

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO**

**“Estudo da participação da angiotensina II nas disfunções cardiovasculares  
induzidas pelo consumo crônico de etanol”**

Patrícia Passaglia

Ribeirão Preto

2014

## RESUMO

PASSAGLIA, P. **Estudo da participação da angiotensina II nas disfunções cardiovasculares induzidas pelo consumo crônico de etanol.** 2014. 140f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

A disfunção cardiovascular induzida pelo consumo crônico de etanol esta associada à formação de espécies reativas de oxigênio (ERO). A angiotensina II, via receptores AT<sub>1</sub>, é um importante formador de ERO no sistema cardiovascular. O objetivo foi avaliar a participação dos receptores AT<sub>1</sub> nas disfunções cardiovasculares induzidas pelo consumo crônico de etanol. Ratos *Wistar* foram divididos em quatro grupos: Controle: recebeu água “*ad libitum*”; Etanol: recebeu solução de etanol 20% (vol./vol.); Controle+Losartan: recebeu água “*ad libitum*” e losartan (10 mg/kg) diariamente por gavagem; Etanol+Losartan: recebeu solução de etanol 20% e losartan. Foram realizadas aferições semanais da pressão arterial e frequência cardíaca dos animais. Foram realizadas as dosagens para determinar: o nível de etanol no sangue; os níveis plasmáticos e teciduais (aorta e leito arterial mesentérico) de angiotensina I (ANG I) e ANG II; a atividade plasmática da renina; atividade plasmática e tecidual da enzima conversora de angiotensina (ECA); níveis plasmáticos de aldosterona; níveis plasmáticos do peptídeo natriurético atrial (ANP), vasopressina (AVP) e ocitocina (OT); a osmolaridade e o sódio plasmático; nitrato plasmático e tecidual; espécies reativas ao ácido tiobarbitúico (TBARS); a formação tecidual de ânion superóxido; a capacidade antioxidante total; além de verificar a expressão gênica e protéica (aorta) da via das MAPKs, via do óxido nítrico (NO), das ciclooxigenases (COX), além dos componentes do sistema renina angiotensina (SRA). A artéria aorta torácica foi isolada e foram obtidas curvas concentração-resposta para fenilefrina, acetilcolina (Ach) e nitroprussiato de sódio (NPS). O tratamento crônico de etanol aumentou a pressão arterial sistólica, diastólica e média dos animais, sem afetar a frequência cardíaca; induziu o aumento da atividade plasmática da renina, aumento da atividade da ECA e dos níveis plasmáticos de ANG I e ANG II, sendo que tais efeitos não foram prevenidos pela administração de losartan. Não houve alteração dos níveis teciduais de ANG I e ANG II. O tratamento com etanol não alterou a osmolaridade ou os níveis plasmáticos de sódio e de aldosterona. Nos animais tratados cronicamente com etanol houve redução plasmática de AVP, OT e aumento de ANP. O losartan não preveniu estes efeitos induzidos pelo etanol. O etanol promoveu aumento dos níveis plasmáticos de TBARS, os níveis teciduais de ânion superóxido, e o tratamento com losartan preveniu tais respostas. O tratamento com etanol não alterou os níveis plasmáticos de peróxido de hidrogênio e da atividade plasmática da SOD. Houve redução dos níveis plasmáticos e teciduais do NO, alteração da capacidade antioxidante plasmática total e o tratamento com losartan preveniu esses efeitos. O consumo etanol potencializou a resposta vasoconstritora induzida pela fenilefrina em anéis de aorta com e sem endotélio. O losartan preveniu tal resposta contrátil. No entanto, o tratamento com etanol não alterou a resposta de relaxamento induzida pela Ach e pelo NPS em anéis de aorta. O etanol foi capaz de alterar a expressão gênica e protéica da via das MAPKs, via do NO-AKT, das COX, e os componentes do SRA. Portanto, conclui-se que o consumo crônico de etanol ativa o SRA sistêmico, induz estresse oxidativo sistêmico e vascular, altera a reatividade vascular, reduz os níveis plasmáticos de NO, altera a expressão gênica e protéica da via das MAPKs, do NO, das COX e os componentes do SRA, e promove alterações neuro-humorais que, em conjunto, contribuem para a elevação da pressão arterial sistêmica e alterações cardiovasculares pela ação da ANG II via receptor AT<sub>1</sub>.

Palavras-chave: angiotensina II, etanol, estresse oxidativo, alterações miogênicas, alterações neurohumorais.



**Fonte:** Autor desconhecido.

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares matam anualmente 17 milhões de pessoas em todo o mundo. Essa realidade atinge também países em desenvolvimento como Brasil, onde são as principais causas de morte, sendo responsáveis por 20 a 30% do total de óbitos (HERNANDEZ-HERNANDEZ *et al.*, 1998, VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2010). Segundo a I Diretriz de Prevenção Cardiovascular (2013), em uma década, cerca de 7,6 milhões de mortes no mundo foram atribuídas à hipertensão arterial sistêmica (HAS), sendo a maioria em países de baixo e médio desenvolvimento econômico. São vários os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento da HAS, onde se destaca o consumo de bebidas alcoólicas (CAIRNS *et al.*, 1984). Di castelnuovo *et al.* (2009) demonstraram que o etanol é uma das principais variáveis de comorbidade associadas ao aumento da incidência de doenças cardiovasculares. Em indivíduos hipertensos, a ingestão de etanol, agudamente e dependentemente da dose, reduz a pressão arterial, porém ocorre a elevação algumas horas após o seu consumo. Assim, orientase, atualmente, o valor limítrofe da ingestão alcoólica de 30 g ao dia para homens, de preferência não - habitualmente; sendo a metade deste valor indicado às mulheres (XIN *et al.*, 2001, O'KEEFE; BYBEE; LAVIE, 2007).

O aumento da pressão arterial associado ao consumo crônico de etanol é um fenômeno amplamente documentado na literatura científica. Há quase um século, foi publicado estudo clínico pioneiro realizado na França, que estabeleceu relação positiva entre o aumento da pressão arterial e o consumo de etanol (LIAN, 1915). Inúmeros estudos subseqüentes demonstraram que o consumo crônico de etanol acarreta alterações significativas das funções cardíaca e circulatória, figurando como um importante fator de risco no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como por exemplo a hipertensão arterial (KLATSKY *et al.*, 1977; MILON *et al.*, 1982; KLATSKY *et al.*, 1986; VANDER, 1988; FUCHS *et al.*, 2001; SKLIROS *et al.*, 2012). MacMahon (1987) compilou vários estudos clínicos transversais, realizados após o resultado obtido por Lian (1915), e fortaleceu a associação entre o consumo crônico de etanol e o aumento na pressão arterial sistêmica. Apesar de estar bem estabelecida a relação entre consumo crônico de etanol e a hipertensão arterial, os mecanismos envolvidos nessa resposta não são totalmente elucidados.

Nas últimas décadas vários estudos clínicos e experimentais foram desenvolvidos na tentativa de compreender os mecanismos pelas quais o etanol favorece a elevação da pressão arterial e o desenvolvimento da HAS, entretanto sem afetar a frequência cardíaca (CLARCK, 1985, ABDEL-RAHMAN; WOOLES, 1987). Foram observadas elevações da pressão arterial sistólica e diastólica (17,6 e 10,9 mmHg, respectivamente) de indivíduos que consumiam etanol diariamente, quando comparados a indivíduos que não faziam o consumo dessa substância (SAUNDERS; BEEVERS; PATON, 1981). Chan *et al.* (1985) utilizando de um modelo animal crônico de etanol (20% por 12 semanas), demonstrou um aumento significativo das pressões arteriais sistólica, diastólica e média. Também se constatou uma elevação da pressão arterial sistêmica de ratos tratados cronicamente com etanol durante 13 semanas (WILLIAMS; ADAMS, MUSTAFA, 1990). Os estudos de Husain *et al.* (2004 e 2011) também evidenciaram aumento das pressões arteriais sistólica, diastólica e média em um tratamento crônico de etanol (20% por 12 semanas). Silva *et al.* (2004) verificaram elevação da pressão arterial em ratos após 28 dias de tratamento com etanol 6,7% v/v. Resstel *et al.* (2006) demonstraram elevação na pressão arterial de ratos após o tratamento com etanol durante duas, seis e dez semanas. Tirapelli *et al.* (2008) constataram elevação significativa na pressão arterial de animais tratados com etanol por duas semanas. Husain *et al.* (2008) e Resstel *et al.* (2008) demonstraram uma correlação positiva da quantidade, duração da ingestão de etanol e desenvolvimento na hipertensão em ratos. Silva *et al.* (2013) confirmaram a associação positiva entre o consumo crônico de etanol e a elevação da pressão arterial sistêmica, constatando também um aumento significativo nas pressões sistólica, diastólica e média, sem alteração na frequência cardíaca, em animais tratados com etanol durante quatro semanas. Como consequência deste conjunto de estudos, algumas teorias foram aventadas para explicar a hipertensão arterial associada ao consumo crônico de etanol. Entre os mecanismos propostos destacam-se as alterações na contratilidade vascular, promoção do estresse oxidativo, estimulação do sistema nervoso simpático e alterações neuro-humorais.

Em relação ao mecanismo neuro-humoral, tem sido descrito que o consumo crônico de etanol resulta em alterações nos sistemas que controlam a liberação de substâncias endógenas envolvidas na manutenção das funções vasculares. Estudos demonstram que o etanol é capaz de modular a atividade do sistema renina angiotensina (SRA) (ZANCHETTI *et al.*, 1976; NIEMINEN *et al.*; 1981; YOGI *et al.*, 2012).

O octapeptídeo angiotensina II [Ang-(1-8)] é o componente biologicamente ativo do SRA. Esse peptídeo é produzido sistemicamente pelo SRA clássico onde a enzima renina

circulante, produzida pelos rins, cliva a porção N-terminal da globulina de alto peso molecular, o angiotensinogênio, produzida pelo fígado. A ação da renina sobre o angiotensinogênio gera o decapeptídeo angiotensina I [Ang-(1-10)] (ANG I) biologicamente inerte, que é hidrolisado a angiotensina II (ANG II) pela remoção do dipeptídeo C-terminal, por ação da enzima conversora de angiotensina plasmática (ECA) (PHILLIPS *et al.*, 1993). Os componentes do SRA também foram descritos nos vasos, indicando que o tecido vascular é capaz de produzir ANG II localmente. Alguns estudos sugerem também a existência de um SRA tecidual, como descrito no coração e em vasos sanguíneos (HOLLENBERG; FISHER; PRINCE, 1998).

Thevananther e Brecher (1994) demonstraram que tanto o etanol quanto seu metabólito, o acetaldeído, são capazes de estimular o SRA, observado pelo aumento dos níveis plasmáticos de ANG I e ANG II. A ativação do SRA também foi observada em outros estudos pela elevação dos níveis de renina, bem como de sua atividade (LINKOLA; FYHRQUIST; YLIKAHRI, 1979; LINKOLA *et al.*, 1980; WRIGHT *et al.*, 1986; THEVANANTHER; BRECHER, 1994; XAIO; PUDDEFOOT; VINSON, 2000; YOGI *et al.*, 2012). Igić e Behnia (2003); Polikandriots *et al.* (2006) e Yogi *et al.* (2012) verificaram o aumento da atividade da ECA decorrente ao tratamento com etanol. Silva *et al.* (2013) também constataram a ativação do SRA resultante do aumento da atividade da renina, da elevação plasmática de ANG I e ANG II, e aumento da atividade da ECA, induzidos pelo tratamento crônico com etanol. Entretanto, o mecanismo exato pela qual o etanol estimula o sistema renina angiotensina ainda não está totalmente elucidado. Wright *et al.* (1986) sugerem que o etanol induza uma desidratação e subsequente hipovolemia, considerados estímulos para a síntese e liberação de renina pelas células do aparelho justaglomerular, principalmente pelas células das arteríolas renais aferentes, e conseqüente ativação do SRA.

A ANG II tem seus efeitos mediados por seus receptores do tipo 1 e 2 (AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub>, respectivamente) (KASCHINA; UNGER, 2003). Os receptores AT<sub>1</sub> compõe a família dos receptores acoplados à proteína Gq na membrana plasmática e são expressos nas células do músculo liso vascular e endotélio, onde são responsáveis por diversos processos fisiológicos e fisiopatológicos.

A participação do receptor AT<sub>1</sub> sob os efeitos promovidos pela ANG II pode ser constatada pela utilização de drogas que atuam como antagonistas competitivos, tais como o losartan (WONG *et al.*, 1990; PALS; COUCH, 1993). Tal antagonista é amplamente utilizado como ferramenta farmacológica desde a sua produção nos anos de 1990, devido a alguns de seus aspectos, tais como a ação de longa duração e a ausência de atividade agonista no

receptor. O losartan é rapidamente absorvido e torna-se ativo após sofrer metabolização, EXP-3174, via o sistema hepático do citocromo P-450. O pico de efeito da droga sobre a pressão arterial sistêmica ocorre após seis horas do tempo de administração e possui meia-vida de 2,1 horas para o losartan e 6,3 horas na sua forma metabolizada, além de possuir uma cinética linear (MCINTYRE *et al.*, 1997). O losartan promove significativa redução na pressão arterial sistólica e diastólica após 24 horas após a sua administração (50 mg) e exerce seu efeito máximo de quatro a seis semanas de uso (GRADMAN; ARCURI; GOLDBERG, 1995). Tais dados em conjunto justificam a ampla utilização deste antagonista em estudos experimentais (JENKIS *et al.*, 1995; GOA; WAGSTAFF, 1996).

A ANG II sintetizada exerce diversas funções no organismo tais como o de secreção de aldosterona, contração vascular, sede, apetite ao sódio ( $\text{Na}^+$ ), além de atuar sobre a produção de óxido nítrico (NO) (TOUYZ; SCHIFFRIN, 2000; KASCHINA; UNGER, 2003; WATANABE; BARKER; BERK, 2005).

O sistema renina angiotensina é um dos principais sistemas controladores da homeostasia hidroeletrolítica, através da síntese e liberação de hormônios mineralocorticóides, principalmente a aldosterona (ZANCHETTI *et al.*, 1976; NIEMINEN *et al.*; 1981; YOGI *et al.*, 2012). A ANG II, via receptores  $\text{AT}_1$ , tem um importante papel estimulante para a secreção de aldosterona, pela zona glomerulosa do córtex adrenal (RICE; RICHTER, 1943; DE NICOLA *et al.*, 1992).

A aldosterona é o principal hormônio regulador do balanço entre os níveis de sódio e potássio, e também atua regulando o volume extracelular. Tal regulação se dá pela reabsorção de sódio pelos túbulos distais e coletores, associado a excreção de potássio. Assim como a aldosterona, os íons sódio e cloreto ( $\text{Cl}^-$ ), por serem os principais solutos do líquido extracelular desempenham um importante papel sobre o controle do volume de água no organismo, sobretudo do volume do líquido extracelular (LEC) e intravascular (volemia) (SOKABE, 1974; COWLEY; ROMAN, 1989; TAKEI, 2000). Assim, qualquer alteração neste sistema contribuiria negativamente sobre o controle hidroeletrolítico.

Estudos já demonstraram que a administração crônica de etanol influencia na síntese de aldosterona, nos níveis plasmáticos de  $\text{Na}^+$  e conseqüentemente na osmolaridade plasmática (HOSTETLER; RICHMAN, 1982; NIEMINEN *et al.*, 1981; COLLINS *et al.*, 1992). Assim, a aldosterona produzida é capaz de promover o aumento da reabsorção de  $\text{Na}^+$  e alterar a osmolaridade plasmática, resultando no aumento da pressão arterial sistêmica (SILVA *et al.*, 2013).

A osmolaridade plasmática expressa a razão entre a quantidade total do soluto dissolvido em uma determinada massa de água, sendo o sódio o principal soluto extracelular e o mais efetivo na regulação do gradiente osmótico entre os compartimentos intra e extracelulares (ANTUNES-RODRIGUES *et al.*, 2004). Allen *et al.* (1998, 1999) demonstraram que estas pequenas alterações da osmolaridade plasmática são suficientes na promoção de um quadro de hiperosmolaridade, aumento da pressão arterial e conseqüente ativação dos barorreceptores, que posteriormente favorece o início de respostas endócrinas. Collins *et al.* (1992) demonstraram que o consumo crônico de etanol é capaz de induzir a hiperosmolaridade e elevar os níveis plasmáticos no Peptídeo Natriurético Atrial (ANP), que atua como preditor de fatores de risco para as doenças cardiovasculares.

O sistema nervoso central (SNC) também atua na regulação da pressão arterial sob condições fisiopatológicas, tais como no consumo crônico de etanol (THOMAS, 2001; ISRAEL; SOSA-CANACHE, 2002). Um dos mecanismos pelas quais o SNC regula o efeito pressórico é através da modulação do eixo hipotálamo-neurohipofisário, onde se encontram os neurônios responsáveis pela síntese e liberação dos hormônios vasopressina (AVP) e ocitocina (OT) à circulação sistêmica (ANTUNES-RODRIGUES *et al.*, 2004). Diversos estudos da literatura já sugeriram efeito sinérgico da vasopressina e da ocitocina na indução do aumento de AMP<sub>c</sub> e da natriurese, e uma relação inversamente proporcional entre os níveis plasmáticos de ANP etanol (THOMAS, 2001; ISRAEL; SOSA-CANACHE, 2002; ANTUNES-RODRIGUES *et al.*, 2004).

Além dos efeitos fisiológicos de controle da função cardiovascular, a ANG II também está envolvida na fisiopatologia de doenças cardiovasculares uma vez que esse peptídeo induz a formação de espécies reativas de oxigênio (ERO) no endotélio e no músculo liso vascular (TOUYZ; SCHIFFRIN, 2000). Esse processo ocorre via receptores AT<sub>1</sub> e conseqüente ativação da enzima NAD(P)H oxidase (ZAFARI *et al.*, 1998; LUTHER; BROWN, 2011). Assim, a ativação da NAD(P)H oxidase produz ERO através de reações redox (redução-oxidação). A ANG II estimula a atividade da NAD(P)H oxidase através de várias fosfolipases incluindo a PLC, PLA<sub>2</sub> e a PLD (CAT *et al.*, 2012). Nesse sentido, Polikandriotis *et al.* (2006) descreveram ativação da NAD(P)H oxidase e aumento dos níveis de ânions superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) no pulmão de ratos tratados com etanol, sendo essa resposta bloqueada pelo lisinopril, um inibidor da ECA. Husain *et al.* (2008) detectaram níveis elevados de ANG II no plasma e aorta de animais tratados cronicamente com etanol. Juntos esses estudos sugerem que a ativação do SRA induzida pelo consumo crônico de etanol desempenha função importante no estresse oxidativo tecidual.



A ANG II ativa a enzima NAD(P)H oxidase que é responsável pela produção de  $O_2^-$  pela redução da molécula de oxigênio, via subunidade catalítica (Nox), no sistema cardiovascular (TOUYZ; SCHIFFRIN, 2000). Posteriormente,  $O_2^-$  é dismutada a  $H_2O_2$  (peróxido de hidrogênio) pela enzima Superóxido Dismutase (SOD) ou reage com o NO para a formação de peroxinitrito ( $ONOO^-$ ) principalmente em condições fisiopatológicas (BRIONES; TOUYZ, 2010).

A NAD(P)H protótipo é encontrada em neutrófilos e tem cinco subunidades: p47phox, p67phox, p40phox, p22phox e a subunidade catalítica gp91phox (também chamada Nox2) (BABIOR, 2004; TOUYZ; PARAVICINI, 2008). A NAD(P)H oxidase encontra-se normalmente em seu estado inativo, mas após estimulação celular, as subunidades citosólicas p47phox e p67phox translocam para a membrana onde se associam ao citocromo 558, resultando em ativação rápida da oxidase.

A importância da NAD(P)H oxidase nos processos envolvidos com a hipertensão induzida pela ANG II é amplamente demonstrada em estudos com modelos de infusão de ANG II. Em células endoteliais e do músculo liso vascular, a subunidade p47phox tem se mostrado essencial para a produção de ERO em resposta a ANG II (LI *et al.*, 2003). Landmesser *et al.* (2002) verificaram um bloqueio da resposta pressórica induzida pela infusão de ANG II em camundongos deficientes em p47phox.

Os mecanismos pelas quais a ANG II regula a família da NAD(P)H e induz seus efeitos são complexos e envolvem níveis gênicos, pré e pós transcricionais, e envolvem várias moléculas sinalizadoras intracelulares (CAT *et al.*, 2012). Estudos como o de Cat *et al.* (2012), sugerem que as ERO formadas são capazes de influenciar a sinalização de importantes moléculas reguladoras da função vascular.

As ações da ANG II, via receptores  $AT_1$ , são reguladas por complexas cascatas intracelulares de transdução de sinais que geram efeitos vasculares de curto prazo, como a contração vascular, e efeitos em longo prazo como o crescimento celular e inflamação.

Em curto prazo, a interação entre a ANG II e o receptor  $AT_1$  induz a fosforilação e subsequente ativação da fosfolipase C (PLC), da Src, da fosfolipase D (PLD), da fosfolipase  $A_2$  ( $PLA_2$ ), das tirosinas quinases e das quinases ativadas por mitógenos (MAPKs). Assim, a contração vascular induzida pela ANG II é mediada por diversos processos de transdução de sinais que envolvem: ativação da PLC pela proteína Gq, levando a produção de trifosfato de inositol ( $IP_3$ ) e diacilglicerol (DAG); subsequente elevação intracelular de cálcio pelo aumento do influxo e mobilização intracelular de cálcio; ativação da PKC; alteração no pH (alcalinização) estimulada pela bomba  $Na^+/H^+$ ; mudanças nas concentrações intracelulares de

sódio e magnésio; e ativação da família das Src quinases (TOUYZ; SCHIFFRIN, 2000). A ativação de tirosina quinase que ativa a via das Src, enzimas que normalmente interagem com receptores acoplados a tirosina quinase (TOUYZ; PARAVICINI, 2008). As proteínas da família tirosina quinase já foram descritas como importante via de transdução de sinal na regulação do tônus e nos níveis de cálcio na musculatura lisa vascular (KIM *et al.*, 1998). No entanto, as Src também interagem com receptores acoplados à proteína Gq, como o receptor AT<sub>1</sub> (PAXTON *et al.*, 1994; ISHIDA *et al.*, 1998) e estabelecem o elo entre o receptor AT<sub>1</sub> e a ativação da via de sinalização mediada pelas proteínas quinase ativadas por mitógenos (MAPKs – *Mitogen-Activated Protein Kinases*) e PI3K, no músculo liso vascular (ISHIDA *et al.*, 1998).

As MAPKs fazem parte da cascata de sinalização intracelular que controla processos como a contração vascular (TOUYZ; SCHIFFRIN, 2000). Pelo menos três cascatas de MAPKs distintas e paralelas foram identificadas incluindo MAPKp42/44, que também são chamadas de quinases reguladas por sinal extracelular (ERK1/2 – *extracellular signal-regulated kinases 1 and 2*), MAPKp38 e quinase c-jun N-terminal ou quinase ativada por estresse (JNK/SAPK - *c-jun N-terminal kinase* ou *stress activated protein kinase*). Estudos constataram que a ativação das MAPKs requer a formação das ERO e a ativação da Nox, pois na presença de inibidores e de antioxidantes atenuam a ativação das MAPKs induzida pela ANG II (TOUYZ *et al.*, 2003).

Várias vias de sinalização podem atuar nos mecanismos pelas quais o etanol induz a vasoconstrição periférica. É importante notar que o consumo de etanol está associado à ativação da via das MAPKs. Estudos prévios já demonstravam a via das MAPKs como moduladora da contratilidade da musculatura lisa vascular, sendo a tirosina quinase e a MAPKK ativadas em estímulo ao etanol (LAGAUD *et al.*, 1999; ZHENG *et al.*, 1997). Sachinidis *et al.* (1999) mostraram que o etanol na concentração de 17 mmol/L induz fosforilação da ERK1/2 em células do músculo liso vascular *in vitro*. Posteriormente, demonstrou-se que aumento na  $[Ca^{2+}]_i$  bem como a contração induzida pelo etanol em artéria basilar de cães foi inibida por inibidores específicos da MAPKp38 e da ERK1/2 (YANG *et al.*, 2001a,b). O SB-203580, um inibidor da MAPKp38 reduziu a contração e o aumento da  $[Ca^{2+}]_i$  induzida pelo etanol em aorta de ratos (YANG *et al.*, 2002). Paravicini; Touyz (2006) demonstraram que a ANG II induz a ativação da MAPKp38 dependente de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, e que ambos medeiam o efeito contrátil induzido pela ANG II. Demonstraram também, que a ativação da MAPKp38 pode estar envolvida nas alterações funcionais e estruturais observadas na HAS.

A participação das proteínas quinases na resposta contrátil induzida pelo etanol em aorta em ratos também foi estabelecida pela utilização do PD-98059 (inibidor seletivo da MAPKK), do SB-203580 (inibidor seletivo da p38 MAPK) e do U0126 (um potente e seletivo inibidor da MEK 1/MEK 2) (ALESSI *et al.*, 1995; FAVATA *et al.*, 1998). O estudo de Yang *et al.* (2001) demonstrou que o etanol recruta as MAPKs para exercer seu efeito contrátil sobre a musculatura lisa das artérias cerebrais de cães. Yang *et al.* (2002) verificaram um forte indício de ativação das vias MAPKK e MAPK em aorta de ratos, considerando assim, importantes vias envolvidas na resposta contrátil induzida pelo etanol.

Como descrito, o consumo crônico de etanol é capaz de induzir o processo de estresse oxidativo, e associado a ele também se observa alteração dos mecanismos miogênicos que envolvem o aumento da reatividade vascular para agentes vasoconstritores (PINARDI *et al.*, 1992). Em relação às alterações nas respostas contráteis induzidas pelo etanol, estudos já demonstraram um favorecimento da resposta contrátil aos agonistas dos  $\alpha_1$ -adrenoceptores, tais como a fenilefrina. Utkan *et al.* (2001) também observaram um favorecimento da resposta contrátil em aorta de animais tratados cronicamente com etanol. Entretanto, Tirapelli *et al.* (2008) não constataram favorecimento à resposta contrátil da fenilefrina em vasos de resistência, como o leito arterial mesentérico, de animais tratados com etanol por duas semanas, porém tal favorecimento foi constatado após seis semanas de tratamento. Hatton *et al.* (1992) observaram aumento da resposta contrátil à noradrenalina em artérias mesentéricas de ratos, tratados com solução de etanol 36% durante 18 semanas. Kahonen *et al.* (1999) demonstraram, em animais experimentais, as alterações no controle do tônus vascular arterial possivelmente ocorriam através da produção e / ou liberação de fatores relaxantes derivados do endotélio (EDRF – *Endothelium-derived relaxing factors*). Tirapelli *et al.* (2006) mostraram que o aumento da contração à fenilefrina em aorta, induzida pelo consumo de etanol, não é dependente do endotélio e está relacionado ao aumento do influxo de  $Ca^{2+}$  extracelular mediado pelo tromboxano  $A_2$ . Foi observado ainda que a indometacina, um inibidor não seletivo das ciclooxigenases reverteu o aumento de contração à fenilefrina induzida pelo etanol, sugerindo a participação dessas enzimas nessa resposta. Uma vez que os receptores  $AT_1$  estão envolvidos na geração de ERO e ativação da sinalização redox (SCHIFFRIN; TOUYZ, 2000) é possível que o aumento da contração à fenilefrina seja mediado por um aumento da expressão da ciclooxigenase-2 com conseqüente aumento da produção de tromboxano  $A_2$  (TIRAPELLI *et al.*, 2006, YOGI, 2010). Neste sentido, Viridis; Durantin e Taddei (2011) relataram a interação entre a ANG II e a via da COX na patogênese das injúrias vasculares, onde de acordo com o modelo experimental do estudo prevaleceu a

via da COX-1 ou COX2. Os autores também propuseram que as ERO formadas por indução da ANG II estimulam a atividade da COX-1, que ao produzir prostanoídes contráteis como o tromboxano A<sub>2</sub>, contribuem para a disfunção endotelial e vascular provenientes no desenvolvimento da HAS. A participação da ANG II na estimulação da COX pode também ser constatada pela utilização do antagonista AT<sub>1</sub>, onde se observou a abolição no aumento da expressão gênica da COX2 induzida pela ANG II.

O estresse oxidativo, além do aumento na produção de ERO e seus efeitos, também se associa à disfunção endotelial, redução na capacidade antioxidante e redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) (BRIONES; TOUYZ, 2010). As ERO formadas são capazes de iniciar uma peroxidação lipídica da membrana celular, levando a produção de mediadores inflamatórios e promovendo a depleção dos sistemas antioxidantes do organismo (HUSAIN *et al.*, 2010). Touyz e Schiffrin (2010) mostraram que elevadas concentrações plasmáticas de malondialdeído (MDA), um marcador de peroxidação lipídica, tem sido demonstradas em pacientes com hipertensão, enquanto reduzidas concentrações plasmáticas de superóxido dismutase (SOD) tem sido observadas.

Laursen *et al.* (1997) utilizando um modelo experimental de infusão de ANG II, observaram uma elevação na produção das ERO e uma diminuição da capacidade antioxidante. Husain *et al.* (2007) também observaram uma redução na capacidade antioxidante de animais tratados cronicamente com etanol.

Estudos demonstraram que a associação entre a disfunção endotelial e o desenvolvimento do processo hipertensivo (SCHLAICH *et al.*, 2004; YANG *et al.*, 2007).

A eNOS é a principal enzima no endotélio vascular, responsável por catalisar o transporte de elétrons mediada por flavina de um doador de elétrons, o NADPH, para um grupo prostético heme. Para tal, a eNOS necessita de L-arginina como substrato para a formação de NO, quanto de fator tetrahydrobiopterina (BH<sub>4</sub>). A óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) é um sistema enzimático constitutivamente delegado à produção de NO, também pode contribuir na formação das ERO em condições caracterizadas pela deficiência no substrato arginina ou no cofator tetrahydrobiopterina (BH<sub>4</sub>). Tal condição é denominada de “desacoplamento da NOS” e implica na redução da atividade desta enzima em produzir NO e favorecer a produção de ERO. Landmesser; Dikalov; Price (2003) e YAN; TIE; MESSINA (2012) demonstraram que condições fisiopatológicas como da HAS, favorecem o processo de desacoplamento da eNOS pelo aumento significativo da produção de ERO e redução drástica do cofator BH<sub>4</sub> (HIGASHI; SASAKI; NAKAGAWA, 2002). YAN; TIE; MESSINA (2012) também constataram que a infusão de tetrahydrobiopterina pode melhorar a vasodilatação

endotélio-dependente, sugerindo que em humanos, a depleção de BH<sub>4</sub> pode direcionar a eNOS para a formação das ERO. Assim, observa-se que em condições fisiopatológicas, como da HAS, uma redução na biodisponibilidade de NO. Husain *et al.* (2010) mostraram uma redução nos níveis plasmáticos de NO de animais tratados cronicamente com etanol. Yogi *et al.* (2012) demonstraram em um modelo agudo de etanol uma redução significativa nos níveis NO em homogenatos de artéria aorta torácica de ratos.

Kahonen *et al.* (1999) já demonstraram que o consumo crônico de etanol também é capaz de induzir o processo de estresse oxidativo através da alteração dos mecanismos miogênicos, como por exemplo, pela diminuição no efeito de agentes vasorelaxantes. Nesse sentido, Rajagopalan *et al.* (1996) constataram uma disfunção na resposta vasorelaxante induzida pela acetilcolina. Husain *et al.* (2008) mostraram redução na resposta da acetilcolina em aorta de ratos tratados com etanol 20% durante 12 semanas. Resultados semelhantes foram encontrados por Abou-Agag *et al.* (2005) em ratos tratados com solução de etanol 18% durante 8 semanas. O relaxamento da acetilcolina foi reduzido pelo tratamento com etanol 20% em leito mesentérico de rato (TIRAPELLI *et al.*, 2007). O tratamento com etanol também reduziu o efeito de relaxamento do IRL1620, um agonista seletivo dos receptores ET<sub>B</sub>, em carótidas de rato (TIRAPELLI *et al.*, 2006b). Mais recentemente, foi observado que o tratamento crônico com etanol reduz o relaxamento induzido pelo peptídeo vasodilatador adrenomedulina em aorta e leito mesentérico de ratos (HIPÓLITO *et al.*, 2011; ROCHA *et al.*, 2012).

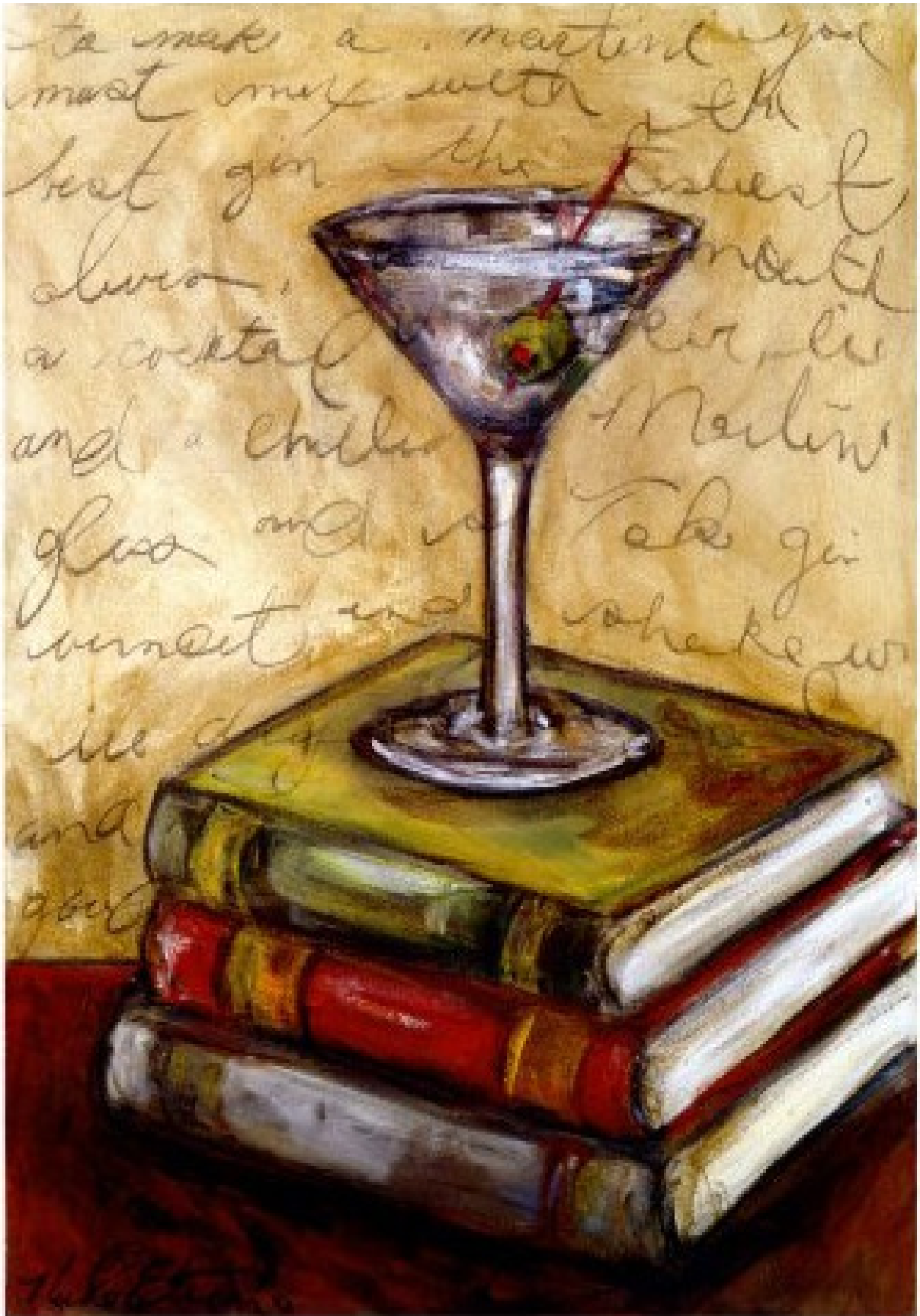
Os dados encontrados na literatura demonstraram a capacidade que o consumo crônico de etanol tem em induzir o aumento dos níveis de ANG II e promover a elevação da pressão arterial sistêmica. Entretanto, até o presente momento não houve relatos científicos que comprovassem a real associação entre o consumo crônico de etanol e a ativação do sistema renina angiotensina, via receptor AT<sub>1</sub>, como mecanismo principal do aumento da pressão arterial sistêmica. Assim, a hipótese de nosso estudo foi a de que o consumo crônico de etanol estimule o SRA que por sua vez induz, via ativação dos receptores AT<sub>1</sub>, a produção de ERO, processo esse que levaria a ativação da via das MAPKs, alterações da reatividade vascular, redução da biodisponibilidade do NO e ao aumento da pressão arterial. Portanto, o presente estudo foi delineado de forma a investigar a participação da ANG II nas disfunções vasculares induzidas pelo consumo crônico de etanol.



**Fonte:** Autor desconhecido.

## 7. CONCLUSÃO

Em suma, os resultados do presente estudo mostram que o consumo crônico de etanol ativa o SRA sistêmico. Em nosso modelo crônico de etanol, a ativação desse sistema foi constatada pelo aumento da atividade da renina e da ECA, além do aumento plasmático de ANG I e ANG II. Assim, considera-se o SRA como o principal mecanismo responsável pelo efeito pressórico observado nos animais tratados com etanol. A ANG II produzida foi capaz de ativar a NAD(P)H oxidase e induzir o aumento tecidual de  $O_2^-$ , o aumento da peroxidação lipídica plasmática, além de reduzir a biodisponibilidade plasmática e tecidual do NO, caracterizando a ocorrência de estresse oxidativo sistêmico e tecidual induzido pelo etanol. O tratamento crônico com etanol também afetou mecanismos miogênicos, favorecendo vasoconstrição periférica induzida pela fenilefrina, e alterou mecanismos neuro-humorais envolvidos na regulação da pressão arterial sistêmica. Dessa forma, ao atuar sob o receptor  $AT_1$ , a ANG II desencadeou alterações na expressão gênica e protéica de alguns componentes das vias das MAPKs e das COXs, que em conjunto podem contribuir na elevação da pressão arterial sistêmica decorrentes à exposição crônica ao etanol.



Fonte: Autor desconhecido.



## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-RAHMAN, A.A.; WOOLLES, W.R. Ethanol induced hypertension involves impairment of baroreceptors. **Hypertension**, v.10, p.1965–73, 1987.

ABOU-AGAG, L.H., KHOO, N.K., BINSACK, R., WHITE, C.R., DARLEY-USMAR, V., GRENETT, H.E., BOOYSE, F.M., DIGERNESS, S.B., ZHOU, F., PARKS, D.A. Evidence of cardiovascular protection by moderate alcohol: role of nitric oxide. **Free Radic. Biol. Med.** v.39, p.540-548, 2005.

AGUIAR, A.S.; DA-SILVA, V.A.; BOAVENTURA, G.T. Can calories from ethanol contribute to body weight preservation by malnourished rats? **Braz J Med Biol Res.**, v.37, p.841–846, 2004.

AGUILERA, G.; YOUNG, W.S.; KISS, A.; BATHIA, A. Direct regulation of hypothalamic corticotrophin releasing hormone neurons by angiotensin II. **Neuroendocrinology**, v.60, p.21, 1994.

ALESSI, D. R.; CUENDA, A.; COHEN, P.; DUDLEY, D. T.; SALTIEL, A. R. PD 098059 is a specific inhibitor of the activation of mitogenactivated protein kinase kinase in vitro and in vivo. **J Biol Chem.**, v.270, p.27489–27494, 1995.

ALLEN, A.M.; MCKINLEY, M.J.; OLDFIELD, B.J.; DAMPNEY, R.A.; MENDELSON, F.A. Angiotensin II receptor binding and the baroreflex pathway. **Clin Exp Hypertens.**, v.1, p.63-78, 1988.

ALLEN, A.M.; MACGREGOR, D.P.; MCKINLEY, M.J.; MENDELSON, F.A. Angiotensin II receptors in the human brain. **Regul Pept.**, v.79, p.1-7, 1999.

ALTURA, B.M.; ALTURA, B.T. Microvascular and vascular smooth muscle actions of ethanol, acetaldehyde and acetate. **Fed Proc.**, v.41, p.2447-2451, 1982.

ÁLVAREZ, Y.; PÉREZ-GIRÓN, J.V.; HERMANZ, R.; BRIONES, A.M.; GARCÍA-REDONDO, A.; BELTRÁN, A.; ALONSO, M.J.; SALAICES, M. Losartan reduces the increased participation of cyclooxygenase-2-derived products in vascular responses of hypertensive rats. **The Journal of Pharmacol. and Experimental Therapeutics**, v.321, p.381-388, 2007.

ANTUNES-RODRIGUES, J.; DE CASTRO, M.; ELIAS, L.L.; VALENÇA, M.M.; MCCANN, S.M. Neuroendocrine control of body fluid metabolism. **Physiol. Rev.**, v.84, p.169-208, 2004.

BABIOR, B.M. NADPH oxidase. **Curr. Opin. Immunol.**, v.16, n.1, p.42-7, 2004.

BEULENS, J.W.; RIMM, E.B.; ASCHERIO, A.; SPIEGELMAN, D.; HENDRIKS, H.F.; MUKAMAL, K.J. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension. **Ann. Intern. Med.**, v.146, p.10-19, 2007.

BOTELHO, L.M.; BLOCK, C.H.; KHOSLA, M.C.; SANTOS, R.A. Plasma angiotensin(1-7) immunoreactivity is increased by salt load, water deprivation, and hemorrhage. **Peptides**, v.15, p.723-729, 1994.

BLAINE, E.H. Atrial natriuretic factor plays a significant role in body fluid homeostasis, **Hypertension**, p.2-15, 1990.

BRIONES, A.M.; TOUYZ, R.M. Oxidative Stress and Hypertension: Current Concepts. **Curr. Hypertens. Rep.**, v.12, p.135-142, 2010.

CAIRNS, V.; KEIL, U.; KLEINBAUM, D.; DOERING, A.; STIEBER, J. Alcohol consumption as a risk factor for high blood pressure. **Hypertension**, v.6, p.124-131, 1984.

CASTRO, M.; FIGUEIREDO, F.; MOREIRA, A.C. Time-course of hypothalamic CRH and pituitary ACTH contents, and pituitary responsiveness to CRH stimulation after bilateral adrenalectomy. **Horm Metab Res.**, v.27, p.10-15, 1995.

CAT, A.N.; TOUYZ, R.M. A new look at the renin-angiotensin system-Focusing on the vascular system. **Peptides**, v.32, p.2141-2150, 2011.

CHAN, T.C.K.; WALL, R.A.; SUTTER, M.C. Chronic ethanol consumption, stress, and hypertension. **Hypertension**,; v.7, p.519-524, 1985.

CHENG, C.P.; CHENG, H.J.; CUNNINGHAM, C. Angiotensin II type 1 receptor blockade prevents alcoholic cardiomyopathy. **Circulation**, v.11, p.544-554, 2006.

CHRISTEN, Y.; WAEBER, B.; NUSSBERGER, J.; PARCHET, M.; BORLAND, R.M.; LEE, R.J.; MAGGON, K. SHUM, L.; TIMMERMANS, P.B.M.W.M.; BRUNNER, H.R. Oral administration of DuP 753, a specific angiotensin II receptor antagonist, to normal male volunteers. **Circulation**, v.83, p.1333-1342, 1991.

CLARCK, L.T. Alcohol induced hypertension: mechanisms, complications, and clinical implications. **J Natl Med Assoc.**, v.77, p.385-389, 1985.

COLANTONIO, D.; CASALE, R.; DESIATI, P.; DE MICHELE, G.; MAMMARELLA, M.; PASQUALETTI, P. A possible role of atrial natriuretic peptide in ethanolinduced acute diuresis. **Life Sci.**, v.48, p.635-642, 1991.

COLLINS, G.B.; BROSNIHAN, B.; ZUTI, R.A. *et al.* Neuroendocrine, fluid balance, and thirst responses to alcohol in alcoholics. **Alcohol Clin Exp Res.**, v.16, p.228–233, 1992.

COSENTINO, F.; HISHIKAWA, K.; KATUSIC, Z.S.; LUSCHER, T.F. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. **Circulation**, v.96, p.25-28, 1997.

COWLEY, A.W. JR.; ROMAN, R.J. Control of blood and extracellular volume. **Baillieres Clin Endocrinol Metab.**, v.3, p.331-369, 1989.

DAS, S.K.; MUKHERJEE, S. Long-term ethanol consumption leads to lung tissue oxidative stress and injury. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v.6, p.414-420, 2010.

DAS, S.K.; L, D.; VARADHAN, S.; MUKHERJEE, S.; VASUDEVAN, D.M. effects of chronic ethanol consumption in blood: a time dependent Study on rat. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v.24, p.301-306, 2009.

DE NICOLA, A.F.; GRILLO, C.; GONZÁLEZ, S. Physiological, biochemical and molecular mechanisms of salt appetite control by mineralocorticoid action in brain. **Braz J Med Biol Res.**, v.25, p.1153-1162, 1992.

DI CASTELNUOVO, A.; CONSTANZO, S.; DI GIUSEPPE, R.; DE GAETANO, G.; IACOVIELLO, L. Alcohol consumption and cardiovascular risk: mechanisms of action and epidemiologic perspectives. **Future Cardiol.**, v.5, p.467-477, 2009.

DIETZ, J.R. Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium. **Cardiovasc. Res.**, v.69, p.8-17, 2005.

DIKALOVA, A.; CLEMPUS, R.; LASSEGUE, B.; CHENG, G.; MCCOY, J.; DIKALOV, S.; SAN, MARTIN, A.; LYLE, A.; WEBER, D.S.; WEISS, D.; TAYLOR, W.R.; SCHMIDT, H.H.; OWENS, G.K.; LAMBETH, J.D.; GRIENDLING, K.K. Nox1 overexpression potentiates angiotensin II-induced hypertension and vascular smooth muscle hypertrophy in transgenic mice. **Circulation**, v.112, p.2668-2676, 2005.

DJOUSSÉ, M.D.; HUNT, S.C.; ECKFELDT, J.H.; ARNETT, D.K.; PROVINCE, M.A.; ELLISON, R.C. Alcohol Consumption and Plasma Atrial Natriuretic Peptide (from The HyperGEN Study). **Am. J. Cardiol.**, v.98, p.628-632, 2006.

DRUMMOND, G.R.; CAI, H.; DAVIS, M.E.; RAMASAMY, S.; HARRISON, D.G. Transcriptional and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by hydrogen peroxide. **Circ Res.**, v.86, p.347-354, 2000.

FAVATA, M. F.; HORIUCHI, K. Y.; MANOS, E. J.; DAULERIO, A. J.; STRADLEY, D. A.; FEESER, W. S.; VAN DYK, D. E.; PITTS, W. J.; EARL, R. A.; HOBBS, F.; COPELAND, R. A.; MAGOLDA, R. L.; SCHERLE, P. A.; TRZASKOS, J. M. Identification of a novel inhibitor of mitogen-activated protein kinase kinase. **J Biol Chem.**, v.273, p.18623–18632, 1998.

FINN, D.A.; SINNOTT, R.S.; FORD, M.M.; LONG, S.L.; TANCHUCK, M.A.; PHILLIPS, T.J. Sex differences in the effect of ethanol injection and consumption on brain allopregnanolone levels in C57BL/6 mice. **Neuroscience**, v.123, p.813-819, 2004.

FORD, M.M.; STEELE, A.M.; MCCRACKEN, A.D.; FINN, D.A.; GRANT, K.A. The relationship between adjunctive drinking, blood ethanol concentration and plasma corticosterone across fixed-time intervals of food delivery in two inbred mouse strains. **Psychoneuroendocrinology**, v.38, p.2598-2610, 2013.

FORSLING, M.L.; BRIMBLE, M.J.; BALMENT, R.J. The influence of vasopressin on oxytocin-induced changes in urine flow in the male rat. **Acta Endocrinol.**, v.100, v.216–220, 1982.

FORSTERMANN, U.; SESSA, W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. **European Heart Journal**, v.33, p.829-837, 2012.

FRITZ, M.; RINALDI, G. Blood pressure measurement with the tail-cuff method in Wistar and spontaneously hypertensive rats: influence of adrenergic- and nitric oxide-mediated vasomotion. **J. Pharmacol. Toxicol. Methods.**, v.58, p.215–221, 2008.

FUCHS, F.D., CHAMBLESS, L.E., WHELTON, P.K., NIETO, F.J., HEISS, G. Alcohol consumption and the incidence of hypertension. The atherosclerosis risk in communities study. **Hypertension**, v.37, p.1242-50, 2001.

FUKUI, T.; ISHIZAKA, N.; RAJAGOPALAN, S.; LAURSEN, J.B.; CAPERS, Q.; TAYLOR, W.R.; HARRISON, D.G.; DE LEON, H.; WILCOX, J.N.; GRIENDLING, K.K. p22phox mRNA expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats. **Circ. Res.**, v.80, p. 45-51, 1997.

GIANOULAKIS, C.; GUILLAUME, P.; THAVUNDAYIL, J.; GUTKOWSKA, J. Increased plasma atrial natriuretic peptide after ingestion of low doses of ethanol in humans. **Alcohol Clin. Exp. Res.**, v.21, p.162-170, 1997.

GILL, K.; AMIT, Z.; SMITH, B.R. Alcohol as a food: a commentary on Richter. **Physiol Behav.**, v.60, p.1485–1490, 1996.



GIUSTARINI, D.; DALLE-DONNE, I.; TSIKAS, D.; ROSSI, R. Oxidative stress and human diseases: Origin, link, measurement, mechanisms, and biomarkers. **Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.**, v.46, p.241-281, 2009.

GOA, K.L.; WAGSTAFF, A.J. Losartan Potassium: A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of hypertension. **Drugs**, v.51, p.820-845, 1996.

GODIN, N.; LIU, F.; LAU, G.J.; BREZNICEANU, M.L.; CHÉNIER, I.; FILEP, J.G.; INGELFINGER, J.R.; ZHANG, S.L. CHAN. J.S. Catalase overexpression prevents hypertension and tubular apoptosis in angiotensinogen transgenic mice. **Kidney Int.**, v.77, p.1086-1097, 2010.

GRADMAN, A.H.; ARCURI, K.E.; GOLDBERG, A.I. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. **Hypertension**, v.25, p.1345-1350, 1995.

GUILLAUME, P.; GUTKOWSKA, J.; GIANOULAKIS, C. Increased plasma atrial natriuretic peptide after acute injection of alcohol in rats. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.271, p.1656-1665, 1994.

GUTKOWSKA, J.; THIBAUT, G.; JANUSZEWICZ, P.; CANTIN, M.; GENEST, J. Direct radioimmunoassay of atrial natriuretic factor. **Biochem Biophys Res Commun.**, v.122, p.593-601, 1984.

HARDING, A.J.; NG, J.L.F.; HALLIDAY, G.M.; OLIVER, J. Comparison of the number of vasopressin-producing hypothalamic neuron in rats and humans. **J. Neuroendocr**, v.7, p.629-636, 1995.

HAANWINCKEL, M.A.; ELIAS, L.K.; FAVARETTO, A.L.; GUTKOWSKA, J.; MCCANN S.M.; ANTUNES- RODRIGUES, J. Oxytocin mediates atrial natriuretic peptide release and natriuresis after volume expansion in the rat. **Proc Natl Acad Sci.**, v.92, p.7902-7906, 1995.

HATTON, D.C., BUKOSKI, R.D., EDAGR, S., MCCARRON, D.A.J. Chronic alcohol consumption lowers blood pressure but enhances vascular contractility in Wistar rats. **Hypertension**, v.10, p.529-37, 1992.

HENNINGTON, B.S.; ZHANG, H.; MILLER, M.T.; GRANGER, J.P.; RECKELHOFF, J.F. Angiotensin II stimulates synthesis of endothelial nitric oxide synthase. **Hypertension**, v.31, p.283-288, 1998.

HERNANDEZ-HERNANDEZ, R., ARMAS-PADILLA, M.C., ARMAS-HERNANDEZ, M.J., VELASCO, M. The prevalence of hypertension and the state of cardiovascular health in Venezuela and surrounding nations. **Ethn. Dis.**, v.4, n.3, p.398-405, 1998.

HIGASHI, Y.; SASAKI, K.; NAKAGAWA, K. Tetrahydrobiopterin enhances forearm vascular response to acetylcholine in both normotensive and hypertensive individuals. **American Journal of Hypertension**, v.15, p.326-332, 2002.

HIPÓLITO, U.V.; ROCHA, J.T.; MARTINS-OLIVEIRA, A.; TIRAPELLI, D.P.C.; JACOB-FERREIRA, A.; BATALHÃO, E.M.; TANUS-SANTOS, J.E.; CARNIO, E.C.; CUNHA, T.M.; QUEIROZ, R.H.; TIRAPELLI, C.R. Chronic ethanol consumption reduces adrenomedullin-induced relaxation in the isolated rat aorta. **Alcohol**, p.1-10, 2011.

HOLLENBERG, N.K.; FISHER, N.D.L.; PRICE, D.A. Pathways for Angiotensin II generation in intact human tissue: Evidence from comparative pharmacological interruption of the Renin system. **Hypertension**, v.32, p.387-92, 1998.

HOSTETLER, K.Y.; RICHMAN, D.D. Studies on the mechanism of phospholipid storage induced by amantadine and chloroquine in Madin Darby canine kidney cells. **Biochem Pharmacol.**, v.31, p.3795-3799, 1982.

HU, Z.W.; KERB, R.; SHI, X.Y.; WEI-LAVERY, T.; HOFFMAN, B.B. Angiotensin II increases expression of cyclooxygenase-2: implications for the function of vascular smooth muscle cells. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.303, p.563-573, 2002.

HU, Z.; CHEN, J., WEI, Q.; XIA, Y. Bidirectional actions of hydrogen peroxide and endothelial nitric-oxide synthase phosphorylation and function-co-commitment and interplay of Akt and AMPK. **J. Biol. Chem.**, v.283, p.25256-25263, 2008.

HUNYADY, L.; CATT, K.J. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. **Mol Endocrinol.**, v.20, p.953-970, 2006

HUSAIN, K.; MEJIA, J.; LALLA, J.; KAZIM, S. Time response of alcohol-induced alterations in BP, nitric oxide and oxidant to antioxidants balance in the plasma of rats. **Exp Clin Cardiol.**, v.9, p.229-234, 2004.

HUSAIN, K.; MEJIA, J.; LALLA, J.; KAZIM, S. Dose response of alcohol-induced changes in BP, nitric oxide and antioxidants in rat plasma. **Pharmacol Res.**, v.51, p.337-343, 2005.

HUSAIN, K., VAZQUEZ, M., ANSARI, R.A., MALAFA, M.P., LALLA, J. Chronic alcohol-induced oxidative endothelial injury relates to angiotensin II levels in the rat. **Mol. Cell Biochem.**, v.307, n.1-2, p.51-8, 2008.

HUSAIN, K.; FERDER, L.; ANSARI, R.A.; LALLA, J. Chronic ethanol ingestion induces aortic inflammation/oxidative endothelial injury and hypertension in rats. **Hum. Exp. Toxicol.**, v.30, p. 930–939, 2011.

IBSEN, H., CHRISTENTENSEN, N.J., RASMUSSEN, S., HOLLNAGEL, H., NIELSEN, M.D., GIESE, J. Effects of high alcohol intake on blood pressure, adrenergic activity, and the renin-angiotensin system. **J. Clin. Lab. Inv.**, suppl.174-176, p.87-91, 1985.

ISHIDA, M., ISHIDA, T., THOMAS, S.M., BERK, B.C. Activation of extracellular signal-regulated kinases (ERK1/2) by angiotensin II is dependent on c-Src in vascular smooth muscle cells. **Circ. Res.**, v. 82, p.7-12, 1998.

ISHIDA, T.; ISHIDA, M.; SUERO, J.; TAKAHASHI, M.; BERK, B.C. Agoniststimulated cytoskeletal reorganization and signal transduction at focal adhesions in vascular smooth muscle cells require c-Src. **J Clin Invest.**, v.103, p.789–797, 1999.

ISHIZAWA, H.; DAVE, J.R.; LIU, L.; TABAKOFF, B.; HOFFMAN, P.L. Hypothalamic vasopressin mRNA levels in mice are decreased after chronic ethanol ingestion. **Eur. J. Pharmac.**, v.189, p.119-127, 1990.

ISRAEL, A. & SOSA-CANACHE, B. Angiotensin II supports sympathetically mediated vasopressor response to footshock-stress. **J. Human Hyperten.**, v.16, p.S84–S88, 2002.

JANKOWSKI, M.; WANG, D.; HAJJAR, F.; MUKADDAM-DAHER, S.; MCCANN, S.M.; GUTKOWSKA, J. Oxytocin and its receptors are synthesized in rat vasculature. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v.97, p.6207-6211, 2000.

JAMISON, R.L.; CANAAN-KUHL, S.; PRATT, R. The natriuretic peptides and their receptors. **Am. J. Kidney Dis.**, v.20, p.519, 1992.

KÄHÖNEN, M., KARJALA, K., HUTRI-KÄHÖNEN, N., WU, X., JAATINEN, P., RIIHIOJA, P., HERVONEN, A., PÖRSTI, I. Influence of chronic ethanol consumption on arterial tone in young and aged rats. **Am. J. Physiol.**, v.276, n.2 (Pt 2), p.H464-71, 1999.

KASCHINA, E.; UNGER, T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signalling and function. **Blood Press.**, v.12, p.70-88, 2003.

KIM, C. J.; KIM, K. W.; PARK, J. W.; LEE, J. C.; ZHANG, J. H. Role of tyrosine kinase in erythrocyte lysate-induced contraction in rabbit cerebral arteries. **J Neurosurg.**, v.89, p.289-296, 1998.

KIM, S.; IWAO, H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. **Pharmacol Rev.**, v.52, p.11-34, 2000.

KLATSKY, A.L., FRIEDMAN, G.D., SIEGELAND, A.B., GERARD, M.J. Alcohol consumption and blood pressure. **N. Engl. J. Med.**, v.296, p.1194-1200, 1977.

KLATSKY, A.L., FRIEDMAN, G.D., ARMSTRONG, M.A. The relationships between alcoholic beverage use and other traits to blood pressure: a new Kaiser Permanente study. **Circulation**, n.73, p.628-36, 1986.

KREBS, M.O.; KRÖHN, T.; BOEMKE, W.; MOHNAUOT, R.; KACZMARCZYK, G. Renal and hemodynamic effects of losartan in conscious dogs controlled mechanical ventilation. **Am. J. Physiol.**, v.276, p.425-432, 1999.

KREEK, M.J.; KOOB, G.F. Drug dependence: stress and dysregulation of brain reward pathways. **Drug Alcohol Depend.**, v.51, p.23-47, 1998.

LAGAUD, G. J.; LAM, E.; LUI, A.; VAN BREEMEN, C.; LAHER, I. Nonspecific inhibition of myogenic tone by PD98059, a MEK1 inhibitor, in rat middle cerebral arteries. **Biochem Biophys Res Commun.**, v.257, p.523-527, 1999.

LANDMESSER, U.; CAI, H.; DIKALOV, S.; MCCANN, L.; HWANG, J.; JO, H.; HOLLAND, S.M.; HARRISON, D.G. Role of p47 (phox) in vascular oxidative stress and hypertension caused by angiotensin II. **Hypertension**, v.40, p.511-515, 2002.

LANDMESSER, U.; DIKALOV, S.; PRICE, S.R. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. **Journal of Clinical Investigation**, v.111, p.1201-1209, 2003.

LARAGH, J.H.; ANGERS, M.; KELLY, W.G.; LIEBERMANN, S. Hypotensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in man. **JAMA**, v.174, 234-240, 1960.

LASSEGUE, B.; SORESCU, D.; SZOCS, K.; YIN, Q.; AKERS, M.; ZHANG, Y.; GRANT S.L.; LAMBETH, J.D.; GRIENDLING, K.K. Novel gp91(phox) homologues in vascular smooth muscle cells: nox1 mediates angiotensin II-induced superoxide formation and redox-sensitive signaling pathways. **Circ Res.**, v.88, p.888-894, 2001.

LAVI, S.; YANG, E.H.; PRASAD, A.; MATHEW, V.; BARSNESS, G.W.; RIHAL, C.S.; LERNAN, L.O.; LERNAN, A. The interaction between coronary endothelial dysfunction, local oxidative stress, and endogenous nitric oxide in humans. **Hypertension**, v.51, p.127-133, 2008.

LAURE-ACHAGIOTIS, C.; POUSSARD, A.M.; LOUI-SYLVESTRE, J. Alcohol drinking, food and fluid intakes and body weight gain in rats. **Physiol Behav.**, v.47, p.545-548, 1990.



LAURSEN, J.B.; RAJAGOPALAN, S.; GALIS, Z.; TARPEY, M.; FREEMAN, B.A.; HARRISON, D.G. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. **Circulation**, v.95, p.588-593, 1997.

LI, J.M., SHAH, A.M. Mechanism of endothelial cell NADPH oxidase activation by angiotensin II. Role of the p47phox subunit. **J. Biol. Chem.**, v.278, n.14, p.12094-100, 2003.

LIAN, C. L'alcoolisme, cause d'hypertension arterielle. **Acad. Natl. Med.**, v.74, p.525-28, 1915.

LINKOLA, J.; FYHRQUIST, F.; YLIKABRI, R. Renin, aldosterone and cortisol during ethanol intoxication and hangover. **Acta. Physiol. Scand.**, v.106, p.75-82, 1979.

LINKOLA, J.; TIKKANEN, I.; FYHRQUIST, F.; RUSI, M. Renin, water drinking, salt preference and blood pressure in alcohol preferring and alcohol avoiding rats. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v.12, p.293-296, 1980.

LIU, J.; TIAN, Z.; GAO, B.; KUNOS, G. Dose-dependent Activation of Antiapoptotic and Proapoptotic Pathways by Ethanol Treatment in Human Vascular Endothelial Cells. **The journal of biological chemistry**, v.277, p.20927-20933, 2002.

LORENZ, J.N.; LOREAUX, E.L.; DOSTANIC-LARSON, I. *et al.* ACTH-induced hypertension is dependent on the ouabain-binding site of the  $\alpha 2$ -Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase subunit. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.**, v. 295, p.H273–280, 2008.

LOU, Y.; WEN, C.; LI, M. *et al.* Decreased renal expression of nitric oxide synthase isoforms in adrenocorticotropin-induced and corticosterone-induced hypertension. **Hypertension**, v.37, p.1164–1170, 2001.

LUTHER, J.M.; BROWN, N.J. The rennin-angiotensin-aldosterone system and glucose homeostasis. **Trends Pharmacol. Sci.**, v.32, p.734-739, 2011.

MACMAHON, S. Alcohol consumption and hypertension. **Hypertension**, v.9, n.2, p.111-21, 1987.

MARINELLI, M. Dopaminergic reward pathways and effects of stress. In: al'Absi, M., editor. *Stress and Addiction: Biological and Psychological Mechanisms*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science; 2007. p. 41-83.

MATSUNO, K.; YAMADA, H.; IWATA, K.; JIN, D.; KATSUYAMA, M.; MATSUKI, M.; TAKAI, S.; YAMANISHI, K.; MIYAZAKI, M.; MATSUBARA, H.; YABE-NISHIMURA, C. Nox1 is involved in angiotensin II-mediated hypertension: a study in Nox1-deficient mice. **Circulation**, v.112, p.2677-2678, 2005.

MELIS, M.; SPIGA, S.; DIANA, M. The dopamine hypothesis of drug addiction: hypodopaminergic state. **Int.Rev.Neurobiol.**, v.63, p.101-154, 2005.

MILLERCHOEN, N,R.; RIGGS, D.S. Homeostatic control of plasma osmolality in the dog and the effect of ethanol. **Am J Physiol.**, v. 217, p.431–437, 1969.

MILON, H., FROMENT, A., GASPARD, P., GUIDOLLET, J., RIPOLE, J.P. Alcohol consumption and blood pressure in a French epidemiological study. **Eur. Heart J.**, v.3, p.59-64, 1982.

MOLLNAU, H.; WENDT, M.; SZOCS, K.; LASSEGUE, B.; SCHULZ, E.; OELZE, M.; LI H.; BODENSCHATZ, M.; AUGUST, M.; KLESCHYOV, A.L.; TSILIMINGAS, N.; WALTER, U.; FORSTERMANN, U.; MEINERTZ, T.; GRIENDLING, K.; MUNZEL, T. Effects of angiotensin II infusion on the expression and function of NAD(P)H oxidase and components of nitric oxide/cGMP signaling. **Circ. Res.**, v.20, p.58-65, 2002.

MONTEZANO, A.C.; TOUYZ, R.M. Oxidative stress, Noxs, and hypertension: Experimental evidence and clinical controversies. **Annals of Medicine**, v.44, p.2-16, 2012.

MÜNZEL, T.; HINK, U.; HEITZER,T.; MEINERTZ,T. Role for NADPH/NADH Oxidase in the modulation of Vascular Tone. **Annals New York Academy of Sciences**, p.387-400, 2002.

MUSABAYANE, C.T.; NDHLOVU, C.E.; MAMUTSE, G.; BWITITI, G.; BALMENT, R.J. Acute chloroquine administration increases renal sodium excretion. **J Trop Med Hyg.**, v.96, p.305-310, 1993.

MUSABAYANE, C.T.; NDHLOVU, C.E.; FORSLING, M.L.; BALMENT, R.J.. Interaction of aldosterone and oxytocin to influence renal sodium excretion in rats. **Exp Physiol.**, v.79, p.763-774, 1994.

NIU, X.L.; MADAMANCHI, N.R.; VENDROV, A.E.; TCHIVILEV, I. ROJAS, M.; MADAMANCHI, C.; BRANDES, R.P.; KRAUSE, K.H.; HUMPHRIES, J.; SMITH, A.; BURNAND, K.G.; RUNGE, M.S. Nox activator 1: a potential target for modulation of vascular reactive oxygen species in atherosclerotic arteries. **Circulation**, v.121, p.549-559, 2010.

O'KEEFE, J.H.; BYBEE, K.A.; LAVIE, C.J. Alcohol and cardiovascular health: the razor-sharp double-edged sword. **J Am Coll Cardiol.**, v.50, p. 1009-1014, 2007.

OUDOT, A.; MARTIN, C.; BUSSEUIL, D.; VERGELY, C.; DEMAISON, L.; ROCHETTE, L. NADPH oxidases are in part responsible for increased cardiovascular superoxide production during aging. **Free Radic Biol Med.**, v.40, p.2214–2222, 2006.

PALS, D.T.; COUH, S.J., Renin release induced by losartan (DuP 753), an angiotensin II receptor antagonist. **Clin. Exp. Hypertens.**, v.15, p.1-13, 1993.

PAXTON, W.G., MARRERO, M.B., KLEIN, J.D., DELAFONTAINE, P., BERK, B.C., BERNSTEIN, K.E. The angiotensin II AT1 receptor is tyrosine and serine phosphorylated and can serve as a substrate for the src family of tyrosine kinases. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v.200, p.260-67, 1994.

PHILLIPS, M.I., SPEAKMAN, E.A., KIMURA, B. Levels of angiotensin and molecular biology of the tissue renin angiotensin systems. **Regul. Pept.**, v.43, p.1-20, 1993.

PINARDI, G., BRIEVA, C., VINET, R. PENNA, M. Gen. Effects of chronic ethanol consumption on -adrenergic-induced contractions in rat thoracic aorta. **Pharmacol.**, v.23, n.2, p.245-8, 1992.

POLIKANDRIOTIS, J.A., RUPNOW, H.L., ELMS, S.C., CLEMPUS, R.E., CAMPBELL, D.J., SUTLIFF, R.L., BROWN, L.A., GUIDOT, D.M., HART, C.M. Chronic ethanol ingestion increases superoxide production and NADPH oxidase expression in the lung. **Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.**, v.34, n.3, p.314-9, 2006.

RAJAGOPALAN, S.S.; KURZ, S.; MUNZEL, T. Angiotensin II mediated hypertesion in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase

activation: Contribution to alterations of vasomotor tone. **J. Clin. Invest.**, v.97, p.1916-1923, 1996.

RESSTEL, L.B.; TIRAPELLI, C.R.; LANCHOTE, V.L. *et al.* Chronic ethanol consumption alters cardiovascular functions in conscious rats. **Life Sci.**, v.78, p.2179-2187, 2006.

RESSTEL, L.B.; SCOPINHO, A.A.; LOPES, DA SILVA A.; *et al.* Increased circulating vasopressin may account for ethanol-induced hypertension in rats. **Am J Hypertens.**, v.21, p.930-935, 2008.

RICE, K.K.; RICHTER, C.P. Increased sodium chloride and water intake of normal rats treated with desoxycorticosterone acetate. **Endocrinology**, v.33, p.106-115, 1943.

RICHARD, C.; LAUZIER, B.; DELEMASURE, S.; TALBOT, S.; GHIBU, S.; COLLIN, B., *et al.* Effects of angiotensin-1 converting enzyme inhibition on oxidative stress and bradykinin receptor expression during doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. **J Cardiovasc Pharmacol.**, v.52, p.278–285, 2008.

RICHARDSON, H.N.; LEE, S.Y.; O'DELL, L.E.; KOOB, G.F.; RIVIER, C.L. Alcohol self-administration acutely stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, but alcohol dependence leads to a dampened neuroendocrine state. **Eur. J. Neurosci.**, v.28, p.1641-1653, 2008.

ROBERTSON, G.L.; MAHR, E.A.; ATHAR, S.; SINHA, T. Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. **J Clin Invest.**, v.52, p.2340-2352, 1973.

ROCHA, J.T., HIPÓLITO, U.V., MARTINS-OLIVEIRA, A., TIRAPELLI, D.P., BATALHÃO, M.E., CARNIO, E.C., QUEIROZ, R.H., COELHO, E.B., CUNHA, T.M., TANUS-SANTOS, J.E., TIRAPELLI, C.R. Ethanol consumption alters the expression and reactivity of adrenomedullin in the rat mesenteric arterial bed. **Alcohol Alcohol.**, v.47, n.1, p. 9-17, 2012.

SACHINIDIS, A., GOUNI-BERTHOLD, I., SEUL, C., SEEWALD, S., KO, Y., SCHMITZ, U., VETTER, H. Early intracellular signalling pathway of ethanol in vascular smooth muscle cells. **Br. J. Pharmacol.**, v.128, n.8, p.1761-71, 1999.

SANNA, P.P.; FOLSOM, D.P.; BARIZO, M.J.; HIRSCH, M.D.; MELAI, K.R.; MACIEJEWSKI-LENOIR, D.; BLOOM, F.E. Chronic ethanol intake decreases vasopressin mRNA content in the rat hypothalamus: a PCR study. **Molec. Brain Res.**, v.19, p.241-245, 1993.

SATO, A.; SAKUMA, I.; GUTTERMAN, D.D. Mechanism of dilation to reactive oxygen species in human coronary arterioles. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.**, v.285, p.2345-2354, 2003.

SAUNDERS, J.B.; BEEVERS, D.G.; PATON, A. Alcohol-induced hypertension. **Lancet**, v.2, p.653-656, 1981.

SENTANDREU, M.A.; TOLDRÁ, F. A fluorescence-based protocol for quantifying. **Nat. Protol.**, v.5, p.2423-2427, 2006.

SCHLAICH, M.P.; PARNELL, M.M.; AHLERS, B.A.; FINCH, S.; MARSHALL, T.; ZHANG, W.Z.; KAYE, D.M. Impaired L-arginine transport and endothelial function in hypertensive and genetically predisposed normotensive subjects. **Circulation**, v.110, p.3680-3686, 2004.

SHAHAM, Y.; ERB, S.; STEWART, J. Stress-induced relapse to heroin and cocaine seeking in rats: a review. **Brain Res. Brain Res. Rev.**, v.33, p.13-33, 2000.

SHARMA, A.; SAURABHI, K.; YADAV, S.; JAIN, S.K.; PARMAR, D. Ethanol induced induction of cytochrome P450 2E1 and activation of mitogen activated protein kinases in peripheral blood lymphocytes. **Xenobiotica**, v.42, p.317-326, 2012.

SHIRPOOR, A.; SALAMI, S.; KHADEM-ANSARI, M.H.; HESHMATIAN, B.; ILKHANIZADEH, B. Long-term ethanol consumption initiates atherosclerosis in rat aorta through inflammatory stress and endothelial dysfunction. **Vascular Pharmacology**, v.57, p.72-77, 2012.



SIGGINS, G.R.; NIE, Z.; MADAMBA, S. A metabotropic hypothesis for ethanol sensitivity of GABAergic and glutamatergic central synapses. **Klewer Academic/Plenum**, p.135-143, 1999.

SILVA, T.P.; SILVEIRA, G.A.; FIOR-CHADI, D.R. Effects of ethanol consumption on vasopressin and neuropeptide Y immunoreactivity and mRNA expression in peripheral and central areas related to cardiovascular regulation. **Alcohol**, v.32, p.213-222, 2004.

SILVA, A.L.; RUGINSK, S.G.; UCHOA, E.T.; CRESTANI, C.C.; SCOPINHO, A.A.; CORREA, F.M.A.; DE MARTINIS, B.S.; ELIAS, L.L.K.; RESSTEL, L.B.; ANTUNES-RODRIGUES, J. Time-course of neuroendocrine changes and its correlation with hypertension induced by ethanol consumption. **Alcohol and Alcoholism**, v.1, p.1-10, 2013.

SINGH, R.R.; CULLEN-MCEWEN, L.A.; KETT, M.M. *et al.* Prenatal corticosterone exposure results in altered AT1/AT2, nephron deficit and hypertension in the rat offspring. **J Physiol.**, v.579, p.503–513, 2007.

SINHA, R. How does stress increase risk of drug abuse and relapse? **Psychopharmacology**, v.158, p.343-359, 2001.

SKLIROS, E.A., PAPADODIMA, S.A., SOTIROPOULOS, A., XIPNITOS, C., KOLLIAS, A., SPILIOPOULOU, C.A. Relationship Between Alcohol Consumption and Control of

Hypertension Among Elderly Greeks. The Nemea Primary Care Study. **Hellenic J Cardiol.**, v.53, p.26-32, 2012.

SOKABE, H. Phylogeny of the renal effects of angiotensin. *Kidney International*, v.6, p.263-271, 1974.

STEWART, C.W.; KENNEDY, R.H. Effects of chronic ethanol consumption on aortic constriction in male and female rats. **European Journal of Pharmacology**, v.366, p.55-60, 1999.

STRICKLAND, J.A.; WOOLES, W.R. Effect of acute and chronic ethanol on the agonist responses of vascular smooth muscle. **Eur J Pharmacol.**, v.152, p.83-91, 1988.

SUI, H.; WANG, W.; WANG, P.H.; LIU, L.S. Effect of glutathione peroxidase mimic ebselen (PZ51) on endothelium and vascular structure of stroke-prone spontaneously rats. **Blood Press.**, v.14, p.366-372, 2005.

SUZUKI, H.; MOTLEY, E.D.; FRANK, G.D.; UTSUNOMIYA, H.; EGUCHI, S. Recent progress in signal transduction research of the angiotensin II type-1 receptor: protein kinases, vascular dysfunction and structural requirement. **Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents**, v.3, p.305-322, 2005.

TAKEI, Y. Comparative physiology of body fluid regulation in vertebrates with special reference to thirst regulation. **Jpn J Physiol.**, v.50, p.171-186, 2000.

TAN, Y.; LI, X.; PRABHU, S.D. Angiotensin II plays a critical role in alcohol-induced cardiac oxidative damage, cell death, remodeling, and cardiomyopathy in PKC/NADPH oxidase-dependent manner. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.59, p.1477-1486, 2012.

TESFAMARIAM, B.; BROWN, M.L.; COHEN, R.A. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. **J Clin Invest.**, v.87, p.1643-1648, 1991.

THEVANANTHER, S.; BRECHER, A.S. Interaction of acetaldehyde with plasma proteins of the rennin-angiotensin system. **Alcohol**, v.11, p.493-499, 1994.

TIRAPELLI, C.R., AL-KHOURY, J., BKAILY, G., D'ORLEANS-JUSTE, P., LANCHOTE, V.L., UYEMURA, S.A., DE OLIVEIRA, A.M. Chronic ethanol consumption enhances phenylephrine-induced contraction in the isolated rat aorta. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.316, p.233-41, 2006a.

TIRAPELLI, C.R., CASOLARI, D.A., YOGI, A., MONTEZANO, A.C., TOSTES, R.C., LEGROS, E., D'ORLEANS-JUSTE, P., LANCHOTE, V.L., UYEMURA, S.A., DE OLIVEIRA, A.M. Chronic ethanol consumption enhances endothelin-1-induced contraction in the isolated rat carotid. **J. Exp. Pharmacol. Ther.** v.318, n.2, p.819-827, 2006b.

TIRAPELLI, C.R., LEONE, A., COELHO, E.B., RESSTEL, L.B., CORREA, F.M.A., LANCHOTE, V., UYEMURA, S., PADOVAN, C.M., DE OLIVEIRA, A.M. Effect of ethanol consumption on blood pressure and rat mesenteric arterial bed, aorta and carotid responsiveness. **J. Pharm. Pharmacol.**, v.59, n.7, p.985-993, 2007.

TIRAPELLI, C.R., LEONE, A.F., YOGI, A., TOSTES, R.C., LANCHOTE, V.L., UYEMURA, S.A., RESSTEL, L.B., CORRÊA, F.M., PADOVAN, C.M., DE OLIVEIRA, A.M., COELHO, E.B. Ethanol consumption increases blood pressure and alters the responsiveness of the mesenteric vasculature in rats. **J. Pharm. Pharmacol.**, v.60, n.3, p.331-41, 2008.

TODA, N.; AYAJIKI, K. Vascular actions of nitric oxide as affected by exposure to alcohol. **Alcohol**, v.45, p.347-355, 2010.

THOMAS, E.L. The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation. **Heart**, v.14, p.147S-154S, 2001.

TOUYZ, R.M.; HE, G.; DENG, L.Y.; SCHIFFRIN, E.L. Role of extracellular signal-regulated kinases in angiotensin II-stimulated contraction of smooth muscle cells from human resistance arteries. **Circulation.**, v. 99, p.392-399, 1999.

TOUYZ, R.M., SCHIFFRIN, E.L. Signal Transduction Mechanisms Mediating the Physiological and Pathophysiological Actions of Angiotensin II in Vascular Smooth Muscle Cells. **Pharmacol. Rev.**, v.52, n.4, p.639-72, 2000.

TOUYZ, R.M.; CRUZADO, M.; TABET, F.; YAO, G.; SALOMON, S.; SCHIFFRIN, E.L. Redox-dependent MAP kinase signaling by Ang II in vascular smooth muscle cells: role of receptor tyrosine kinase transactivation. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, v.81, p.159-167, 2003.

TOUYZ, R.M.; YAO, G.; VIEL, E.; AMIRI, F.; SCHIFFRIN, E.L. Angiotensin II and endothelin-1 regulate MAP kinases through different redox-dependent mechanisms in human vascular smooth muscle cells. **J Hypertens.**, v.22, p.1141–1149, 2004.

TOUYZ, R.M., PARAVICINI, T.M. NADPH Oxidases, Reactive Oxygen Species, and Hypertension: Clinical implications and therapeutic possibilities. **Diabetes Care.**, v.31, p.170-80, 2008.

UTKAN, T.; YILDIZ, F.; ILBAY, G.; OZDEMIRCI, S.; ERDE, B.F.; GACAR, N.; ULAK, G. Blood pressure and vascular reactivity to endothelin-1, phenylephrine, serotonin and acetylcholine following chronic alcohol consumption in vitro. **Fundam. Clin. Pharmacol.**, v.15, p.157-165, 2001.

VANDER, A.J. Chronic effects of lead on the renin-angiotensin system. **Environ Health Perspect**, v.78, p.77–83, 1988.

VIRDIS, A.; DURANTI, E.; TADDEI, S. Oxidative stress and vascular damage in hypertension: Role of Angiotensin II. **Int. J. Hypertens.**, p.1-7, 2011.

WARNHOLTZ, A.; NICKENIG, G.; SCHULZ, E. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the rennin-angiotensin system. **Circulation**, v.99, p.2027-2033, 1999.

WANG, X.; TREISTMAN, S.N.; LEMOS, J.R. Two types of high-threshold calcium currents inhibited by omegaconotoxin in nerve terminals of rat neurohypophysis. **Journal of Physiology**, v.445, p.181-199, 1992.

WANG, X.; MURPHY, T.J. Inhibition of cyclic AMP-dependent kinase by expression of a protein kinase inhibitor/enhanced green fluorescent fusion protein attenuates angiotensin II-induced type 1 AT1 receptor mRNA down-regulation in vascular smooth muscle cells. **Mol Pharmacol.**, v.54, p.514–524, 1998.

WATANABE,T.; BARKER, T.A.; BERK, B. Angiotensin II and endothelium: diverse signals and effects. **Hypertension**, v.45, p.163-9, 2005.

WEBER, D.S.; ROCIC, P.; MELLIS, A.M.; LAUDE, K.; LYLE, A.N.; HARRISON, D.G.; GRIENGLING, K.K. Angiotensin II-induced hypertrophy is potentiated in mice overexpressing p22phox in vascular smooth muscle. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.**, v.288, p.37-42, 2005.

WENG, Y.I.; SHUKLA, S.D. Effects os chronic ethanol treatment on the angiotensin II-mediated p42/44 mitogen-activated protein kinase and phosphorylase *a* activation in rat hepatocytes. **Alcohol**, v.29, p.83-90, 2003.

WILLIAMS, S.P.; ADAMS, R.D.; MUSTAFA, S.J. The effects of chronic ethanol treatment on endothelium-dependent responses in rat thoracic aorta. **Alcohol**, v.7, p.121-127, 1990.

WILSNACK, R; WILSNACK, S.C. Gender and alcohol: individual and social perspectives. **Rutgers Center of Alcohol Studies**: New Brunswick, New Jersey, EUA, p. 504, 1997.

WISE, R.A. Ventral tegmental glutamate: A role in stress-, cue-, and cocaine-induced reinstatement of cocaine-seeking. **Neuropharmacology**, 2008.

XAIO, F.; PUDDEFOOT, J.R.; VINSON, G.P. The expression of rennin and the formation of angiotensin II in bovine aortic endothelial cells. **J. Endocrinol.**, v.164, p.207-214, 2000.

XIN, X.; HE, J.; FRONTINI, M.G.; OGDEN, L.G.; MOTSAMAI, O.I.; WHELTON, P.K. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Hypertension**, v.38, p.1112-1117, 2001.

YAN, J.; TIE, G.; MESSINA, L. M. Tetrahydrobiopterin, L-arginine and vitamin C actsynergistically to decrease oxidative stress, increase nitricoxide and improve blood flow after induction of hindlimb ischemia in the rat. **Mol Med.**, v.18, p.676-684, 2012.

YANG, Z.W.; ZHENG, T.; ZHANG, A.; ALTURA, B.T.; ALTURA, B.M. Mechanisms of hydrogen peroxide-induced contraction of rat aorta. **Eur J Pharmacol.**, v.344, p.169-181, 1998.

YANG, Z.W.; ZHENG, T.; WANG, J.; ZHANG, A.; ALTURA, B.T.; ALTURA, B.M. Hydrogen peroxide induces contraction and raises  $[Ca^{2+}]_i$  in canine cerebral arterial smooth muscle: participation of cellular signaling pathways. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.**, v.360, p.646-653, 1999.

YANG, Z.W., WANG, J., ZHENG, T., ALTURA, B.T., ALTURA, B.M. Importance of PKC and PI3Ks in ethanol-induced contraction of cerebral arterial smooth muscle. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v.280, n.5, p.H2144-52, 2001a.



YANG, Z.W., WANG, J., ZHENG, T., ALTURA, B.T., ALTURA, B.M. Ethanol-induced contractions in cerebral arteries: role of tyrosine and mitogen-activated protein kinases. **Stroke**, v.32, n.1, p.249-57, 2001b.

YANG, Z.W., WANG, J., ZHENG, T., ALTURA, B.T., ALTURA, B.M. Roles of tyrosine kinase-, 1-phosphatidylinositol 3-kinase-, and mitogen-activated protein kinase-signaling pathways in ethanol-induced contractions of rat aortic smooth muscle: possible relation to alcohol-induced hypertension. **Alcohol**, v.28, n.1, p.17-28, 2002.

YANG, Z.; VENARDOS, K.; JONES, E.; MORRIS, B.J.; CHIN-DUSTING, J.; KAYE, DM. Identification of a novel polymorphism in the 3'UTR of the L-arginine transporter gene SLC7A1: contribution to hypertension and endothelial dysfunction. **Circulation**, v.115, p.1269-1274, 2007.

YANG, B.; TAN, Y.; WANG, B.; MIAO, X.; CHEN, Q.; ZHENG, Y.; CAI, L. Deletion of angiotensin II type 1 receptor gene or scavenger of superoxide prevents chronic alcohol-induced aortic damage and remodeling. **J. Cell. Mol. Med.**, v.16, n.10, p.2530-2538, 2012.

YOGI, A.; CALLERA, G.E.; HIPÓLITO, U.V.; SILVA, C.R.; TOUYZ, R.M.; TIRAPELLI, C.R. Ethanol-induced vasoconstriction is mediated via redox-sensitive cyclo-oxygenase-dependent mechanisms. **Clin. Sci.**, v.118, p.657-668, 2010.

YOGI, A.; CALLERA, G.E.; MECAWI, A.S.; BATALHÃO, M.E.; CARNIO, E.C.; ANTUNES-RODRIGUES, J.; QUEIROZ, R.H.; TOUYZ, R.M.; TIRAPELLI, C.R. Acute ethanol intake induces superoxide anion generation and mitogen-activated protein kinase phosphorylation in rat aorta: A role for angiotensin type 1 receptor. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, p.1-9, 2012.

ZAFARI, A.M., USHIO-FUKAI, M., AKERS, M., YIN, Q., SHAH, A., HARRISON, D.G., TAYLOR, W.R., GRIENGLING, K.K. Novel role of NADH/NADPH oxidase-derived hydrogen peroxide in angiotensin II induced hypertrophy of rat vascular smooth muscle cells. **Hypertension**, v.32, p.488-95, 1998.

ZAFARI, A.M.; USHIO-FUKAI, M.; MINIERI, C.A.; AKERS, M.; LASSEGUE, B.; GRIENGLING, K.K. Arachidonic acid metabolites mediate angiotensin II-induced NADH/NADPH oxidase activity and hypertrophy in vascular smooth muscle cells. **Antioxid Redox Signal**, v.1, p.167-179, 1999.

ZANCHETTI, A.; STELLA, A.; LEONETTI, G.; MORGANTI, A.; TERZOLI, L. Control of renin release: a review of experimental evidence and clinical implications. **Am J Cardiol.**, v.37, p.675-691, 1976.

ZHANG, G.; KIMURA, S.; MURAO, K.; SHIMIZU, J.; MATSUYOSHI, H.; TAKAKI, M. Role of neuronal NO synthase in regulating vascular superoxide levels and mitogen-activated protein kinase phosphorylation. **Cardiovascular Research.**, v.81, p.389-399, 2009.

ZHENG, X. L.; MOKASHI, S.; HOLLENBERG, M. D. Contractile action of ethanol in guinea pig gastric smooth muscle: inhibition by tyrosine kinase inhibitors and comparison with the contractile action of epidermal growth factor-urogastrone. **J Pharmacol Exp Ther.**, v.282, p.485–495, 1997.

VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 95, n. 1, 2010.

I DIRETRIZ DE PREVENÇÃO CARDIOVASCULAR. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 101, n. 6, 2013.