remodelamento cardíaco, com redução da fibrose e do remodelamento prejudicial do miocárdio. Além disso, os receptores B2 de bradicinina e o NO também regulam a vasodilatação mediada pelo AT2R nas microartérias coronárias humanas (WANG *et al.*, 2022).

No IAM, a ativação do AT2R promove efeitos anti-inflamatórios e anti-fibróticos. Um dos mecanismos envolve a regulação do pH intracelular via cotransportador $\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$, prevenindo acidose e ativação de Interleucina 1-beta (IL-1 β). O AT2R inibe a expressão de IL-6 (citocina pró-fibrótica) suprimindo NF- κ B e as vias proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e TGF- β 1/Smad. No sistema imune, células cardioprotetoras, como uma fração de linfócito T citotóxico co-localizada aos receptores AT2 (T CD8⁺ AT2R), aumentam interleucina 10 (IL-10) e reduzem interleucina 2 (IL-2) junto ao interferon-gama (INF- γ), favorecendo resposta protetora pós-IAM. Transplantes de células T ou da medula óssea estimuladas por agonistas do AT2R reduziram o tamanho IAM e melhoraram a função cardíaca (SKORSKA *et al.*, 2015).

O AT2R também reduz o estresse oxidativo e a apoptose, protegendo contra remodelamento ventricular e IC, por meio das vias MAPK, transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (Stat-3) e Akt. Embora alguns estudos sugerirem ação pró-apoptótica, evidências recentes confirmam seu papel protetor. O AT2R também demonstrou reduzir a fibrose em diversos mo-

delos de hipertensão e fibrose cardíaca, incluindo hipertensão induzida por NW-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME), síndrome hepatorrenal (SHR), Ang II e dieta rica em sal. A superexpressão do gene AT2R atenuou hipertrofia e fibrose pós-infarto, apesar de dados contraditórios. De modo geral, o agonista C21 reduziu o colágeno tipo I e o remodelamento cardíaco adverso, prevenindo evolução para IC (YAMAMOTO *et al.*, 2016).

Diante do exposto, o AT2R desempenha um papel crucial na proteção contra o remodelamento cardíaco adverso, IC e IAM. Suas ações benéficas são mediadas por diversos mecanismos, como a redução da fibrose, controle da inflamação, e regulação do estresse oxidativo e da apoptose. A ativação do AT2R, por meio de vias como a bradicinina, NO, MAPK, Stat-3 e Akt, contribui para a melhora da função cardíaca pós-IAM e atenua o remodelamento ventricular. Assim, o AT2R se apresenta como um alvo terapêutico potencial para o tratamento de condições cardíacas.

Hipertensão tardia e ativação do SRAA

Kemp *et al.* (2016) investigaram se, em estágios avançados da hipertensão com lesão em órgãos-alvo, a ativação inadequada do SRAA poderia prejudicar a tolerância do coração à lesão por isquemia/reperfusão (I/R). Em modelo de ratos hipertensos transgênicos induzidos por I3C, com ativação anormal do eixo vasoconstritor do SRAA (via Ang II), observou-se hipertrofia ventricular esquerda (HVE).

Surpreendentemente, os ratos hipertensos apresentaram uma redução de 50% no tamanho do infarto em comparação com os normotensos, sugerindo maior resistência à lesão cardíaca. Apesar de ocorrerem taquiarritmias mais longas e fibrilação ventricular reversível (rVF), houve

menos episódios de fibrilação ventricular sustentada (sVF) e extrassístoles ventriculares (PVCs) (ZHAO *et al.*, 2019).

Durante a isquemia, os ratos tratados com I3C mantiveram pressão arterial crítica (40 mmHg) por mais tempo comparado aos ratos controles, o que pode ter limitado a extensão da lesão. A avaliação cardíaca revelou hipertrofia concêntrica e sinais iniciais de disfunção contrátil, embora com preservação da função cardíaca. Esses dados caracterizam um estágio compensado e subclínico da IC, ou seja, assintomática, sem manifestações clínicas típicas como congestão pulmonar (LI *et al.*, 2017).

O estudo de Husková *et al.* (2021), baseado em fontes como Li *et al.* (2017) e Zhao *et al.* (2019), também avaliou os dois principais eixos do SRAA: o vasoconstritor (Ang II) e o vasodilatador (Ang 1-7). Após 5 dias de indução com I3C, os níveis de Ang II e Ang 1-7 estavam elevados, sugerindo ativação de ambos os eixos, cardiovascular e renal. No entanto, após 13 dias, houve redução dos níveis de Ang II no coração e nos rins, e a razão total Ang 1-7/Ang II também caiu, indicando supressão do eixo protetor vasodilatador. Ademais, Husková *et al.* (2021) e Husková *et al.* (2023) mostraram que Ang 1-7 no rim supera Ang II após apenas 12 horas de indução, reforçando a ideia de que há um predomínio inicial do eixo protetor, que se inverte com a progressão da hipertensão.

Em humanos, a razão elevada entre Ang 1-7 e Ang II está associada a melhores prognósticos em IC, como maior sobrevida e menor tempo de internação. Os componentes do eixo vasodilatador do SRAA, como Ang 1-7 e ECA2, também são considerados importantes marcadores da gravidade da IC e do remodelamento cardíaco, especialmente em pacientes com fração de ejeção preservada (PEREIRA *et al.*, 2021). Estudos anteriores demonstraram

que Ang 1-7 exerce efeitos cardioprotetores, reduzindo lesões por injúria/reperfusão e a hipertrofia cardíaca. Esses achados reforçam que o equilíbrio entre os eixos do SRAA influencia diretamente a resposta do coração à hipertensão e à lesão isquêmica (LI *et al.*, 2017; ZHAO *et al.*, 2019; KEMP *et al.*, 2016).

A ativação inadequada do SRAA desempenha um papel crucial na resposta do coração à hipertensão e lesão isquêmica. A interação entre os eixos vasoconstritores (Ang II) e vasodilatador (Ang 1-7) revela um efeito dinâmico, com um predomínio inicial do eixo protetor que se inverte com a progressão da hipertensão. Os estudos indicam que o Ang 1-7 possui efeitos cardioprotetores, reduzindo lesões e hipertrofia, além de melhorar os prognósticos em IC, especialmente em pacientes com fração de ejeção preservada. Esses achados destacam a importância do equilíbrio entre os eixos do SRAA na regulação da função cardíaca e no tratamento de condições como hipertensão e IC.

Remodelamento cardíaco pós-IAM

Nascimento *et al.* (2018) forneceram evidências experimentais reforçando o papel do SRAA tecidual na progressão das alterações funcionais do miocárdio pós-IAM. Trinta dias após oclusão coronariana, os animais infartados apresentaram importantes alterações hemodinâmicas, como disfunção ventricular esquerda, hipertrofia cardíaca e congestão pulmonar. Além disso, observou-se desequilíbrio autonômico caracterizado por aumento da atividade simpática e redução da atividade parassimpática, avaliados pela variabilidade da frequência cardíaca.

Wen *et al.* (2021) utilizaram cardiomiócitos e fibroblastos cardíacos expostos à hipóxia/isquemia, mostram que a ativação do SRAA leva à redução da via AKT, aumento de caspase-3, a ativação do NF- κ B e liberação de citocinas pró-

inflamatórias, além de aumentar a diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos, culminando em aumento da apoptose, inflamação e fibrose.

A expressão do AT2R no coração varia conforme o tempo pós-IAM. Na fase inicial, atua reduzindo a inflamação, prevenindo a apoptose, ativando o sistema bradicinina/óxido nítrico (NO)/cGMP e favorecendo a regeneração tecidual. Na fase tardia, tanto pós-IAM quanto na IC, o AT2R contribui para a redução da fibrose e para a preservação da matriz extracelular (WANG *et al.*, 2022).

Dessa forma, os dados sugerem que, embora o SRAA tecidual exerça papel compensatório inicial ao contribuir para a manutenção da homeostase circulatória, sua ativação prolongada e desregulada favorece o remodelamento cardíaco adverso, agravando a disfunção do miocárdio e a progressão da IC. A compreensão das especificidades e transições temporais é fundamental para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas que visem à modulação seletiva da lesão isquêmica tanto na fase inicial quanto na fase tardia pós-IAM.

Potenciais terapêuticos

O bloqueio do SRAA prolonga a duração do potencial de ação e melhora a condução intra-atrial (MASCOLO *et al.*, 2020). Koumallos *et al.* (2023) salientam os efeitos positivos de intervenções que modulam o SRAA, destacando a melhora da função endotelial e a redução do estresse oxidativo, principalmente em estratégias que abordam a interação entre SRAA e EROs. Nesse sentido, a revisão de Mascolo *et al.* (2020) aponta que a combinação de bloqueadores do receptor AT1 com antioxidantes cardioprotetores, como a associação de ácido ascórbico, deferoxamina (DFO) e N-acetilcisteína (NAC), pode inibir de forma mais eficaz a ativação do eixo Ang II/AT1R e, consequentemente, reduzir a produção de EROs. De outra

maneira, o bloqueio do AT1R pode aumentar a expressão do receptor AT2 na área infartada, melhorando o fluxo coronariano pós-reperfusão (MÉNDEZ-VALDÉS *et al.*, 2022).

Ferrario *et al.* (2021) enfatizam, em sua revisão, o uso de inibidores de quimases como uma estratégia promissora. Esses agentes atuam inibindo intracelularmente a produção de Ang II a partir da angiotensina 1-12 (Ang 1-12), bloqueando, assim, os efeitos deletérios mediados pelo AT1R. Essa via farmacológica difere do bloqueio convencional do AT1R ou da inibição da ECA por agir no meio intracelular, o que pode aumentar a eficácia terapêutica no remodelamento cardíaco pós-IAM e em outras doenças cardiovasculares.

Ibarra-Lara *et al.* (2020) demonstraram que o clofibrato, administrado em modelo experimental de IAM sem reperfusão, exerceu efeitos pró-vasodilatadores, anti-hipertroóficos e antioxidantes. Esses efeitos benéficos foram acompanhados por redução na sinalização do SRAA e melhora da estrutura miocárdica.

Molaei *et al.* (2023) propuseram o uso de agonistas do MasR como abordagem preventiva e terapêutica na doença cardíaca isquêmica, devido à sua capacidade de modular benéficamente vias protetoras. Complementarmente, Zhao *et al.* (2022) apontam os efeitos cardioprotetores da alamandina (Ala), um peptídeo do SRAA que atenua a disfunção e fibrose cardíaca por meio da inibição do estresse oxidativo.

Sendo assim, as abordagens terapêuticas direcionadas ao SRAA vão além do bloqueio clássico da ECA ou de AT1R. Estratégias mais recentes que demonstram efeitos protetores contra o remodelamento cardíaco, pós-IAM, destacam também a ação de moléculas semelhantes a Ang (1-7), como a Ala, na contrarregulação da sobrecarga de pressão e do remodelamento cardíaco ao interagir com o membro D do receptor acoplado à proteína G relacionado

ao Mas (MrgD) (ZHAO *et al.*, 2022). Além disso, segundo Wen *et al.* (2021), a modulação do SRAA pode ser potencializada com o uso de nanofibras supramoleculares inspiradas no SRAA, as quais atuam inibindo a geração de EROs e citocinas inflamatórias através da regulação da via NF-kB. Esses métodos reforçam a capacidade de terapias combinadas e direcionadas ao SRAA como mecanismos promissores na proteção cardiovascular e prevenção da progressão da IC.

CONCLUSÃO

A presente revisão permitiu compreender como o SRAA tecidual influencia a fisiologia e a patologia cardiovascular. Evidencia-se que, além de sua função na homeostase hemodinâmica, o SRAA atua como mediador central na progressão das lesões estruturais e funcionais no miocárdio. No contexto do remodelamento cardíaco pós-IAM, o equilíbrio entre os eixos ECA/AII/AT1R e ECA2/A1-7/MasR se mostra determinante para a evolução funcional do tecido infartado. O aprofundamento do conhecimento sobre esses mecanismos, especialmente em relação às transições temporais e ao nível intracelular, traz importantes implicações terapêuticas, permitindo a modulação mais seletiva e eficiente do SRAA tecidual.

Embora avanços significativos tenham sido alcançados, ainda permanecem lacunas relevantes quanto aos mecanismos intracelulares envolvidos e à regulação fina dos receptores SRAA. Dessa forma, a continuidade das investigações nessa área é essencial para a validação de alvos terapêuticos emergentes, como MasR, MrgD e quimases, e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais específicas, eficazes e seguras no tratamento da IC e cardiopatias isquêmicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADACHI, Y. *et al.* Angiotensin II type 2 receptor deficiency exacerbates heart failure and reduces survival after acute myocardial infarction in mice. *Circulation*, v. 107, p. 2406, 2003. doi: 10.1161/01.cir.0000072763.98069.b4.
- AMPONSAH-OFFEH, M. *et al.* Oxidative stress, antioxidants and hypertension. *Antioxidants*, v. 12, 2023. doi: 10.3390/antiox12020281.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Infarto agudo do miocárdio. Ministério da Saúde, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/i/infarto>. Acesso em: 07 fev. 2025.
- CHOOPANI, S. & NEMATBAKHS, M. Sex difference in MasR expression and functions in the renal system. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, v. 2022, 2022. doi: 10.1155/2022/1327839.
- ELGENDY, I.Y. *et al.* Medical therapy for heart failure caused by ischemic heart disease. *Circulation Research*, v. 124, p. 1520, 2019. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313568.
- FERRARIO, C.M. *et al.* The angiotensin-(1-12)/chymase axis as an alternate component of the tissue renin angiotensin system. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 529, p. 111119, 2021. doi: 10.1016/j.mce.2020.111119.
- FONTES, M.T. *et al.* Renin–angiotensin system overactivation in perivascular adipose tissue contributes to vascular dysfunction in heart failure. *Clinical Science*, v. 134, p. 3195, 2020. doi: 10.1042/CS20201099.
- HUSKOVÁ, Z. *et al.* Increased endogenous activity of the renin-angiotensin system reduces infarct size in the rats with early angiotensin II-dependent hypertension which survive the acute ischemia/reperfusion injury. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, p. 679060, 2021. doi:10.3389/fphar.2021.679060.
- HUSKOVÁ, Z. *et al.* Inappropriate activation of the renin-angiotensin system improves cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury in rats with late angiotensin II-dependent hypertension. *Frontiers in Physiology*, v. 14, 2023. doi: 10.3389/fphys.2023.1151308.
- IBARRA-LARA, L. *et al.* Clofibrate improves myocardial ischemia-induced damage through regulation of renin-angiotensin system and favours a pro-vasodilator profile in left ventricle. *Journal of Pharmacological Sciences*, v. 144, p. 218, 2020. doi: 10.1016/j.jphs.2020.09.005.
- IBARRA-RUBIO, M.E. & PEDRAZA-CHAVERRÍ, J. The current concept of the renin-angiotensin system. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*, v. 45, p. 165, 1993.
- KOUMALLOS, N. *et al.* Angiotensin regulation of vascular homeostasis: exploring the role of ROS and RAS blockers. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 12111, 2023. doi: 10.3390/ijms241512111.
- KEMP, T. *et al.* Angiotensin II and its receptors in the heart: implications for cardiac function in hypertension and ischemia. *Journal of Hypertension*, v. 34, p. 897, 2016. doi: 10.1097/HJH.0000000000000864.
- LI, X. *et al.* Effects of ischemic preconditioning on myocardial injury and function in a rat model of hypertension-induced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 70, p. 407, 2017. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.047.
- MASCOLO, A. *et al.* Angiotensin II and angiotensin 1-7: which is their role in atrial fibrillation? *Heart Failure Reviews*, v. 25, p. 367, 2020. doi: 10.1007/s10741-019-09837-7.
- MÉNDEZ-VALDÉS, G. *et al.* Cardioprotective mechanisms against reperfusion injury in acute myocardial infarction: targeting angiotensin II receptors. *Biomedicines*, v. 11, n. 1, 2022. doi: 10.3390/biomedicines11010017.
- MOLAEI, A. *et al.* Mas Ali receptor: a potential strategy in the management of ischemic cardiovascular diseases. *Cell Cycle*, v. 22, p. 1654, 2023. doi: 10.1080/15384101.2023.2228089.
- NASCIMENTO, D.M. *et al.* Hemodynamic changes and autonomic nervous system after acute myocardial infarction in rats submitted to left coronary artery ligation. *Clinical & Biomedical Research*, v. 38, p. 132, 2018. doi: 10.4322/2357-9730.79507.
- NICOLAU, J.C. *et al.* Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST – 2021. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 117, p. 181, 2021. doi: 10.36660/abc.20210180.
- OISHI, Y. *et al.* Cardioprotective role of AT2receptor in postinfarction left ventricular remodeling. *Hypertension*, v. 41, p. 814, 2003. doi: 10.1161/01.hyp.0000048340.53100.43.
- OISHI, Y. *et al.* AT2 receptor mediates the cardioprotective effects of AT1 receptor antagonist in post-myocardial infarction remodeling. *Life sciences*, v. 80, p. 82, 2006. doi:10.1016/j.lfs.2006.08.033.

- PEREIRA, J.M. *et al.* Angiotensin 1-7 and ACE2 as markers of heart failure severity and cardiac remodeling in patients with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 77, p. 1539, 2021. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.045.
- POZNYAK, A.V. *et al.* Renin-angiotensin system in pathogenesis of atherosclerosis and treatment of CVD. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 13, p. 6702, 2021. doi: 10.3390/ijms22136702.
- QI, Y. *et al.* Moderate cardiac-selective overexpression of angiotensin II type 2 receptor protects cardiac functions from ischaemic injury. *Experimental Physiology*, v. 97, p. 89, 2012. doi: 10.1113/expphysiol.2011.060673.
- SKORSKA, A. *et al.* The CD4+AT₂R+ T cell subpopulation improves post-infarction remodelling and restores cardiac function. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, v. 19, p. 1427, 2015. doi:10.1111/jcmm.12536.
- WANG, Y. *et al.* The novel AT₂ receptor agonist β -Pro7-AngIII exerts cardiac and renal anti-fibrotic and anti-inflammatory effects in high salt-fed mice. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, p. 14039, 2022. doi: 10.3390/ijms232214039.
- WEN, Z. *et al.* Dual-ligand supramolecular nanofibers inspired by the renin-angiotensin system for the targeting and synergistic therapy of myocardial infarction. *Theranostics*, v. 11, p. 3725, 2021. doi: 10.7150/thno.53644.
- YAMAMOTO, K. *et al.* Angiotensin AT₂ receptors reduce fibrosis and attenuate cardiac dysfunction in various animal models of heart failure and hypertension. *Journal of Hypertension*, v. 34, p. 1395, 2016. doi:10.1097/HJH.0000000000000935.
- ZHAO, K. *et al.* Alamandine alleviated heart failure and fibrosis in myocardial infarction mice. *Biology Direct*, v. 17, 2022. doi: 10.1186/s13062-022-00338-6.
- ZHAO, Y. *et al.* Angiotensin II-induced myocardial injury and cardiac arrhythmias in a hypertensive rat model. *Journal of Hypertension*, v. 37, p. 1695, 2019. doi: 10.1097/HJH.0000000000002084.