

**O SISTEMA DAS CININAS E A RESPOSTA INFLAMATÓRIA****THE KININ SYSTEM IN THE INFLAMMATORY RESPONSE****Pedro Osaki da Fonseca<sup>1</sup>, Renata Dellalibera-Joviliano<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Universidade de Ribeirão Preto<sup>2</sup>Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG)

e-mail: redellajov@gmail.com

**RESUMO**

**Introdução:** O sistema calicreína-cininogênio-cinina (SC) envolve um conjunto de proteínas e enzimas séricas que desempenha ações importantes na inflamação, coagulação, na algesia, no controle da pressão arterial, no processo de geração, manutenção do estado inflamatório e captação de glicose. **Objetivo:** Contextualizar o SC e a resposta inflamatória. **Métodos:** Realizou-se a pesquisa de artigos científicos nas plataformas PUBMED e SCIELO com os seguintes descritores: bradicinina, inflamação e sistema calicreína-cininas. **Resultado:** As cininas apresentam funções importantes relacionadas ao aumento da permeabilidade vascular, indução de inflamação, quimiotaxia de neutrófilos, vasodilatação, extravasamento de plasma, dor, hiperalgesia, ativação do sistema complemento além de contribuir para a manutenção da homeostase vascular. Ainda, o SC envolve ativação e liberação de óxido nítrico e diferentes citocinas, a incluir TNF-alfa, IL-1 beta. Diversos processos patológicos têm sido relacionados com a resposta induzida pelo SC. **Conclusão:** Considerando os mediadores envolvidos na inflamação, as cininas participam ativamente em diversos mecanismos da resposta inflamatória. **Palavras-Chave:** Inflamação; bradicinina; óxido nítrico; sistema calicreína-cininogênio-cinina.

**ABSTRACT**

**Introduction:** The kallikrein-kininogen-kinin (SC) system involves a set of proteins and serum enzymes that plays an important role in inflammation, coagulation, algae, blood pressure control, in the generation process, maintenance of the inflammatory state and uptake of glucose. **Objective:** Contextualizing SC and inflammatory response. **Methods:** Research on scientific articles was carried out on the PUBMED and SCIELO platforms with the following descriptors: bradykinin, inflammation and kallikrein-kinin system. **Result:** Kinins have important functions

related to increased vascular permeability, inflammation induction, neutrophil chemotaxis, vasodilation, plasma leakage, pain, hyperalgesia, activation of the complement system, in addition to contributing to the maintenance of vascular homeostasis. In addition, SC involves activation and release of nitric oxide and different cytokines, including TNF-alpha, IL-1 beta. Several pathological processes have been related to the response induced by SC. **Conclusion:** Considering the mediators involved in inflammation, kinins actively participate in several mechanisms of the inflammatory response.

**Key words:** Inflammation; bradykinin; nitric oxide; kallikrein-kininogen-kinin system.

## 1. INTRODUÇÃO

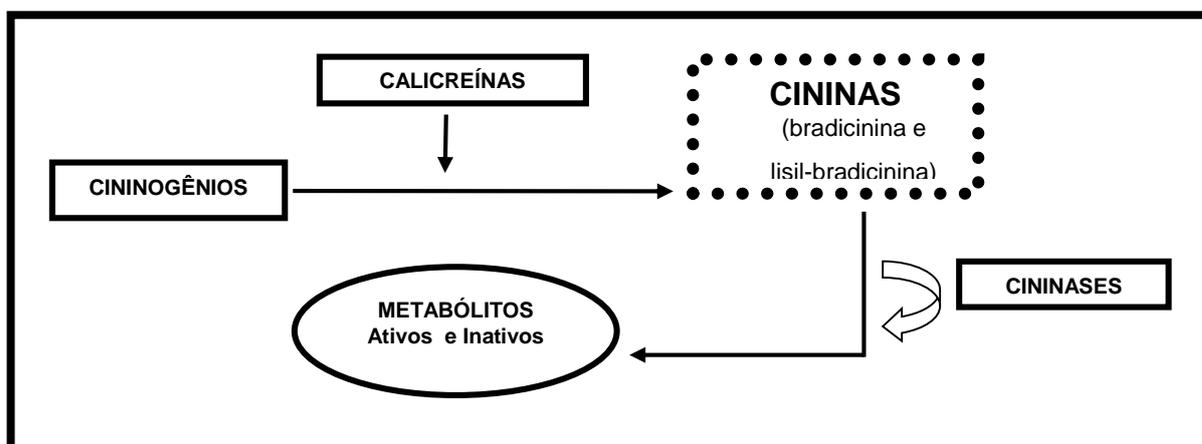
O sistema cininogênio-caliceína-cinina-cininase (SC) é composto por quatro grupos de substâncias: as caliceínas, os cininogênios, as cininas e as cininases.

A primeira referência a uma substância semelhante à caliceína glandular foi relatada em 1909, por Abelous & Bardier. Esses autores mostraram que a administração endovenosa, em cães, de uma fração da urina humana, solúvel em álcool, causava hipotensão. A substância responsável por esse efeito foi isolada em 1928, por Frey & Kraut (Frey & Kraut apud Bhoola, Figueroa & Worthy, 1992). Posteriormente, em 1937 e 1948, foi demonstrado a sua presença no sangue, pâncreas e glândulas salivares, acreditando-se que o fator hipotensor da urina originava-se do pâncreas, sendo por isso chamado de “*kallikrein*” (do grego, “*kallikreas*”, que significa pâncreas) (Werle et al apud Bhoola, Figueroa & Worthy, 1992).

Em 1937, foi observado que a incubação de plasma humano com caliceína promovia a liberação de uma substância a partir de um precursor inativo, que contraía o músculo liso de cobaio (Werle *et al.* apud Bhoola, Figueroa & Worthy, 1992). Essa nova molécula, biologicamente ativa, era dialisável, contraía o íleo isolado de cobaia e apresentava acentuada ação hipotensora (Werle & Grunz apud Bhoola, Figueroa & Worthy, 1992). Em 1948, Werle & Berek denominaram essa substância de calidina, e ao seu precursor de calidinogênio (Werle & Berek apud Bhoola, Figueroa & Worthy, 1992).

Rocha e Silva et al. (1949), demonstraram que a incubação de uma fração globulínica do plasma de cães com o extrato do veneno de *Bothrops jararaca* ou de tripsina originava uma substância que produzia uma contração lenta no íleo isolado de cobaio. A essa substância deram o nome de bradicinina (*kinin* significando movimento e *bradi*, lento - BK). Posteriormente, Schachter & Thain (1954) denominaram genericamente a bradicinina, a calidina e outras substâncias afins, de cininas.

O SC é bastante complexo e interage com outros sistemas relacionados com o processo inflamatório, com a coagulação sanguínea e com os sistemas do complemento, da renina-angiotensina e da fibrinólise. Embora as funções atribuídas ao SC tenham sido originariamente descritas em relação à formação de peptídeos bioativos, outras funções têm sido atribuídas a seus componentes, como por exemplo, a inibição de cisteína-proteases, participação na coagulação sanguínea, regulação da pressão arterial, etc (Bhoola et al., 1992). Com relação ao processo de formação de peptídeos bioativos, podemos dizer de forma simplificada que, nos fluidos biológicos ocorre ativação da pré-caliceína, transformando-a em caliceína, essa por sua vez atua sobre o cininogênio, liberando as cininas. As cininas produzem seus efeitos biológicos interagindo com os seus receptores, sendo rapidamente metabolizadas pelas cininases (DELLALIBERA-JOVILIANO et al., 2010). A Figura 1 ilustra, esquematicamente, as principais etapas envolvidas na formação e degradação das cininas (BK e lisil-bradicinina-Lys-BK)



**FIGURA 1.** Etapas envolvidas na formação e degradação de cininas

## 2. OBJETIVO

Considerando que o SC está envolvido em diversos processos fisiológicos e possui grande importância no processo inflamatório, objetivou-se realizar uma contextualização dos diferentes componentes das cininas (proteínas e enzimas) e a participação na resposta aos mecanismos inflamatórios.

### 3. METODOS

Neste estudo, realizamos uma revisão bibliográfica utilizando como base livros e artigos científicos das plataformas PubMed, Scielo e Capes, incluindo importantes referências históricas. Aplicou-se como critério de inclusão artigos que envolvessem a associação de mecanismos inflamatórios, componentes do SC (calicreína, cininogênio, cininase), óxido nítrico, cinina. Foram excluídos artigos que apresentaram tratamento farmacológico junto aos mecanismos das cininas.

O início do trabalho foi marcado pela elaboração do projeto e discussão teórica sobre os objetivos que foram traçados durante a iniciação científica, além da relevância e implicabilidade social do trabalho. Na sequência, realizou-se o levantamento de 82 artigos científicos, sendo 53 incluídos nas plataformas citadas acima, versões em inglês e português. Priorizou-se selecionar àqueles que possuíam relação estreita entre mecanismos inflamatórios e os demais unitermos.

Visando uma maior apuração das fontes de informações, fez-se necessário dividir sistematicamente os artigos científicos seguindo as etapas: artigos identificados através de pesquisa de banco de dados (82 artigos), artigos selecionados para a leitura a partir dos títulos e resumos (70 artigos), artigos selecionados para a análise de texto completo (53 artigos). Neste contexto, houve um progresso prospectivo entre a introdução, a seleção bibliográfica e a compilação de artigos, ampliando a produção da discussão e da conclusão.

Não se especificou nenhum tipo de comorbidade patológica associada as cininas, dando ênfase em mecanismos inflamatórios gerais, sendo elas apenas exemplificadas em alguns pontos na compilação do artigo.

### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O SC compreende um sistema de resposta inflamatória que influencia o sistema biológico de inúmeras maneiras. De forma especial, o SC participa de modo fundamental na permeabilidade vascular, na inflamação, na trombose e no processo de coagulação (Nokkari et al, 2018).

Sua ativação ocorre por (1) via dependente do FXII ativado (FXIIa) ou (2) por via independente do FXIIa. Do primeiro modo ocorre auto ativação quando existe ligação com superfícies carregadas negativamente. Em seguida, o FXIIa ativa a pré-calicreína plasmática (PCP) e a calicreína plasmática (CP) libera bradicinina (BK) por meio da clivagem do cininogênio de alto peso molecular - CAPM (Cochrane et al., 1973; Shariat-Madar et al., 2002).

Na via independente a ativação ocorre por meio da prolilcarboxipeptidase (PRCP), um ativador de PCP, que assim como o FXII, ativa a PCP pela clivagem de CAPM e liberando a BK (Shariat-Madar et al., 2004). Sabe-se que o PRCP é um fator de crescimento que estimula a angiogênese e protege a parede dos vasos das espécies reativas de oxigênio (ROS) e da apoptose. Ademais, além de produzir BK, a via independente converte a angiotensina II (ANG II) em angiotensina-(1-7) na região renal contribuindo para a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que uma vez ativado promove principalmente o aumento da pressão arterial pela retenção de sódio (Nokkari et al., 2018). Neste contexto, em células endoteliais, o SC necessita de CAPM e de íons zinco para sua ativação. Esses íons auxiliam a ligação do CAPM com grande afinidade ao endotélio e por meio do domínio 5 do CAPM promove grande afinidade à heparina, um glicosaminoglicano negativamente carregado, que proporciona uma superfície que possibilita a ligação do CAPM ao endotélio (Motta e Tersariol, 2017). A descoberta que a plasmina possui capacidade enzimática de ativar o FXII na ausência de uma superfície de contato carregada negativamente, possibilita uma rota alternativa no processo de ativação da PCP. Em condições fisiológicas esse mecanismo ocorre em áreas cujo tecido está em hipóxia. De modo alternativo, através de um trauma tecidual mínimo ou infecção podem gerar sinais ao endotélio vascular e ativar o sistema de contato, que é um sistema proteolítico desencadeado pela auto ativação do FXII quando em contato com superfícies carregadas negativamente. Desse modo, postulou-se que o FXII funciona como um sensor que interage com o ambiente celular de modo que é capaz de detectar condições em que necessitasse de maior permeabilidade vascular, atingida por meio da liberação de BK (Hofman, 2016).

O CAPM pode estar conectado ao endotélio, por meio de domínios do receptor do fator C1q do complemento (gC1qR), do receptor de uroquinase (uPAR) e da citoqueratina 1 (CK1) (Motta e Tersariol, 2017). Neste contexto, Pixley et al. (2011) demonstraram que, após a medição com ressonância Plasmon, que gC1qR é o sítio dominante de ligação.

Seguindo a cascata de ativação, serinas e cisteínas proteases clivam a CAPM. Dentre as serino proteases estão CP, calicreína tecidual (CT), tripsina, FXIIa, plasmina, elastase neutrofílica e fator XI ativado (FXIa). Como cisteína proteases, tem-se a calpaína e a catepsina L, capazes de liberar cininas a partir de CAPM em ambientes com pH levemente ácido, sugerindo que essas enzimas são responsáveis pela produção de cininas em ambientes fisiopatológicos (Motta e Tersariol, 2017). Uma vez aderida a superfície celular o CAPM funciona como receptor para PCP. Ao associar-se à esse receptor é convertida em CP, que

posteriormente resultara na formação da BK. Apesar de atuarem como precursores das cininas, os cininogênios atuam na coagulação, fibrinólise, angiogênese e inibidores de protease.

Os produtos finais do SC incluem BK e Lys-Bk, que estão relacionados com a vasodilatação, regulação da pressão arterial, aumento da permeabilidade vascular, desenvolvimento de angioedema, hemodinâmica renal, homeostase de eletrólitos regulação da dor, produção de prostaglandina e atividades anti-trombóticas e anti-fibrinóticas (Jaffa et al., 1995; Nussberger et al., 2002; Tomita et al., 2012). As ações biológicas dessas cininas atuam através de dois receptores, o receptor de cinina 1 (B1R) e o receptor de cinina 2 (B2R). Esses receptores pertencem a família dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs), com regiões transmembrana com sete domínios hidrofóbicos (Hess et al., 1992; Menke et al., 1994). Em condições fisiológicas BK e Lys-BK ligam-se ao receptor constitutivo B2R em células endoteliais. Por outro lado, em condições de estresse tecidual BK e Lys-BK associam através de des-Arg<sup>9</sup>-BK e des-Arg<sup>10</sup>-Lys-Bk ao B1R (Dellalibera-Joviliano et al, 2010; Cassim et al, 2002). Porém, pode haver aumento da expressão de ambos receptores em condições patológicas como na injúria tecidual por conta de estresse oxidativo, e indução por citocinas inflamatórias como IL-1beta, TNF-alfa e por peptídeos vasoativos. Neste sentido, gC1qR solúvel tem ação autócrina por induzir a expressão de B1R em células endoteliais (Ghebrehiwet et al., 2014).

Por fim, a degradação das cininas é mediada pela cininase I, que converte BK e Lys-Bk em des-Arg<sup>9</sup>-BK and des-Arg<sup>10</sup>-kallidin, respectivamente, e pela cininase II (enzima homóloga à enzima conversora de angiotensina - ECA) que também metaboliza a BK e a Lys-Bk (Sheikh & Kaplan, 1986).

#### Pré-callicreína (PCP)

A proteína PCP é um zimogênio de cadeia única, que uma vez ativada possui duas cadeias, leve e pesada (Schmaier, 2016). É sintetizada no fígado e secretada na corrente sanguínea. Essa enzima apresenta relação com a cascata da coagulação, uma vez que interage com o FXIIa, de modo a produzir CP, que por meio da clivagem do CAPM liberará BK. Seus ativadores são o FXIIa, a PRCP e a Hsp90 (Motta & Tersariol, 2017; Bryant & Shariat-Madar, 2009).

A PCP elevada é capaz de prever hipertensão e proteinúria em indivíduos com diabetes, assim como participa da disfunção vascular da retina, do espessamento da parede dos vasos e da permeabilidade vascular nessa doença (Schmaier, 2016). Já a PCP reduzida provoca menor produção de BK e expressão de B2R e aumenta prostaciclina (PGI<sub>2</sub>). O aumento de PGI<sub>2</sub> é capaz de promover modulação do fator tissular da parede do vaso (FT). Como resultado houve

redução do FT e dose baixa de trombina plasmática, logo, há proteção contra trombose não pela redução do sistema de contato, mas pelo mecanismo vascular biológico (Schmaier, 2016).

#### Calicreína plasmática (CP) e tecidual (CT)

A CP participa de modo importante de muitos sistemas proteolíticos, como o SCC, a fibrinólise, o SRAA, sistema complemento e via intrínseca da coagulação. Portanto, é considerado um importante regulador na patogênese da trombose, inflamação e da pressão sanguínea (Kolte & Shariat-Madar, 2016). Neste contexto, tem-se descrito duas formas da CP, a  $\alpha$ -CP que apresenta cadeias pesada e leve intactas e a  $\beta$ -CP, que apresenta sua cadeia pesada clivada de modo que fragmentos sejam produzidos. Distintivamente da ativação da PCP, a formação da CP é mais específica em relação ao CAPM acoplado à superfície celular por glicosaminoglicanos (Motta & Tersariol, 2017; Motta et al. 1998).

A calicreína tecidual (CT) tem a capacidade de liberar Lis-bradiginina (calidina), a partir das moléculas de cininogênios, hidrolisando as ligações Met-Lys e Arg-Ser do cininogênio. Além disso, estão implicadas no processamento de fatores do crescimento e hormônios peptídicos (Bhoola et al., 1992). Já foi demonstrada a capacidade de a calicreína pancreática humana transformar a pró-insulina em sua forma ativa e, pelo menos “*in vitro*”, hidrolisar outros peptídeos e proteínas importantes como a lipoproteína de baixa densidade, o precursor do fator natriurético atrial, o fator natriurético atrial, a pró-renina, o peptídeo vasoativo intestinal, a pró-colagenase e o angiotensinogênio. (Bhoola et al., 1992).

#### Cininogênio de alto peso molecular (CAPM)

O CAPM é processado pela CP e produz o nonapeptídeo BK: Arg<sup>1</sup>-Pro<sup>2</sup>-Pro<sup>3</sup>-Gly<sup>4</sup>-Phe<sup>5</sup>-Ser<sup>6</sup>-Pro<sup>7</sup>-Phe<sup>8</sup>-Arg<sup>9</sup>. O CAPM é uma glicoproteína de cadeia única composta por 626 aminoácidos, cujo peso molecular é de 120 kDa e que pode ser dividida em 6 domínios extracelulares (Pathak et al. 2013). Cada domínio apresenta uma função distinta. O domínio D2 permite a interação com o receptor da célula endotelial C1q e é uma cisteína protease inibidora de calpaína. O domínio D3 possibilita interação com as plaquetas sanguíneas, celular endoteliais e neutrófilos, além de ser uma cisteína protease inibidora de calpaína. O domínio D4 é responsável por ancorar BK, celular endoteliais, plaquetas sanguíneas e neutrófilos. O domínio D5 permite a ligação com superfícies aniônicas e com a parede celular de bactérias. O domínio D6 facilita a ligação entre CP e o FXII, de modo a iniciar a via intrínseca da cascata da coagulação (Nokkari et al., 2018). A ligação às células é mediada por uPAR, CK1, gC1qR e sulfato de heparano. Dentre as funções do CAPM tem-se, a liberação de BK, atividade anti-

trombótica e pró-fibrinótica, modulação da migração de leucócitos até os ferimentos e sua extensão à atividade inflamatória, inibição da angiogênese e do crescimento celular por meio do bloqueio da ligação entre o FXII e a uroquinase (Motta & Tersariol, 2017; Ponda & Breslow, 2016).

#### Cininogênio de baixo peso molecular (CBPM)

O CBPM é processado pela CT e produz um decapeptídeo Lys<sup>1</sup>-Arg<sup>2</sup>-Pro<sup>3</sup>-Pro<sup>4</sup>-Gly<sup>5</sup>-Phe<sup>6</sup>-Ser<sup>7</sup>-Pro<sup>8</sup>-Phe<sup>9</sup>-Arg<sup>10</sup> denominado Lys-BK. Em contraste ao CAPM, o CBPM é composto por 409 aminoácidos e possui peso molecular de 65 kDA. A sua cadeia pesada é composta por três domínios idênticos aos domínios D1, D2 e D3 do CAPM, porém sua cadeia leve contém apenas 1 domínio, o D5. Essa semelhança entre os domínios dos cininogênios está na função desempenhada e em seus ligantes.

#### Bradicinina

A BK é um importante peptídeo vasoativo que regula a produção de NO intravascular, de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e do ativador da liberação do plasminogênio tecidual (Schmaier, 2016; Colman e Schmaier, 1997). Portanto, a BK promove vasodilatação, efeito pró-inflamatório, diminui as espécies reativas de O<sub>2</sub> (ROS) e possui efeitos anti-fibrinolíticos e anti-trombóticos. Esse peptídeo é capaz de ligar-se em B1R e B2R.

A ligação em B2R produz homo e heterodímeros que possuem inúmeros receptores no SRAA, além de ser um dos três GPCRs que regulam os níveis de PGI<sub>2</sub> intravasculares (B2R, receptor de ANG II e Mas). O PGI<sub>2</sub> elevado estimula a expressão de dois fatores de transcrição vasculares, o Sirt1 e o KLF4, que diminuem a expressão de FT da parede do vaso, ocasionando um atraso no processo de trombose (Stavrou, 2015). O B1R é fisiologicamente menos expresso em relação à B2R, porém há aumento de sua expressão em situações de injúria, como isquemia, inflamação crônica ou diabetes (Ancion et al. 2019).

Níveis elevados de BK resultam em maior atividade da ECA, a principal enzima metabolizadora de BK. O aumento da atividade da ECA produz mais ANG II e seu produto angiotensina-(1-7), resultando em maior ligação aos receptores AT2R e Mas. A ligação a esses dois receptores aumenta PGI<sub>2</sub>, resultando em tempo aumentado de sangramento e redução da ativação da glicoproteína VI (GPVI) e da liberação sobre integrinas (Schmaier, 2016).

A BK também desempenha um papel importante na regulação da angiogênese. Essa interação ocorre através da regulação positiva do fator de crescimento básico de fibroblastos

endógenos via receptor B1R acoplado à proteína G ou via fator de crescimento de fibroblastos virais através do B2R, pela regulação da permeabilidade vascular ou estimulação da proliferação celular através do B2R.

Esse peptídeo também está presente no mecanismo da dor (Ferreira, 1993), isso ocorre pela ativação de seus receptores, que regulam de modo positivo o fator de crescimento de nervos (NGF) e aumenta a ativação do receptor transitório 1 da subfamília V do canal catiônico (TRPV1). (Totsch e Sorge, 2017; Dellalibera-Joviliano et al. 2010). Ademais, recentemente a BK tem sido associada à cardioproteção (Ancion et al. 2019), à neuroproteção (Tang et al. 2018) e ao controle da resposta inflamatória e remodelamento da via aérea de asmáticos (Ricciardolo et al. 2018).

### Óxido Nítrico

O óxido nítrico (NO) é uma substância que após a produção e liberação pelo endotélio, difunde-se para os tecidos circundantes, onde exerce importantes efeitos protetores cardiovasculares, incluindo relaxamento das células musculares lisas da camada média, prevenção da adesão e migração de leucócitos para a parede arterial e prevenção da proliferação celular muscular, adesão de plaquetas e agregação e expressão da molécula de adesão (Ancion et al. 2019). A função do NO é baseada em sua bioatividade, que é composta pela produção de NO pela óxido nítrico sintetase (eNOS) e por sua degradação pelas ROS. Neste sentido, é sabido que existem 3 tipos de óxido nítrico sintetase (NOS), o endotelial (eNOS), o neuronal (nNOS) e o induzível (iNOS). Tem-se que eNOS e nNOS são expressos de modo contínuo em baixos níveis e o NO produzido é utilizado para manutenção do tônus vascular e como um neurotransmissor, respectivamente. Já o iNOS, envolvido na eliminação de microorganismos, é induzido quando macrófagos e neutrófilos são ativados por citocinas, como IFN-gama ou produtos microbianos. Outro modo de indução do iNOS é pela via do Fator nuclear kB (NF-kB), um importante fator capaz de regular processos como inflamação e apoptose. Neste contexto, a hiperglicemia ativa o NF-kB, este induz a produção de ROS que ativa a expressão do iNOS (Oltulu et al. 2019).

O NO é regulado tanto por BK quanto por ANG II, onde níveis elevados de ANG II atuam no receptor de ANG II do tipo 1 (AT1), estimulando a produção de ROS e a redução de eNOS. Como resultado, tem-se menor produção de NO e maior estresse oxidativo por meio da produção de ROS, o que promove proliferação de células musculares lisas, deposição de colágeno e apoptose de células endoteliais (Ancion et al. 2019). Esse remodelamento vascular

induzido por ANG II também ocorre via receptor de ANG II do tipo 2 (AT<sub>2</sub>) (Levy et al. 1996). Por outro lado, BK via B<sub>1R</sub> e B<sub>2R</sub> além de liberar a produção de NO e PGI<sub>2</sub>, interfere na produção fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), FT ativador de plasminogênio. Como consequência, a BK atua na regulação do tônus vascular, do fluxo sanguíneo local para os órgãos, coagulação, fibrinólise e balanço hidroeletrolítico. Além disso pode estar correlacionado com alterações cardiovasculares como, por exemplo, em pacientes com doença de Chagas hipertensiva (Dellalibera-Joviliano et., 2020).

A vasodilatação induzida por BK pode ocorrer por duas vias, pela liberação de NO, prostaglandina e hiperpolarização da membrana pela via EDHF. Essa liberação de NO, regulador chave da função endotelial, e redução de ROS regulados pela BK resultam em efeitos anti-inflamatórios. Ademais a liberação do NO também resulta em um efeito anti-apoptótico da BK (Ancion et al. 2019; Taddei e Bortolotto, 2016).

### **Participação das cininas na inflamação**

A inflamação é uma resposta dos tecidos vascularizados para infecções e tecidos lesados. Consiste em recrutar células do sistema imunológico e moléculas de defesa da circulação para o local da injúria, com a finalidade de eliminar os agentes agressores. Essa proteção é mediada por leucócitos, fagócitos, anticorpos e proteínas do complemento. O processo de inflamação envia essas células e proteínas aos tecidos lesados ou necróticos, bem como aos vasos estranhos e ativa as células e moléculas recrutadas visando eliminar as substâncias indesejadas ou nocivas (Friedman & Shorey, 2019; Shirazi et al., 2017).

De forma geral, a reação inflamatória desenvolve-se a partir de um agente agressor que é reconhecido por células residentes e moléculas hospedeiras, então leucócitos e proteínas do plasma são recrutados da circulação para o local onde o agente agressor está localizado; esse recrutamento, fase fundamental do processo, é mediado pela liberação de NO induzida pela BK que promove vasodilatação e aumento da permeabilidade endotelial, favorecendo o processo de exsudação. Posteriormente, leucócitos e proteínas são ativados e trabalham em sinergia para destruir e eliminar a substância agressora (Medzhitov, 2008). O tecido lesado sofre reparo e tem-se o fim do processo, porém caso a resposta não for suficiente para remover o estímulo, progride-se para uma fase prolongada, em que o processo inflamatório crônico é de longa duração e está associado a maior destruição tecidual, presença de linfócitos e macrófagos, angiogênese e deposição de tecido conjuntivo (Hori & Kim, 2019).

A participação mais importante do SC no processo inflamatório é mediado pela produção de BK, o que ocorre por via dependente ou independente de CAPM. Na primeira, há a produção de BK pela clivagem do CAPM, enquanto na segunda, ocorre por conversão de Lys-BK em BK por aminopeptidase e por outras proteases como a triptase derivada de mastócitos e a elastase de neutrófilo (Long et al., 2016; Bjorkqvist et al. 2013). É importante considerar que a BK pode ligar-se aos receptores B1R e B2R (Tang et., 2018).

Nos estados inflamatórios como na lesão tecidual, apenas o B1R tem sua expressão regulada positivamente, por exemplo por IL-1beta, para mediar atividades como a regulação do tráfico de neutrófilos, contribuindo para a reação inflamatória, assim para a resposta imune ao agente agressor. Uma vez ativado, o B1R acopla-se à óxido nítrico sintase induzível por citocinas (iNOS, NOS2) e o B2R se complexa com a óxido nítrico sintase das células endoteliais (eNOS, NOS3) (Schmaier, 2016). Dessa forma tem-se a produção de NO induzida por BK, que induz vasodilatação e inibição plaquetária (Golia et al., 2014).

A liberação de mediadores pró-inflamatórios e hiperalgésicos, como neuropeptídeos, leucotrienos e citocinas, e a ativação dos terminais nervosos sensoriais são as causas subjacentes dos efeitos farmacológicos pró-inflamatórios e nociceptivos induzidos pela BK (Motta e Tersariol, 2017).

A BK, produto final do SC contribui para doenças inflamatórias, uma delas é a artrite reumatóide, neste caso, observaram-se níveis elevados de CP e BK no plasma e no líquido sinovial, correlacionando com níveis de inflamação e de dor articular. Em um modelo de artrite induzida por colágeno em ratos a deficiência combinada de B1R e B2R reduziu de modo significativo a artrite e os níveis de IL-1beta e IL-6 (Weidmann et al. 2017; Xie et al. 2014). De modo similar, em casos de retocolite ulcerativa, os pacientes possuem baixos níveis plasmáticos de PCP e CAPM, indicando a ativação do SC. Ademais, em pacientes com doença de Alzheimer o peptídeo beta-amilóide induz a inflamação e formação de trombina via FXIIa (Weidmann et al. 2017; Zamolodchikov et al. 2015).

Ainda como exemplo de participação do SC na inflamação, tem-se os processos que ocorrem nas vias aéreas (superiores e inferiores). Neste contexto, alérgenos e infecções virais produzem estímulo para produção de BK. Esse peptídeo atua sobre os receptores B1R e B2R, cuja expressão é induzida por mediadores inflamatórios como IL-4, IL-13, TNF-alfa, IL-6 e IL-8, que estão associados ao recrutamento de eosinófilos e neutrófilos, por via de sinalização NF-kB ou MAP quinase (Bestetti et al., 2019). Uma vez aclopada, a BK ativa celular endoteliais e da resposta imunológica, neurônios e células mensenquimais, como fibroblastos e células

musculares lisas, que participam no desenvolvimento de inflamação crônica, assim como remodelamento da via aérea (Ricciardolo et al., 2018).

Em distúrbios autoimunes envolvendo lupus eritematoso sistêmico (Dellalibera-Joviliano et al., 2001; Dellalibera-Joviliano et al., 2003), penfigos foliáceos (Rosatelli et al., 2005), trombose obliterante (Dellalibera-Joviliano et al., 2010), comprometimentos inflamatórios vasculares (Joviliano et al., 201; Ribeiro et al., 2014; Campos et al., 2020), cardíacos (Dellalibera-Joviliano et al., 2020) entre outras patologias inflamatórias têm sido observado o envolvimento dos diferentes componentes do sistema das cininas.

#### 4. CONCLUSÃO

Alterações dos níveis dos substratos (cininogênios) associados aos aumentos das atividades das enzimas metabolizadoras (calicreínas) e inativadora (cininase II) do sistema das cininas são achados importantes dentro do contexto da resposta inflamatória. Dentre um grande número de mediadores envolvidos na inflamação, as cininas participam ativamente em diversas fases da resposta inflamatória. O sistema das cininas pode interagir com diversos outros sistemas, incluindo o complemento, coagulação, fibrinolítico, prostaglandinas, óxido nítrico e ainda, citocinas

#### REFERÊNCIAS

ANCION, A. et al. **A review of the of bradykinin and nitric oxide in cardioprotective action of angiotensin-converting enzyme inhibitors: focus on perindopril.** Cardiology and Therapy. v. 8, n. 2, p.179-191, dec, 2019. doi:10.1007/s40119-019-00150-w

BESTETTI RB. et al. **Determination of the Th1, Th2, Th17, and Treg cytokine profile in patients with chronic Chagas heart disease and systemic arterial hypertension.** Heart Vessels. 2019;34(1):123-133. doi:10.1007/s00380-018-1228-z

BJORKQVIST, J.; JAMSA, A.; RENNE, T. **Plasma kallikrein: the bradykinin-producing enzyme.** Thrombosis and haemostasis. v. 110, n. 3, p. 399-407, sep, 2013.

BHOOLA, KD.; FIGUEROA, CD.; WORTHY, K. **Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases.** Pharmacology Reviews. v. 44, n. 1, p.1-80, 1992.

BRYANT, J.W.; SHARIAT-MADAR, Z. **Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters.** Cardiovascular & hematological agents in medicinal chemistry. v. 7, n. 3, p.234-250, jul, 2009.

CAMPOS CP. et al. **Carbon-Coated Stent and the Role of the Kallikrein-Kinin System in Peripheral Angioplasty.** J Vasc Res. 2020;57(2):97-105. doi:10.1159/000504849

CASSIM, B.; MODY, G.; BHOOLA, K. **Kallikrein cascade and cytokines in inflamed joints.** Pharmacology & Therapeutics. v. 94, n. 1-2, p.1-34, apr-may, 2002.

COCHRANE, C.G.; REVAK, S.D.; WUEPPER, K.D. **Activation of Hageman factor in solid and fluid phases: a critical role of kallikrein.** The Journal of Experimental Medicine. v. 138, n. 6, p. 1564-1583, nov, 1973.

COLMAN, R.W.; SCHMAIER, A.H. **Contact system: a vascular biology modulator with anticoagulant, profibrinolytic, antiadhesive, and proinflammatory attributes.** Blood. v. 90, n. 10, p. 3819-3843, nov, 1997.

DELLALIBERA-JOVILIANO R. et al. **Kinins and nitric oxide in patients with chronic chagas disease and systemic arterial hypertension** [published online ahead of print, 2020 Jun 27]. Cardiovasc Pathol. 2020;49:107257. doi:10.1016/j.carpath.2020.107257

DELLALIBERA-JOVILIANO R. et al. **Kinins and cytokines in plasma and cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus.** J Rheumatol. 2003;30(3):485-492.

DELLALIBERA-JOVILIANO R, JOVILIANO EE, EVORA PR. **Determination of kininogens levels and kallikrein/kininase II activities in patients with thromboangiitis obliterans.** Scand J Immunol. 2010;72(2):128-133. doi:10.1111/j.1365-3083.2010.02408.x

DELLALIBERA-JOVILIANO R, REIS ML, DONADI EA. **Kinin system in lupus nephritis.** Int Immunopharmacol. 2001;1(9-10):1889-1896. doi:10.1016/s1567-5769(01)00109-6

DELLALIBERA-JOVILIANO, R.; REIS, M.L.; DONADI, E.A. **The kinin system in patients with systemic lupus erythematosus exhibiting mucocutaneous lesions: a clinical study.** Scandinavian Journal of Immunology. v. 71, n. 4, p. 292-297, mar, 2010.

FAGERSTROM, I.L. et al. **Blockade of the kallikrein-kinin system reduces endothelial complement activation in vascular inflammation.** EBioMedicine. v. 47, p. 319-328, sep,2019.

FERREIRA, S.H. **The role of interleukins and nitric oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics.** Drugs. v. 46, n. 1, p. 1-9, 1993.

FRIEDMAN E, SHOREY C. **Inflammation in multimorbidity and disability: An integrative review.** Health Psychol. 2019;38(9):791-801. doi:10.1037/hea0000749

GHEBREHIWET, B. et al. **Soluble gC1qR is an autocrine signal that induces B1R expression on endothelial cells.** Journal of immunology. v. 192, n. 1, p. 377-384, jan, 2014.

GOLIA E. et al. **Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target.** Curr Atheroscler Rep. 2014;16(9):435. doi:10.1007/s11883-014-0435-z

HESS, J.F. et al. **Cloning and pharmacological characterization of a human bradykinin (BK-2) receptor.** Biochemical and Biophysical Research Communications. v. 184, n. 1, p. 260-268, apr, 1992.

HOFMAN, Z. et al. **Bradykinin: inflammatory product of the coagulation system.** Clinical Reviews in Allergy & Immunology. v. 51, p. 152-161, apr, 2016.

HORI H, KIM Y. **Inflammation and post-traumatic stress disorder.** Psychiatry Clin Neurosci. 2019;73(4):143-153. doi:10.1111/pcn.12820

JAFFA, A.A.; RUST, P.F.; MAYFIELD, R.K. **Kinin, a mediator of diabetes-induced glomerular hyperfiltration.** Diabetes. v. 44, n. 2, p. 156-160, jan, 1995.

JOVILIANO, E. E. et al. **Inflammatory markers and restenosis in peripheral percutaneous angioplasty with intravascular stenting: current concepts.** Ann Vasc Surg. 2011;25(6):846-855. doi:10.1016/j.avsg.2011.02.026

KOLTE, D.; SHARIAT-MADAR, Z. **Plasma kallikrein inhibitors in cardiovascular disease: an innovative therapeutic approach.** Cardiology in review. v. 24, n. 3, p. 99-109, may-jun, 2016.

LEVY, B.I. et al. **Chronic blockade of AT2-subtype receptors prevents the effect of angiotensin II on the rat vascular structure.** The Journal of clinical investigation. v. 98, n. 2, p. 418-425, jul, 1996.

LONG, A.T. et al. **Contact system revised: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity.** Journal of thrombosis and haemostasis. v. 14, n. 3, p. 427-437, mar, 2016.

MENKE, J.G. et al. **Expression cloning of human B1 bradykinin receptor.** The Journal of biological chemistry. v. 269, n. 34, p. 21583-21586, aug, 1994.

MOTTA, G. et al. **High molecular weight kininogen regulates prekallikrein assembly and activation on endothelial cells: a novel mechanism for contact activation.** Blood. v. 91, n. 2, p. 516-528, jan, 1998.

MOTTA, G.; TERSARIOL, I.L.S. **Modulation of the plasma kallikrein-kinin system proteins performed by heparan sulfate proteoglycans.** Frontiers in Physiology. v. 8, p. 481, jul, 2017.

NOKKARI, A. et al. **Implication of the kallikrein-kinin system in neurological disorders: quest for potential biomarkers and mechanisms.** Progress in neurobiology. v. 165-167, p. 26-50, jun-aug, 2018.

NUSSBERGER, J.; CUGNO, M.; CICARDI, M. **Bradykinin-mediated angioedema.** The New England journal of medicine. v. 347, n. 8, p. 621-622, aug, 2002.

OLTULU, F. et al. **Mid-dose losartan mitigates diabetes-induced hepatic damage by regulating iNOS, eNOS, VEGF, and NF- $\kappa$ B expressions.** Turkish journal of medical sciences. v. 49, n. 5, p. 1582-1589, oct, 2019.

PATHAK, M. et al. **Structure of plasma and tissue kallikreins.** Thrombosis and haemostasis. v. 110, n. 3, p. 423-433, sep, 2013.

PIXLEY, R.A. et al. **Interaction of high molecular-weight kininogen with endothelial cell binding proteins suPAR, gC1qR and cytokeratin 1 determined by surface plasmon resonance (BiaCore).** Thrombosis and haemostasis. v. 105, n. 6, p. 1053-1059, may, 2011.

RIBEIRO, M.S. et al. **Characterization of the kallikrein-kinin system, metalloproteinases, and their tissue inhibitors in the in-stent restenosis after peripheral percutaneous angioplasty.** *Ann Vasc Surg.* 2014;28(4):1005-1015. doi:10.1016/j.avsg.2013.11.014

RICCIARDOLO, F.L.M. et al. **Bradykinin in asthma: modulation of airway inflammation and remodeling.** *European Journal of Pharmacology.* v. 827, p. 181-188, mar, 2018.

ROCHA E SILVA, M.; BERALDO, WT.; ROSENFELD, G. **Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma plasma globulin by snake venoms and by trypsin.** *Am. J. Physiol.,* v.156, n. 1, p.261-273, 1949.

ROSATELLI, T.B. et al. **Increased activity of plasma and tissue kallikreins, plasma kininase II and salivary kallikrein in pemphigus foliaceus (fogo selvagem).** *Br J Dermatol.* 2005;152(4):650-657. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06427.x

SCHMAIER, A.H. **The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities.** *Journal of thrombosis and haemostasis.* v. 14, n. 1, p. 28-39, jan, 2016.

SCHACHTER, M.; THAIN, EM. **Chemical and pharmacological properties of the potent, slow contracting substance (Kinin) in wasp venom.** *Brit. J. Pharmacol.,* v.9, p.352-359, 1954.

SELIGA, A. et al. **Kallikrein-kinin system suppresses type I interferon responses: a novel pathway of interferon regulation.** *Frontiers in Immunology.* v. 9, p. 156, feb, 2018.

SHARIAT-MADAR, Z.; MAHDI, F.; SCHMAIER, A.H. **Identification and characterization of prolylcarboxypeptidase as an endothelial cell prekallikrein activator.** *The Journal of biological chemistry.* v. 277, n. 20, p. 17962-17969, may, 2002.

SHARIAT-MADAR, Z.; MAHDI, F.; SCHMAIER, A.H. **Recombinant prolylcarboxypeptidase activates plasma prekallikrein.** *Blood.* v. 103, p. 4554-4561, mar, 2004.

SHEIKH, I.A.; KAPLAN, A.P. **Studies of the digestion of bradykinin, lysyl bradykinin, and kinin-degradation products by carboxypeptidases A, B and N.** *Biochemical Pharmacology.* v. 35, n. 12, p. 1957-1963, may, 1986.

SHIRAZI, L.F. et al. **Role of Inflammation in Heart Failure.** Curr Atheroscler Rep. 2017;19(6):27. doi:10.1007/s11883-017-0660-3

STAVROU, E.X. et al. **Reduced thrombosis in KLKB1 -/- mice is mediated by increased Mas receptor, protacyclin, Sirt1, and Klf4 and decreased tissue factor.** Blood. v. 125, n. 4, p. 710-719, oct, 2014.

TADDEI, S.; BORTOLOTTI, L. **Unraveling the pivotal role of bradykinin in ace inhibitor activity.** American journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions. v. 16, n. 5, p. 309-321, oct, 2016.

TANG M. et al. **Bradykinin Receptors in Ischemic Injury.** Curr Neurovasc Res. 2018;15(4):359-366. doi:10.2174/1567202616666181123151629

TOTSCH, S.K.; SORGE, R.E. **Immune system involvement in specific pain conditions.** Molecular pain. v. 13, jan-dec, 2017.

WEIDMANN, H. et al. **The plasma contact system, a protease cascade at the nexus of inflammation, coagulation and immunity.** Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research. v. 1864, n. 11 Pt B, p. 2118-2127, nov, 2017.

XIE, Z. et al. **A role for bradykinin in the development of anti-collagen antibody-induced arthritis.** Rheumatology (Oxford). v. 53, n. 7, p. 1301-1306, jul, 2014.

ZAMOLODCHIKOV, D. et al. **Activation of the factor XII-driven contact system in Alzheimer's disease patient and mouse model plasma.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. v. 112, n.13, p. 4068-4073, mar, 2015.