



Sistema renina-angiotensina ovariano

Ovarian renin-angiotensin system

L.C.S. Feitosa¹, G.E.N. Viana², A.M. Reis³, A.P.R. Costa^{2,4}

¹Doutorando em Ciência Animal, Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, Brasil.

²Departamento de Morfofisiologia Veterinária, Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, Brasil.

³Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

⁴Correspondência amilfox@uol.com.br

Resumo

O sistema renina-angiotensina (SRA) é classicamente associado ao controle da homeostase cardiovascular e ao equilíbrio hidroeletrólítico. Nos últimos anos, várias pesquisas têm relatado a presença dos principais constituintes deste sistema em vários órgãos, inclusive nos ovários. Desta forma, conforme descrito na literatura, há evidências da participação ativa do sistema renina-angiotensina nos principais processos reprodutivos, como foliculogênese, atresia folicular, ovulação e esteroidogênese ovariana. Este trabalho objetiva revisar os principais aspectos do sistema renina-angiotensina na função ovariana.

Palavras-chave: angiotensinas, atresia folicular, esteroidogênese ovariana, ovário.

Abstract

The renin-angiotensin system (RAS) is classically associated with of cardiovascular homeostasis and electrolytic balance. In the recent years, several studies have reported the presence of the main components of this system in several organs, including the ovaries. Thus, as described in the literature, there are evidences of active participation of the renin-angiotensin system in key reproductive processes such as folliculogenesis, follicular atresia, ovulation and ovarian steroidogenesis. This study aim to review the main aspects of the renin-angiotensin system on ovarian function.

Keywords: *angiotensins, follicular atresia, ovarian steroidogenesis, ovary.*

Introdução

Com o advento de novas biotecnologias aplicadas à reprodução animal, o estudo incisivo das funções ovarianas tem sido estimulado, principalmente no que diz respeito ao crescimento e à maturação do folículo ovariano. A função dos hormônios gonadotróficos e dos esteroides sexuais tem sido bastante estudada nos últimos anos. Entretanto, a literatura tem demonstrado que a forma de atuação destes componentes consiste, além dos mecanismos básicos classicamente relatados na literatura, em uma complexa interação entre vários fatores intra e extraovarianos, os quais estão envolvidos na regulação de processos reprodutivos, como desenvolvimento folicular (Martins et al., 2008; Findlay et al., 2009) e ovulação. Neste âmbito, pesquisas recentes têm demonstrado um importante papel do sistema renina-angiotensina (SRA) em tais eventos (Yoshimura et al., 1997; Costa, 2000; Costa et al., 2003).

Sendo assim, aspectos relacionados à presença de um sistema renina-angiotensina ativo no ovário, assim como suas implicações para algumas funções ovarianas, serão discutidos nesta revisão.

Sistema renina-angiotensina

O sistema renina-angiotensina (SRA) é considerado um dos mais importantes sistemas regulatórios para a homeostase cardiovascular e o equilíbrio hidroeletrólítico (Santos et al., 2000a, b). Este sistema tem influência sobre as mais variadas funções orgânicas, envolvendo múltiplos mediadores, receptores e variados mecanismos de sinalização intracelular (Ardaillou, 1999; Santos et al., 2000a, b; Kim e Iwao, 2001). Atualmente, os componentes do sistema renina-angiotensina melhor conhecidos são: renina, angiotensinogênio, angiotensina I (Ang I), enzima conversora de angiotensina (ECA) e angiotensina II (Ang II). O angiotensinogênio é uma proteína plasmática produzida no fígado e precursor da Ang I. A renina é uma enzima produzida nas células justaglomerulares, responsável por catalisar a reação de conversão proteolítica do angiotensinogênio e formar Ang I. A enzima conversora de angiotensina é uma enzima produzida principalmente no endotélio dos vasos pulmonares e tem a função de clivar os dois aminoácidos carboxiterminais da Ang I formando Ang II, o principal peptídeo do sistema renina-angiotensina. Esta última realiza suas funções por meio de dois receptores: AT1 e AT2. Com o avanço das pesquisas e das técnicas laboratoriais, outros peptídeos do sistema renina-

angiotensina, com funções ainda não bem esclarecidas, têm sido identificados, como: angiotensina III, angiotensina IV, angiotensina-(1-9), angiotensina-(1-7), angiotensina-(1-5), bem como outra enzima conversora de angiotensina, a enzima conversora de angiotensina 2 (Roks et al., 1999; Donoghue et al., 2000; Burrell et al., 2004; Fig. 1).

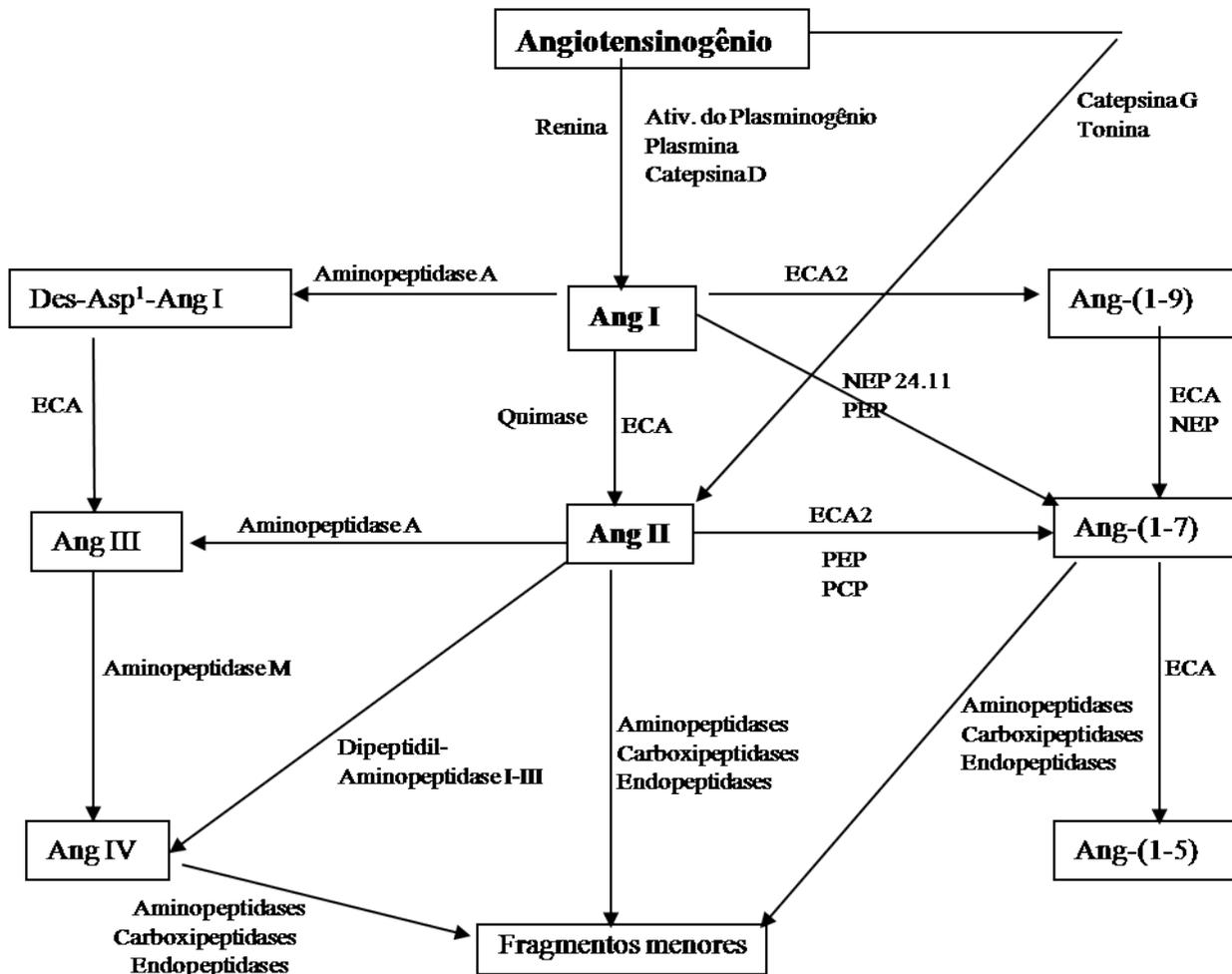


Figura 1. Esquema geral do sistema renina-angiotensina. Observar o eixo principal do sistema renina-angiotensina clássico (negrito) com angiotensinogênio sendo desdobrado em angiotensina I (Ang I) pela renina, e este, em seguida, sendo clivado em angiotensina II (Ang II) pela enzima conversora de angiotensina. Nos últimos anos, vários outros peptídeos foram descobertos, dando origem a vias paralelas. ECA – enzima conversora de angiotensina, NEP – endopeptidase neutra, PCP – prolilcarboxipeptidase, PEP – prolilendopeptidase (Fonte: Raposo-Costa e Reis, 2000).

Sistema renina-angiotensina ovariano (SRAo)

Além de um sistema renina-angiotensina sistêmico, recentes estudos têm relatado a presença dos componentes do sistema renina-angiotensina clássico em vários órgãos, como útero, testículo, cérebro, glândulas salivares e coração, denotando a existência de sistemas renina-angiotensina locais. Entre estes órgãos, estão os ovários (Yoshimura et al., 1996; Costa, 2000; Costa et al., 2003; Li et al., 2004; Obermüller et al., 2004). Desta forma, é possível que, nestes órgãos, os peptídeos integrantes deste sistema possam realizar funções relativamente diferentes das desempenhadas pelo sistema renina-angiotensina sistêmico. No caso específico do ovário, vários trabalhos relatam o envolvimento destes peptídeos em funções como foliculogênese, atresia folicular, ovulação e formação do corpo lúteo, podendo, assim, influenciar a eficiência das biotecnologias da reprodução.



Pró-renina e renina

A renina é um peptídeo que inicia sua atividade na puberdade e mostra ter uma correlação direta com os níveis plasmáticos de gonadotrofinas (Parmentier et al., 1983). A presença de pró-renina e renina em células da teca de folículos ovarianos de mulher cultivados *in vitro* (Paulson et al., 1989), assim como a expressão do gene da pró-renina em células tecais e luteais de macaco (Itskovitz et al., 1992), foi demonstrada. Glorioso et al. (1986) relataram a presença de pró-renina no fluido folicular de folículos pré-ovulatórios de mulheres, em concentração 12 vezes maior que no plasma.

Angiotensinogênio

Demonstrada a atuação deste sistema na fisiologia ovariana, RNAm para angiotensinogênio foi identificado em ovário de rata, e sua expressão parece ser estimulada por hormônios gonadotróficos (Ohkubo et al., 1986). Recente estudo demonstrou a presença de angiotensinogênio em células da granulosa luteinizadas de mulheres, sendo importante para servir de substrato para a formação de angiotensina II, a qual atua nos processos luteogênicos (Herr et al., 2010). Posteriormente, visando comprovar sua função, Tempfer et al. (2000), utilizando ratos knock-out para o gene do angiotensinogênio – gene *Agt* (deficiência de angiotensinogênio), relataram que a deficiência de angiotensinogênio está associada ao aumento de perda embrionária e mortalidade pós-natal, e ainda à redução do tamanho da ninhada.

Enzima conversora de angiotensina (ECA)

Assim como outros componentes do sistema renina-angiotensina, foi detectada a presença de enzima conversora de angiotensina em ovários de ratas, mais especificamente no epitélio germinativo ao redor do corpo lúteo, em células da granulosa, vasos sanguíneos, estroma ovariano (Speth et al., 1986), superfície dos oócitos e nas tubas uterinas (Brentjens et al., 1986), bem como a atividade da enzima conversora de angiotensina no fluido folicular de bovinos (Nielsen et al., 2002). Além disso, foi demonstrada a expressão de enzima conversora de angiotensina nas células da granulosa luteinizadas de mulheres (Herr et al., 2010). Pesquisas indicaram a presença de enzima conversora de angiotensina biologicamente ativa na superfície das células da granulosa e relataram ainda que 94-100% dos folículos em desenvolvimento e 89-96% dos folículos atrésicos continham altos níveis de enzima conversora de angiotensina, o que sugere um possível papel desta enzima nos estágios iniciais de desenvolvimento e atresia folicular (Daud et al., 1990). Recentemente, a presença de outra enzima conversora de angiotensina (ECA2) tem sido demonstrada em roedores e humanos, principalmente nos rins e coração (Donoghue et al., 2000; Burrell et al., 2004), ovário (Roks et al., 1999) e útero prenhe de rata (Gilbert et al., 2008; Neves et al., 2008). A expressão da enzima conversora de angiotensina II pode ser estimulada por agentes hipofisóides, como a gonadotrofina coriônica equina (Pereira et al., 2009).

Angiotensina II (ANGII)

A presença de Ang II no ovário foi demonstrada no ovário de rata (Pepperell et al., 2006, Ferreira et al., 2007), mais pronunciadamente nas células da granulosa (Pereira et al., 2009). Pesquisas têm relatado grande importância da Ang II nos processos de maturação do oócito e ovulação (Ferreira et al., 2007). Pellicer et al. (1988) relataram que o tratamento com um antagonista de Ang II (saralásina) de ratas impúberes provoca o bloqueio total da ovulação após sua indução com gonadotrofina coriônica equina (eCG) e gonadotrofina coriônica humana (hCG). Este efeito seria alcançado principalmente via receptores AT₂, visto que, em estudos *in vitro*, Yoshimura et al. (1996) relataram redução da ovulação induzida por Ang II após adicionar um antagonista seletivo para receptores AT₂ (PD123319). Os mesmos autores citam ainda que a Ang II estimulou significativamente a maturação meiótica do oócito na ausência de gonadotrofinas. Confirmando seu papel na maturação oocitária de bovinos, a Ang II é capaz de reverter tanto o efeito inibitório do fator inibidor de meiose presente no fluido folicular (Stefanello et al., 2006) quanto das células da teca (Giometti et al., 2005), independente da presença de gonadotrofinas.

Receptores para angiotensina II

Os receptores do sistema renina-angiotensina mais bem estudados são AT1 e AT2. O receptor AT1 é acoplado a uma proteína-G, ativa a fosfolipase-C, mobiliza cálcio intracelular e está mais relacionado à contração do músculo liso vascular, síntese de aldosterona e secreção de noradrenalina. O receptor AT1 tem dois subtipos, AT1A e AT1B, sendo o primeiro relacionado aos efeitos vasculares e o segundo aos efeitos adrenais. O acoplamento do receptor AT2 a uma proteína-G e o seu mecanismo de transdução ainda não foram elucidados. Porém, é possível que este receptor seja o principal responsável por intermediar as respostas ovarianas a Ang II (Dimmeler et al., 1997; Kotani et al., 1999; Mitsube et al., 2003). Diversos estudos têm procurado identificar



receptores do sistema renina-angiotensina em ovários.

A presença de receptores para Ang II em folículos ovarianos antrais de rata (SPETH et al., 1986; Pucell et al., 1987), bem como sua variação de acordo com o estágio de desenvolvimento folicular, foi demonstrada. Posteriormente, foi observado que tanto os receptores AT_{1A} quanto os AT₂ são expressos em ovários (Kakar et al., 1992; Pucell et al., 1991; Li et al, 2004). Schauser et al. (2001) demonstraram que ambos os receptores (AT₁ e AT₂) estão presentes nos folículos e corpo lúteo de vacas, indicando possível contribuição no desenvolvimento destes. Recentemente, a presença de receptores de Ang-II tipo AT1 foi demonstrada no ovário de hamsters (Griebner et al., 2009), assim como ambos os receptores estão presentes nos oócitos e nas células da granulosa de folículos primordiais, primários e secundários de fetos suínos (Pountain et al., 2010). Pesquisas relatam que o receptor AT₂ é expresso nas células da granulosa do folículo e pode ser o principal mediador das respostas ao sistema renina-angiotensina ovariano (Obermüller et al., 1998, 2004; Ferreira et al., 2007).

Angiotensina II e atresia folicular

Evidências do envolvimento da angiotensina II no processo de atresia folicular têm sido relatadas por diversos autores. A angiotensina II pode interferir de quatro formas no desenvolvimento folicular: (1) inibindo a ação do hormônio folículo estimulante (FSH) e/ou (2) ativando a cascata das caspases e causando a apoptose das células da granulosa (Dimmeler et al., 1997; Kotani et al. 1999) (3) influenciando negativamente a comunicação entre as células da granulosa no folículo (Obermüller et al., 2004) ou (4) reduzindo a aromatização de testosterona a estradiol na granulosa, sem alterar a produção de progesterona, e, assim, assumir um importante papel no processo de atresia folicular, visto que altera a relação andrógenos/estrógenos no fluido folicular (Féral et al., 1995).

A apoptose celular é o principal mecanismo responsável pela atresia folicular (Martins et al., 2008). De acordo com Kotani et al. (1999), há um aumento progressivo na expressão de receptores AT₂ simultaneamente à progressão da atresia folicular. Os mesmos autores relataram, ainda, que a estimulação dos receptores AT₂ inibiu as ações do FSH *in vitro*, levando a uma redução na produção de receptores para hormônio luteinizante (LH) e estradiol, além de inibir o sinal extracelular responsável pela ativação da cinases intracelulares das células da granulosa.

Conforme relatado na literatura, as caspases têm papel essencial no processo de apoptose (Johnson e Bridgham, 2002; Martins et al., 2008). Segundo Dimmeler et al. (1997), por meio da estimulação dos receptores AT₂, a Ang II é capaz de estimular a ativação da cascata das caspases, principalmente caspase-3, em células endoteliais de vasos do cordão umbilical de humanos incubadas *in vitro*. Associado a isto, Kotani et al. (1999) demonstraram a expressão de receptores para Ang II tipo AT2 nas células da granulosa de folículos atresicos. Tomado em conjunto, estes achados podem sugerir que, por estes mecanismos, a Ang II pode estimular a atresia folicular. Além disso, Peña et al. (2010) relataram que o equilíbrio correto na expressão de receptores para Ang II (AT1 e AT2) pode participar na regulação da proliferação e apoptose em folículos ovarianos de mulheres, e que alterações na expressão destes receptores podem causar um subdesenvolvimento folicular.

Angiotensina-(1-7) e receptor MAS

Outro componente do sistema renina-angiotensina que tem sido bastante estudado nos últimos anos é a angiotensina-(1-7) [Ang-(1-7)]. Este peptídeo foi primeiramente identificado em cérebro de ratos (Block et al., 1988) e posteriormente teve sua origem verificada como um fragmento biologicamente ativo da Ang-II (Santos et al., 1988). A Ang-(1-7) também pode ser formada diretamente da Ang-I por ação da prolil-endopeptidase (PEP) ou da endopeptidase neutra (NEP). A outra via é dependente da enzima conversora de angiotensina 2, a qual dá origem à angiotensina-(1-9) que será clivada pelas enzimas conversoras de angiotensina ou da endopeptidase neutra, formando Ang-(1-7). Além disso, a Ang-(1-7) pode ser formada a partir da Ang-II por clivagem pelas enzimas prolilcarboxipeptidase (PCP), da endopeptidase neutra ou da enzima conversora de angiotensina 2 (Burrell et al., 2004).

A Ang-(1-7) foi detectada em ovários de ratas em níveis mais elevados no pró-estro e no estro, bem como em ratas impúberes tratadas com ECG, principalmente nas células da teca (Pereira et al., 2009). Estes achados sugerem o envolvimento deste peptídeo em eventos pré e pós- ovulatórios (Costa et al., 2003). Reis et al. (2009) relataram a presença de Ang-(1-7) no ovário de coelhas por meio de imuno-histoquímica e encontraram imunorreatividade para este peptídeo nas células intersticiais e em oócitos. Estes autores observaram, ainda, imunorreatividade para Ang-(1-7) nas células da teca e granulosa de folículos pré-ovulatórios de coelhas pré-tratadas com eCG e em corpos lúteos de coelhas cobertas. Além disso, Ang-(1-7) foi detectada em folículos ovarianos – primordiais, primários, secundários e antrais – estroma e corpo lúteo de mulheres (Reis et al., 2011).

Evidências da existência de um receptor específico para Ang-(1-7) foram levantadas principalmente após a síntese de um antagonista específico para ele, o A-779 ou D-Ala⁷-Ang-(1-7; Santos et al., 1994). Indícios da presença deste receptor foram demonstrados, visto que a adição de Ang-(1-7) ao meio de perfusão de ovários



de ratas *in vitro* estimulou a produção de estradiol (Costa et al., 2003). Foi inicialmente demonstrado, em rins de camundongos, um receptor funcional para Ang-(1-7), o receptor MAS (Santos et al., 2003). Este receptor foi também encontrado em ovário de ratas durante todo o ciclo estral (Reis et al., 2009). Imunorreatividade para o receptor MAS foi identificada nas células intersticiais e em oócitos de coelhas, e em células da teca, da granulosa e no corpo lúteo de coelhas pré-tratadas com eCG (Reis et al., 2009). A presença do receptor MAS foi também demonstrada no ovário de mulheres, mais especificamente nos folículos ovarianos de várias categorias (primordiais, primários, secundários e antrais) assim como no estroma ovariano e no corpo lúteo (Reis et al., 2011). Recentemente, evidências de um novo receptor específico para Ang-(1-7) foram relatadas em ratas (Silva et al., 2007).

A enzima conversora de angiotensina pode participar no metabolismo da Ang-(1-7), visto que sua inibição pode reduzir a degradação da Ang-(1-7), inibindo sua conversão em Ang-(1-5) e aumentando sua biodisponibilidade (Chappell et al., 1998). Além disso, pode ainda aumentar a disponibilidade de Ang I, proporcionando maior produção de Ang-(1-7) pela via da prolil-endopeptidase. O tratamento com eCG em ratas impúberes aumentou a expressão de RNAm para receptor MAS e enzima conversora de angiotensina 2, e proporcionou forte imunorreatividade para Ang-(1-7) nas células da teca e intersticiais. Estes resultados apoiam a hipótese de que o sistema renina-angiotensina ovariano (ECA2/Ang-(1-7)/receptor MAS) é expressado por completo nos ovários de ratas e regulado pelos hormônios gonadotrópicos (Pereira et al., 2009).

De acordo com Bollwein et al. (2004), o uso do inibidor da enzima conversora de angiotensina, captopril, aumentou o fluxo sanguíneo tanto para o útero como para o ovário em éguas, o que pode acarretar um maior fluxo de nutrientes, fatores de crescimento endócrinos e hormônios. Apenas com o bloqueio dos receptores AT₂ é possível aumentar o fluxo sanguíneo para o ovário de ratas (Mitsube et al., 2003). A Ang-(1-7) pode atuar como um regulador do fluxo sanguíneo para os órgãos reprodutivos em animais gestantes, visto que foi relatado o aumento da expressão da enzima conversora de angiotensina 2 e dos níveis plasmáticos e urinários de Ang-(1-7). Isto acarreta a neutralização dos feitos da Ang II pela enzima conversora de angiotensina 2, aumentando a taxa de conversão para Ang-(1-7; Brosnihan et al., 2004).

Segundo Tom et al. (2001), a Ang-(1-7) pode potencializar o efeito das bradicininas, provavelmente diminuindo a sua hidrólise e estimulando sua liberação via receptores AT₂, e, desta forma, atuar como um inibidor da enzima conversora de angiotensina. O efeito potencializador foi maior quando ambos os domínios terminais da enzima conversora de angiotensina (C- e N-) foram inibidos. Já o efeito inibitório foi limitado ao domínio C-terminal da enzima conversora de angiotensina. Além disso, a Ang-(1-7) pode agir como agonista do receptor AT₁, e, desse modo, reduzir as respostas celulares a Ang II (Clark et al., 2001).

Sistema renina-angiotensina e esteroidogênese ovariana

Parece haver uma interação positiva entre Ang-(1-7) e estrógeno, e negativa entre estes dois e Ang II e enzima conversora de angiotensina. Brosnihan et al. (1997) relataram que o estrógeno protegeu camundongos geneticamente hipertensos [(mRen-2)²⁷] através da alteração do balanço vasoconstrictor-vasodilatador do sistema renina-angiotensina, mais especificamente ampliando o efeito vasodilatador da Ang-(1-7) e reduzindo os efeitos vasoconstrictores da Ang II. Além disso, estudos relatam o aumento da atividade da enzima conversora de angiotensina 2 e, conseqüentemente, de Ang-(1-7) induzidos pelo estrógeno, como fator protetor contra a hipertensão (JI et al., 2008). Em camundongos, o estrógeno pode diminuir a expressão gênica do receptor AT₁ (principal mediador da respostas hipertensivas da Ang II) tanto *in vitro* quanto *in vivo* (Nickenig et al., 1998).

Dean et al. (2005) relataram que a reposição estrogênica reduziu a atividade da enzima conversora de angiotensina e dos receptores de Ang II tipo AT₁ em vários tecidos de ratas, o que denota um papel regulatório do estrógeno na concentração local de angiotensina e/ou bradicinina. Em camundongas ovariectomizadas, geneticamente hipertensas, a reposição estrogênica por três semanas reduziu a atividade plasmática e tecidual da enzima conversora de angiotensina, os níveis circulantes da Ang II e aumentou os níveis circulantes de Ang-(1-7; Brosnihan et al., 1999).

Segundo Morris et al. (1995b), os níveis de Ang II periféricos aumentam quando se utilizam gonadotrofinas para estimular a reprodução dos animais, e a inibição da enzima conversora de angiotensina é capaz de bloquear este aumento. Estes autores relataram ainda que a inibição da enzima conversora de angiotensina provocou um significativo efeito estimulatório na produção de estradiol ovariano, denotando que a Ang II pode normalmente inibir a produção de estradiol ovariano.

Outro estudo afirma que o estrógeno pode diminuir a expressão do RNAm para a formação de enzima conversora de angiotensina, assim como sua atividade e, conseqüentemente, reduzir a formação de Ang II, redução esta que diminui o metabolismo das bradicininas e aumenta a formação de Ang-(1-7; Gallagher et al., 1999). Verificou-se aumento da produção de estradiol e progesterona em ovários de coelhas perfundidos com Ang-(1-7), assim como aumento da taxa de ovulação em ovários de coelhas perfundidos *in vitro* (Viana, 2005).

Utilizando células da teca e granulosa de folículos ovarianos de coelhas, pré-tratados com gonadotrofina coriônica equina (eCG), Féral et al. (1995) relataram que a Ang II agiu de modo separado nas camadas foliculares. Neste estudo, a Ang II reduziu a produção de estradiol pelas células da teca, ao mesmo



tempo em que aumentou a produção de substratos androgênicos por ela. Entretanto, a Ang II reduziu a aromatização de androstenediona a estradiol nas células da granulosa, sem alterar a produção de progesterona.

Segundo Pepperell et al. (2006), a esteroidogênese ovariana pode ser modulada por peptídeos do sistema renina-angiotensina por meio, principalmente, de ações intermediadas pelos receptores AT₁. Utilizando Losartan e PD-123319 (inibidores seletivos dos receptores AT₁ e AT₂, respectivamente), o primeiro inibiu a produção de progesterona em células luteais permeáveis, porém o segundo não provocou nenhum efeito tanto em células luteais intactas como em permeáveis. Entretanto, outro estudo (Morris et al., 1995a) relata que, em mulheres doadoras de oócitos que foram tratadas ou não com captopril previamente e receberam hCG após a coleta, houve uma redução na formação de Ang II nas mulheres que receberam captopril. Além disso, o pico de progesterona foi significativamente menor nas tratadas, enquanto o de estrógeno foi significativamente maior nas não tratadas.

Confirmando esta interação, estudos com células da granulosa humanas incubadas na presença de Ang II por dois ou quatro dias com e sem a presença de hCG, nas células cultivadas por dois dias, a Ang II reduziu a secreção de progesterona em 36% e inibiu a atividade da 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase (3 β -HSD) em 87%. Porém, em células incubadas por quatro dias, a produção de progesterona foi aumentada em 38% pela Ang II, e não foram observadas variações na expressão da β -HSD. O tratamento com inibidor seletivo para o receptor AT₂ (PD-123177) bloqueou completamente os efeitos da Ang II e reduziu a produção de progesterona estimulada pelo hCG. Isto denota um possível efeito regulatório da Ang II na produção de progesterona *in vitro*, modulando a atividade da 3 β -HSD. Estas ações podem ser mediadas possivelmente pelos receptores AT₂ (Johnson et al., 1997).

Considerações finais

Considerando-se os dados expostos acima, a presença de um sistema renina-angiotensina ovariano ativo e independente em várias espécies, assim como o envolvimento deste nos processos reprodutivos, torna-se inegável. Resultados preliminares do laboratório ainda não publicados demonstram que a manipulação correta deste sistema pode melhorar os índices de algumas biotécnicas, como transferência de embriões e, desta forma, os índices reprodutivos.

Portanto, o sistema renina-angiotensina ovariano se firma cada vez mais, além de um sistema classicamente envolvido na regulação da pressão arterial e do equilíbrio hidroeletrólítico, como um sistema com importante papel na regulação dos processos reprodutivos, como foliculogênese, ovulação, formação do corpo lúteo e esteroidogênese ovariana.

Referências bibliográficas

- Ardailou R. Angiotensin II receptors. *J Am Soc Nephrol*, v.10, p.30-39, 1999.
- Block CH, Santos RA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Immunocytochemical localization of angiotensin-(1-7) in the rat forebrain. *Peptides*, v.9, p.1395-401, 1988.
- Bollwein H, Weber F, Steffen S, Stolla R. The effect of acetylsalicylic acid and captopril on uterine and ovarian blood flow during the estrous cycle in mares. *Theriogenology*, v.61, p.301-309, 2004.
- Brentjens JR, Matsuo S, Andres GA, Caldwell PR, Zamboni L. Gametes contain angiotensin converting enzyme (kininase II). *Experimentia*, v.42, p.399-402, 1986.
- Brosnihan KB, Li P, Ganten D, Ferrario CM. Estrogen protects transgenic hypertensive rats by shifting the vasoconstrictor-vasodilatador balance of RAS. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v.273, p.1908-1915, 1997.
- Brosnihan KB, Neves LAA, Anton L, Joyner J, Valdes G, Merrill DC. Enhanced expression of Ang-(1-7) during pregnancy. *Braz J Med Biol Res*, v.37, p.1255-1262, 2004.
- Brosnihan KB, Senanayake PS, Li P, Ferrario CM. Bi-directional actions of estrogen on the renin-angiotensin system. *Braz J Med Biol Res*, v.32, p.373-381, 1999.
- Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab*, v.15, p.166-169, 2004.
- Chappell MC, Pirro NT, Sykes A, Ferrario CM. Metabolism of Angiotensin-(1-7) by Angiotensin-Converting Enzyme. *J Am Heart Assoc*, v.31, p.362-367, 1998.
- Clark MA, Diz DI, Tallant EA. Angiotensin-(1-7) downregulates the angiotensin II type 1 receptor in vascular smooth cells. *Hypertension*, v.37, p.1141-1146, 2001.
- Costa AP, Fagundes-Moura CR, Pereira VM, Silva LF, Vieira MA, Santos RA, Reis AM. Angiotensin-(1-7): a novel peptide in the ovary. *Endocrinology*, v.144, p.1942-1948, 2003.
- Costa APR. *Angiotensinas em ovário de rata: variação cíclica e efeitos sobre a esteroidogênese*. 2000. 75f. Tese (Doutorado) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2000.
- Daud AI, Bumpus FM, Husain A. Characterization of angiotensin I-converting enzyme (ACE)-containing



- follicles in the rat ovary during the estrous cycle and effects of ACE inhibitor on ovulation. *Endocrinology*, v.126, p.2927-2935, 1990.
- Dean SA, Tan J, O'Brien ER, Leenen FHH.** 17β -estradiol downregulates tissue angiotensin-converting enzyme and ANG II type 1 receptor in female rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v.288, p.R759-R766, 2005.
- Dimmeler S, Rippmann V, Weiland U, Haendeler J, Zeiher AM.** Angiotensin II induces apoptosis of human endothelial cells. *Cir Res*, v.81, p.970-976, 1997.
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, Breitbart RE, Acton S.** A novel angiotensin converting enzyme related carboxy peptidase (ACE 2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Cir Res*, v.87, p.E1-E2, 2000.
- Féral C, Le Gall S, Leymarie P.** Angiotensin II modulates steroidogenesis in granulosa and theca in the rabbit ovary: a possible involvement in atresia. *Eur J Endocrinol*, v.133, p.747-753, 1995.
- Ferreira R, Oliveira JF, Fernandes R, Moraes JF, Gonçalves PB.** The role of angiotensin II in the early stages of bovine ovulation. *Reproduction*, v.134, p.713-719, 2007.
- Findlay JK, Kerr JB, Britt K, Liew SH, Simpsons ER, Rosairo D, Drummond A.** Ovarian physiology: follicle development, oocyte and hormones relationships. *Anim Reprod*, v.6, p.16-19, 2009.
- Gallagher PE, Li P, Lenhart JR, Chappell MC, Brosnihan KB.** Estrogen regulation of Angiotensin-converting enzyme mRNA. *Hipertension*, v.33, p.323-328, 1999.
- Gilbert JS, Lamarca BB, Granger JP.** ACE2 and ANG-(1-7) in the gravid uterus: the new players on the block. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v.294, p.915-916, 2008.
- Giometti IC, Bertagnollia C, Ornes RC, Costa LFS, Carambula SF, Reis AM, Oliveira JFC, Emanuelli, IP, Gonçalves PBD.** Angiotensin II reverses the inhibitory action produced by theca cells on bovine oocyte nuclear maturation. *Theriogenology*, v.63, p.1014-1025, 2005.
- Glorioso N, Atlas SA, Laragh JH, Jewelewicz R, Sealey JE.** Prorenin in high concentrations in human ovarian follicular fluid. *Science*, v.233, p.1422-1424, 1986.
- Griebner M, Bröker P, Lehmann A, Ehrentreich-Förster E, Bier FF.** Detection of angiotensin II type 1 receptor ligands by a cell-based assay. *Anal Bioanal Chem*, v.395, p.1937-1940, 2009.
- Herr D, Duncan WC, Hack G, Konrad R, Kreienberg R, Wulv C.** Regulated expression of rennin-angiotensin system in human granulosa lutein cells: Angiotensin II increases VEGF expression but its synthesis is reduced by hCG. *Arch Gynecol Obstet*, v.281, p.409-416, 2010.
- Itskovitz J, Bruneval P, Soubrier F, Thaler I, Corvol P, Sealey JE.** Localization of renin gene expression to monkey ovarian theca cells by in situ hybridization. *J Clin Endocrinol Metab*, v.75, p.1374-80, 1992.
- Ji H, Menini S, Zheng W, Pesce C, Wu X, Sandberg K.** Role of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7) in 17β -oestradiol regulation of renal pathology in renal wrap hypertension in rats. *Exp Physiol*, v.93, p.648-657, 2008.
- Johnson AL, Bridgham JT.** Caspase-mediated apoptosis in the vertebrate ovary. *Reproduction*, v.124, p.19-27, 2002.
- Johnson MC, Vega M, Vantman D, Troncoso JL, Devoto L.** Regulatory role of angiotensin II on progesterone production by cultured human granulosa cells. Expression of angiotensin II type-2 receptor. *Mol Hum Reprod*, v.3, p.663-668, 1997.
- Kakar SS, Sellers JC, Devor DC, Musgrove LC, Neil JD.** Angiotensin II type-1 receptor subtypes cDNAs: differential tissue expression and hormonal regulation. *Biochem Biophys Res Commun*, v.185, p.1090-1096, 1992.
- Kim S, Iwao H.** Molecular and cellular mechanisms of Angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev*, v.52, p.11-34, 2001.
- Kotani E, Sugimoto M, Kamata H, Fujii N, Saitoh M, Kubo T, Song K, Miyazaki M, Murakami K, Miyazaki H.** Biological roles of angiotensin II via its type 2 receptor during rat follicle atresia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v.276, p.25-33, 1999.
- Li YH, Jiao LH, Liu RH, Chen XL, Wang H, Wang WH.** Localization of angiotensin II in pig ovary and its effects on oocyte maturation in vitro. *Theriogenology*, v.61, p. 447-459, 2004.
- Martins FS, Silva JRV, Rodrigues APR, Figueiredo JR.** Fatores reguladores da foliculogênese em mamíferos. *Rev Bras Reprod Anim*, v.32, p.36-49, 2008.
- Mitsube K, Mikuni M, Matousek M, Zackrisson U, Brannstrom M.** Role of the angiotensin II system in regulation of ovulation and blood flow in the rat ovary. *Reproduction*, v.125, p.425-435, 2003.
- Morris RS, Paulson RJ, Lindehein SR, Legro RS, Lobo RA, Sauer MV.** Angiotensin-converting enzyme inhibition reverses luteal phase steroid production in oocyte donors. *Fertil Steril*, v.63, p.854-858, 1995a.
- Morris RS, Wong IL, Paulson RJ.** Angiotensin converting enzyme inhibition of the gonadotropin-stimulated rabbit: Effect on estradiol production. *J Assist Reprod Genet*, v.12, p.326-329, 1995b.
- Neves LAA, Stovall K, Joyner J, Valdés G, Gallagher PE, Ferrario CM, Merrill DC, Brosnihan KB.** ACE2 and ANG-(1-7) in the rat uterus during early and late gestation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v.294, p.R151-R161, 2008.
- Nickenig G, Bäumer AT, Grohè C, Kahlert S, Strehlow K, Rosenkranz S, Stäblein A, Beckers F, Smits**



- JFM, Daemen MJAP, Vetter H, Böhm M.** Estrogen modulates AT1 receptor gene expression In vitro and In vivo. *Circulation*, v.97, p.2197-2201, 1998.
- Nielsen AH, Schauser KH, Svenstrup B, Poulsen K.** Angiotensin Converting Enzyme in bovine ovarian follicular fluid and its relationship with oestradiol and progesterone. *Reprod Domest Anim*, v.37, p.81-85, 2002.
- Obermüller N, Gentili M, Gauer S, Gretz N, Weigel M, Geiger H, Gassler N.** Immunohistochemical and mRNA Localization of the Angiotensin II Receptor Subtype 2 (AT2) in Follicular Granulosa Cells of the Rat Ovary. *J Histochem Cytochem*, v.52, p.545-548, 2004.
- Obermüller N, Schlamp D, Hoffmann S, Gentili M, Inagami T, Gretz N, Weigel M.** Localization of mRNA for angiotensin II receptor subtype 2 (AT2) in follicular granulosa cells of the rat ovary by nonradiative in situ hybridization. *J Histochem Cytochem*, v.46, p.865-870, 1998.
- Ohkubo H, Nakayama K, Tanaka T, Nakanishi S.** Tissue distribution of rat angiotensinogen mRNA and structural analysis of its heterogeneity. *J Biol Chem*, v.261, p.319-323, 1986.
- Paulson RJ, Do YS, Hsueh W A, Eggena P, Lobo RA.** Ovarian renin production in vitro and in vivo: characterization and clinical correlation. *Fertil Steril*, v.51, p.634-638, 1989.
- Parmentier M, Inagami T, Pochet R, Desclin JC.** Pituitary-dependent renin-like immunoreactivity in the rat testis. *Endocrinology*, v.112, p.1318-23, 1983.
- Pellicer A, Palumbo A, DeCherney AH, Naftolin F.** Blockage of ovulation by an angiotensin antagonist. *Science*, v.240, p.1660-1661, 1988.
- Peña O, Palumbo A, González-Fernández R, Hernández J, Naftolin F, Ávila J.** Expression of angiotensin II type 1 (AT1) and angiotensin II type 2 (AT2) receptors in the human granulosa-lutein (GL) cells: correlation with infertility diagnoses. *Fertil Steril*, v.93, p.1601-1608, 2010.
- Pepperell JR, Nemeth G, Yamada Y, Naftolin F, Merino M.** Localized accumulation of angiotensin II and production of angiotensin-(1-7) in rat luteal cells and effects on steroidogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v.291, p.E221-E233, 2006.
- Pereira VM, Reis FM, Honorato-Sampaio K, Santos SH, Santos RA, Reis AM.** Renin-angiotensin system (RAS) components are overexpressed after PMSG treatment in the rat ovary. *Anim Reprod*, v.6, p.205, 2009. Abstract.
- Pereira VM, Santos RAS, Cassall GD, Honorato-Sampaio K, Reis AM.** Gonadotropin stimulation increases the expression of Ang-(1-7) and Mas receptor in the rat ovary. *Reprod Sci*, v.16, p.1165-1174, 2009.
- Pountain SJ, Pipkin FB, Hunter MG.** The ontogeny of components of the rennin-angiotensin system in the porcine fetal ovary. *Anim Reprod Sci*. v.117, p.119-126, 2010.
- Pucell AG, Bumpus FM, Husain A.** Rat ovarian angiotensin receptors. *J Biol Chem*, v.262, p.7076-7080, 1987.
- Pucell AG, Hodges JC, Sem I, Bumpus FM, Husain A.** Biochemical properties of the ovarian granulosa cell tipo 2-angiotensin II receptor. *Endocrinology*, v.128, p.1947-1959, 1991.
- Raposo-Costa AP, Reis AM.** O sistema renina-angiotensina em ovário. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v.44, p.306-313, 2000.
- Reis AM, Viana GEN, Pereira VM, Santos RAS.** Angiotensin-(1-7) in the rabbit ovary: A novel local regulator of ovulation. *Biol Reprod*, v.81, p.566, 2009. Abstract.
- Reis FM, Boissou DR, Pereira VM, Camargos AF, Reis AM, Santos RAS.** Angiotensin-(1-7), its receptor MAS, and the angiotensin-converting enzyme tipe 2 are expressed in the human ovary. *Fertil Steril*, v.95, p.176-181, 2011.
- Roks AJ, Van Geel PP, Pinto YM, Buikema H, Henning RH, De Zeeuw D, Van Gilst W. H.** Angiotensin-(1-7) is a modulator of the human renin-angiotensin system. *Hypertension*, v.34, p.296-301, 1999.
- Santos RA, Brosnihan KB, Chappell MC, Pesquero J, Chernicky CL, Greene LJ, Ferrario CM.** Converting enzyme activity and angiotensin metabolim in the dog brainstem. *Hypertension*, v.11, p.153-157, 1988.
- Santos RA, Campagnole-Santos MJ, Baracho NCV, Pontes MAP, Silva LCS, Neves LAA, Oliveira DR, Caligiorne SM, Rodrigues ARV, Gropen Jr C, Carvalho WS, Silva ACS, Khosla MC.** Characterization of a new angiotensin antagonist selective for angiotensin-(1-7) are mediated by specific angiotensin receptors. *Brain Res Bull*, v.35, p.293-298, 1994.
- Santos RA, Simoes AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, De Buhr I, Heringer-Walther SV, Lopes MT, Bader M, Mendes EP, Lemos VS, Campagnole-Santos MJ, Schultheiss HP, Speth R, Walther T.** Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci*, v.100, p.8258-8263, 2003.
- Santos RAS, Campagnole-Santos MJ, Andrade SP.** Angiotensin-(1-7): an update. *Regul Pept*, v.91, p.45-62. 2000a.
- Santos RAS, Fagundes-Moura CR, Silva ACS.** Efeitos Cardiovasculares e renais do sistema renina-angiotensina. *Rev Bras Hipertens*, v.7, n.3, p.227-236, 2000b.
- Schauser KH, Nielsen AH, Winther H, Dantzer V, Poulsen K.** Localization of the renin-angiotensin system in the bovine ovary: cyclic variation of the angiotensin II receptor expression. *Biol Reprod*, v.65, p.1672-1680, 2001.



Silva DMR, Vianna HR, Cortes SF, Campagnole-Santos MJ, Santos RAS, Lemos VS. Evidence for a new angiotensin-(1-7) receptor subtype in the aorta of Sprague-Dawley rats. *Petides*. v.28, p.702-707, 2007.

Speth RC, Bumpus FM, Husain. Identification of angiotensin II receptors in the rat ovary. *Eur J Pharmacol*, v.130, p.351-352, 1986.

Stefanello JR, Barreta MR, Porciuncula PM, Arruda JN, Oliveira JF, Oliveira MA, Gonçalves PB. Effect of angiotensin II with follicle cells and insulin-like growth factor-I or insulin on bovine oocyte maturation and embryo development. *Theriogenology*. v.66, p.2068-2076, 2006.

Tempfer CB, Moreno RM, Gregg AR. Genetic control of fertility and embryonic waste in the mouse: a role for angiotensinogen. *Biol Reprod*, v.62, p.457-462, 2000.

Tom B, De Vries R, Saxena PR, Jan Danser AH. Bradykinin potentiation by angiotensin-(1-7) and ACE inhibitors with ACE C- and N- domain blockade. *Hypertension*, v.38, p.95-99, 2001.

Viana GEN. *Angiotensina-(1-7) em ovários de coelha: efeitos sobre a esteroidogênese e ovulação*. 2005. Tese (Doutorado em Fisiologia) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2005.

Yoshimura Y, Karube M, Aoki H, Oda T, Koyama N, Nagai A, Akimoto Y, Hirano H, Nakamura Y. Angiotensin II induces ovulation and oocyte maturation in rabbit ovaries via the AT₂ receptor subtype. *Endocrinology*, v.137, p.1204-1211, 1996.
