UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Conseqüências do estresse crônico ou agudo sobre
as ações vasculares da Angiotensina II e da Angiotensina 1-7
em carótidas de ratos**

Tamy Midori Banin

Ribeirão Preto

2011

RESUMO

BANIN, T.M. **Conseqüências do estresse crônico ou agudo sobre as ações vasculares da angiotensina II e da angiotensina 1-7 em carótidas de ratos.** 2011. 112f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

O estresse crônico ou agudo pode alterar diversas funções relacionadas ao sistema cardiovascular, ocasionando doenças cardíacas. O sistema renina-angiotensina (SRA), importante participante do controle dessas funções, é profundamente afetado em resposta ao estresse. A angiotensina II (Ang II) é reconhecida como hormônio multifuncional que influencia diversos processos celulares importantes para a regulação da função vascular, incluindo regulação do tônus vascular, crescimento celular, dentre outros. Outro componente do SRA é a angiotensina 1-7 (Ang 1-7), suas ações vasculares envolvem aumento na produção de prostanóides vasodilatadores, óxido nítrico e fator hiperpolarizante derivado do endotélio. O objetivo do presente trabalho foi avaliar as conseqüências do estresse, agudo ou crônico, sobre as atividades vasomotoras da Ang II e da Ang 1-7, os mecanismos envolvidos na contração e relaxamento induzidos, respectivamente, por estes peptídeos e as modificações na expressão dos receptores AT₁, AT₂ e *Mas*, em carótida de ratos. O estresse crônico levou à diminuição do ganho de peso corpóreo dos animais, promoveu remodelamento das artérias carótidas, com significativo aumento da camada média acompanhada de redução da resposta de relaxamento da Ang 1-7, embora a expressão de seus receptores, do tipo *Mas*, estivesse aumentada. A maior expressão de receptores de Ang II, AT₁ e AT₂, desencadeada pelo estresse agudo não alterou a resposta contrátil deste peptídeo. Em carótidas de animais submetidos ao estresse crônico observa-se redução do E_{max} da Ang II e da Ang 1-7 após incubação com indometacina, sugerindo que prostanóides estão envolvidos na resposta vascular tanto da Ang II quanto da Ang 1-7 em situações de exposição prolongada ao estresse. A maior expressão de nitrotirosina em carótidas de animais expostos tanto ao estresse agudo quanto crônico, demonstra que o óxido nítrico e estresse oxidativo parecem estar relacionados às alterações vasomotoras, em resposta aos peptídeos Ang II e Ang 1-7. Foi evidenciado que o estresse agudo eleva significativamente os níveis plasmáticos de corticosterona e a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). Estes dados sugerem que os estresses agudo e crônico, por imobilização, alteram a expressão de receptores do SRA e a vasoatividade de carótidas em resposta à Ang II e Ang 1-7 em função de diferentes mecanismos celulares.

Palavras-chave: Estresse agudo, Estresse crônico, Angiotensina II, Angiotensina 1-7 e Reatividade Vascular.

1. INTRODUÇÃO

Estado da Arte

As doenças cardiovasculares representam um problema de saúde pública e, em geral, estão relacionadas a alterações na estrutura da parede dos vasos sanguíneos (FRUCHART & DURIEZ, 2001; IP et al., 1990).

A parede arterial, em condições normais, é composta por três camadas distintas. A camada adventícia, formada por diferentes células, fibras e terminações nervosas que lhe conferem seu principal papel fisiológico: a mediação nervosa (RHODIN, 1980). A camada média, que é composta por fibras de colágeno, fibras elásticas, proteoglicanas e principalmente por células musculares lisas de dois tipos: células que expressam proteínas responsáveis pela contração do músculo liso (α -actina e cadeia pesada de miosina), e aquelas desprovidas de proteínas contráteis (MAJESKY & SCHWARTZ, 1990; MAJESKY et al., 1992; HOLFIELD et al., 1996). A camada mais interna é denominada de íntima, e é composta por uma camada simples e contínua de células endoteliais (JAVID, 1979, ROSS & GLOMEST, 1973).

Estímulos fisiológicos podem levar ao aumento, diminuição ou mudança na forma dos componentes da parede arterial (TOUYZ & SCHIFFRIN, 2000) e consequentemente na estrutura dos vasos sanguíneos. Uma das doenças relacionadas à desordem na estrutura dos vasos é a aterosclerose, caracterizada por um complexo processo que envolve células inflamatórias, disfunção endotelial, proliferação de células do músculo liso, entre outros e que pode bloquear o fluxo sanguíneo (ROSS, 1999; LUSIS, 2000).

Estudos demonstram que os estresses físico e psicológico contribuem significativamente para o desenvolvimento da aterosclerose (KAPLAN et al., 1983; WILLIAMS et al, 1993). O estresse crônico pode levar a um aumento da reatividade cardiovascular em adolescentes, aumentando assim o risco para aterosclerose subclínica (LOW et al., 2009).

No sistema nervoso central, o estresse pode aumentar a produção de angiotensina II (Ang II), aumentando a secreção do fator liberador de corticotropina (FLC) e a atividade simpática central, levando a ativação do eixo hipotálamo-

pituitária-adrenal (HPA) e do sistema nervoso simpático adrenomedular (De MATTEO et al., 2006; SAAVEDRA et al., 2005).

Os efeitos fisiológicos da Ang II são atribuídos à ativação de dois tipos de receptores, denominados AT₁ e AT₂ (De GASPARO et al., 2000).

A maioria das funções fisiológicas desempenhadas pela Ang II é mediada pelo receptor do tipo AT₁. Este, quando ativado promove vasoconstrição, retenção de sódio, secreção de aldosterona, proliferação celular (SEALEY & LARAGH, 1995). O receptor AT₂ exerce funções opostas às mediadas pelo AT₁ (NOUET & NAHAMIAS, 2000), desencadeando vasodilatação, apoptose, inibição do crescimento e da proliferação celular, regeneração, entre outras funções (NAKAJIMA et al., 1995; YAMADA et al., 1996).

Outro componente do sistema renina angiotensina (SRA) é a angiotensina 1-7 (Ang 1-7), que pode ser formada a partir da Ang II, e ativar os receptores AT₁, AT₂ e Mas. Estudos demonstram que as ações vasculares da Ang 1-7 podem envolver aumento na produção de prostanóides vasodilatadores, óxido nítrico e fator hiperpolarizante do endotélio (BROSNIHAN et al., 1996; MUTHALIF et al., 1998; HEITSCH et al., 2001), além de participar da inibição da proliferação de células do músculo liso vascular (MUTHALIF et al., 1998).

No limite do nosso conhecimento não existem relatos sobre as consequências do estresse crônico e agudo sobre expressão e/ou função dos receptores AT₁, e Mas no controle do tônus vascular em carótidas de ratos. Assim sendo este trabalho avaliou de que maneira o estresse por imobilização crônica ou aguda afetam os mecanismos de transdução envolvidos na contração desencadeada pela Ang II e no relaxamento induzido pela Ang 1-7, bem como a expressão dos receptores ativados por estes peptídeos em carótida de ratos.

Revisão da Literatura

Estresse é o estado de desarmonia ou de ameaça à homeostasia, provocado por estressores psicológicos, ambientais ou fisiológicos, que leva a respostas adaptativas tanto específicas quanto generalizadas (CHROUSOS & GOLD, 1992, BLACK 2006).

Estudos comprovam que o estresse físico e/ou psicológico contribui de maneira importante para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares como aterosclerose (KAPLAN et al., 1983, WILLIAMS et al., 2000), doença arterial coronariana (ROZANSKI et al., 1988; STRIKE & STEPTOE, 2004) e isquemia do miocárdio (BLUMENTHAL, et al., 1995).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2009), estresse colabora para o desenvolvimento de doenças cardíacas de duas maneiras: uma delas é o estilo de vida pouco saudável, em que o indivíduo estressado passa a viver sedentariamente, abusa do álcool, do cigarro e não adere à saúde preventiva (prevalente em pessoas acometidas pelo estresse crônico). A segunda maneira é a resposta fisiológica ao estímulo estressor, com o aumento na produção de hormônios (noradrenalina, adrenalina e cortisona) envolvidos na resposta ao estresse, que pode elevar a frequência cardíaca e pressão arterial ou o nível de lipídios e glicose no sangue.

O estresse psicológico e emocional ativa o sistema nervoso simpático (SNS) levando impulsos do centro cortical ao hipotálamo. São liberados mediadores químicos como a noradrenalina (NA), serotonina e acetilcolina, que ativam células do núcleo paraventricular do hipotálamo a produzir Fatores de Liberação de Corticotropina (FLC), os principais coordenadores da resposta ao estresse. (BLACK, 1994a; 1994b). Estes chegam à hipófise anterior onde ativam o corticotropo, que produz o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). O ACTH estimula o córtex da adrenal a produzir corticoesteróides que, juntamente com a adrenalina e NA, liberadas pelo SNS, são os principais hormônios do estresse.

O sistema renina-angiotensina (SRA) também é alterado em consequência do estresse. A inervação dos rins pelo SNS, pode resultar na produção de renina, iniciando uma série de reações em que a renina e a enzima conversora de angiotensina (ECA) produzem angiotensina II (Ang II), elevando a pressão arterial e frequência cardíaca (BLACK & GARBUTT, 2002).

Estudos demonstram que na interação da Ang II com o SNS, há aumento do efeito contrátil noradrenérgico em músculos lisos. Este efeito pode ser explicado pela despolarização da membrana das células do músculo liso, em valores próximos do nível de disparo do potencial de ação ou pelos efeitos pré-sinápticos do peptídeo (STARKE, 1977).

Sabe-se também, que o estresse comportamental, ao aumentar a atividade do SNS, pode alterar o relaxamento vascular endotélio-dependente (WILLIAMS et al., 1991; WILLIAMS et al., 1993; STRAWN et al., 1991) e alterar a atividade da acetilcolina, liberada pelo Sistema Nervoso Parassimpático, que produz relaxamento através da formação de diversas substâncias vasodilatadoras como óxido nítrico, fator hiperpolarizante derivado do endotélio e prostaciclina (KAMARCK & JENNINGS, 1991; YANG et al. 1991).

Diversos estudos de reatividade vascular descrevem respostas adaptativas ao estresse. CORDELLINI & VASSILIEFF (1998) demonstraram que houve diminuição da vasoconstrição, em resposta à NA, em aorta de ratos submetidos ao estresse agudo por imobilização e que este efeito foi potencializado em aortas de animais submetidos ao estresse crônico. WEBB e colaboradores (1987) observaram aumento da resposta vasodilatadora da acetilcolina em aorta de camundongos expostos ao estresse social e CHUNG et al. (2010), ao estudar as conseqüências do estresse crônico por imobilização em ratos, demonstraram que houve diminuição do relaxamento na artéria mesentérica superior em resposta à acetilcolina, e que este efeito não foi reproduzido em resposta ao nitroprussiato de sódio, sugerindo que este modelo de estresse prejudica a função endotelial.

CHIES et al. (2003) relataram que após sessões de estresse agudo, promovido por nado forçado, não houve alterações na reatividade a Ang II, em aorta torácica e artérias mesentéricas de ratos, intactas ou desprovidas de endotélio. No entanto, o estresse crônico diminuiu o efeito máximo (Emax) da Ang II em ambos os leitos vasculares sem endotélio. Os autores sugerem que a redução do Emax pode ser decorrente de mecanismos de adaptação ao estresse e que estes mecanismos são independentes do endotélio. Os estudos de CHIES et al. (2003) demonstraram também, não haver alterações na reatividade vascular à fenilefrina tanto em aorta quanto em artérias mesentéricas de ratos submetidos ao estresse crônico ou agudo.

O conjunto destes resultados sugere que as conseqüências do estresse sobre a resposta vascular é leito e agonista específica.

A Ang II é o peptídeo com maior bioatividade do SRA e tem papel crucial no controle da homeostasia cardiovascular (HIGUCHI et al., 2007). Foi originalmente descrita como um potente vasoconstritor e hoje é reconhecida como hormônio multifuncional que influencia diversos processos celulares importantes para a regulação da função vascular, incluindo crescimento celular, apoptose, migração, inflamação e fibrose (WOLF & WENZEL, 2004; TOUYZ & SCHIFFRIN, 2000).

Existem pelo menos dois receptores, com sete domínios transmembrana, acoplados à proteína G (GPCR) que medeiam os efeitos fisiológicos da Ang II, os receptores AT₁ e AT₂ (HIGUCHI, 2007). Estes receptores possuem 34% de homologia estrutural e suas principais diferenças encontram-se na terceira alça intracelular e na porção carboxi-terminal. Tais diferenças permitem que os antagonistas se liguem de maneira seletiva a cada receptor (MUKOYAMA et al., 1993; INAGAMI et al., 1999).

O receptor AT₁ medeia a maioria das ações fisiológicas e fisiopatológicas da Ang II, este subtipo é expresso predominantemente em células cardiovasculares, como as células do músculo liso vascular. Através deste receptor, a Ang II ativa inúmeras vias de sinalização citoplasmática, induzindo hipertrofia, hiperplasia e migração, que podem contribuir para o remodelamento vascular (GRIENDELING et al., 1997).

Em 2004, FUKADA et al. demonstraram que a contração induzida pela Ang II em carótida de ratos é dependente da ativação dos receptores AT₁.

Os receptores do tipo AT₂ exercem função anti-proliferativa e pró-apoptótica em células musculares lisas, principalmente por antagonizar os receptores AT₁ (GRIENDELING et al., 1996). Eles são altamente expressos nos tecidos fetais, incluindo a aorta fetal, mesenquima gastrointestinal, tecido conectivo, cérebro e medula da adrenal. A expressão dos receptores AT₂, declina após o nascimento, sugerindo que são importantes no desenvolvimento fetal e pode ser induzido em condições patológicas na vida adulta (SHANMUGAM et al., 1996).

Muitas vezes, os efeitos farmacológicos do AT₂ só podem ser evidenciados após o bloqueio do receptor AT₁, como observado por SAVOIA et al. (2006) que, ao bloquearem o receptor AT₁ notaram um aumento de cerca de duas a três vezes na expressão de AT₂ e na produção de óxido nítrico (NO) em artérias de animais hipertensos, demonstrando haver interação entre estes subtipos de receptores.

Outro componente do SRA é a angiotensina 1-7, que pode ser formada a partir da Ang I e da Ang II através de muitas enzimas como a prolil-endopeptidase (GREENE et al., 1982), neutral-endopeptidase (YAMAMOTO et al. 1992), prolil-carboxipetidase (WELCHES et al., 1991) e pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), expressa extensivamente no coração, mas também está localizada no endotélio vascular (VICKERS et al., 2002) (Fig.1).

SANTOS et al. (1994) observaram que o vaso sanguíneo é um importante local de formação e ação biológica da Ang 1-7.

Estudos demonstram que as ações vasculares da Ang 1-7 podem envolver aumento na produção de prostanóides vasodilatadores, óxido nítrico e fator hiperpolarizante do endotélio (BROSNIHAN & FERRARIO, 1996; MUTHALIF et al., 1998; HEITSCH et al., 2001), além de participar da inibição da proliferação de células do músculo liso vascular (MUTHALIF et al., 1998).

Os efeitos da Ang 1-7 podem ser mediados pelos receptores AT₁, AT₂ e *Mas*, sendo que este peptídeo possui maior afinidade pelo GPCR *Mas* (faixa picomolar) e menor afinidade pelos receptores AT₁ e AT₂ (faixa micromolar) (BENTER et al, 1993; MAHON et al, 1994; REN et al, 2002; SANTOS et al, 2003, NEVES et al, 2003, SAMPAIO et al, 2003).

A Ang 1-7 desencadeia efeitos cardiovasculares que podem ser completamente bloqueados pelo antagonista seletivo do receptor de Ang 1-7, A-779. Estudos demonstram também que a Ang 1-7 pode promover relaxamento vascular dependente (FETERIK et al., 2000) ou independente de endotélio (LE TRAN & FORSTER, 1997) e que este peptídeo participa da regulação da pressão arterial (BENTER et al., 1995).

A ausência do receptor *Mas* resulta em aumento da pressão sanguínea, disfunção endotelial e desequilíbrio entre NO e espécies reativas de oxigênio (EROs) (XU et al., 2008). Em aortas de camundongos deficientes para o receptor *Mas*, não há relaxamento em resposta à Ang 1-7, o que demonstra a funcionalidade de tais estruturas (SANTOS et al, 2003).

TIRAPELLI et al. (2006), demonstraram que a Ang 1-7 induz relaxamento dependente de concentração em carótidas, sem endotélio, de ratos. Adicionalmente, observaram que este efeito foi inibido pelo A-779, confirmando que a ação relaxante apresentada por este peptídeo é dependente da ativação do receptor *Mas*.

Fig.1 Cascata do Sistema Renina-Angiotensina (SANTOS et al., 2008).

Abreviações: ACE, enzima conversora de angiotensina; Ang, angiotensina; AMP, aminopeptidase; AT1, receptor de AngII do tipo 1; AT2, receptor de Ang II do tipo 2; Mas, receptor de Ang 1-7; D-Amp, dipeptidil-aminopeptidase; IRAP, aminopeptidase regulada por insulina; PCP, prolil-carboxipeptidase; PEP, prolil-endopeptidase; NEP, neutral-endopeptidase; (P)RR, receptor de renina/prorenina.

Existem vários modelos de estresse psicológico que podem ser induzidos por procedimentos físicos e psicológicos (BIERHAUS et al., 2003). Dentre os estressores psicológicos estão inclusos: conflitos de ordem social e competição por recursos (SAPOLSKY, 1982; WOOD et al., 2003, nado forçado (BISPO & PEREIRA, 1992), temperaturas aversivas (HASHIMOTO et al., 2001), e restrição/contenção e imobilização, que em geral são acompanhados por medo e ansiedade (CONRAD et al., 1999; GAMEIRO et al., 2006).

É provável que a indução de estresse por restrição ou imobilização seja o método mais popular, especialmente em experimentos que envolvem roedores, por ser simples, causar pouca dor e raramente danos corporais ao animal. A imobilização é uma variação procedimental da restrição/contenção, comumente

descrita como restrição de locomoção, que não limita o movimento de membros específicos (BUYNITSKY & MOSTOFKY, 2009).

As mudanças fisiológicas mais comuns associadas ao estresse por imobilização incluem aumento dos níveis de ACTH e corticosterona. KVETNANSKY & MIKULAJ (1970) observaram também, aumento da liberação das catecolaminas pelas glândulas adrenais em resposta ao estresse crônico por imobilização.

Foi observado ainda, que tanto o estresse quanto a Ang II tem importância particular no *turnover* de NA cerebral (especialmente no hipocampo, amígdala e hipotálamo), e na síntese e liberação de diferentes neurotransmissores (IDA et al., 1985; JEZOVA et al., 1998; GELBAND et al., 1997; TANAKA et al., 1983). Em ratos não estressados, a Ang II exógena aumenta a liberação de NA em áreas específicas do cérebro, enquanto que em ratos submetidos ao estresse por imobilização, a Ang II atenua a liberação de NA (GEORGIEV et al., 1992).

Estudos demonstram que os receptores de Ang II, principalmente o receptor AT₁, são amplamente distribuídos pelo cérebro e podem ser encontrados em áreas de regulação da resposta ao estresse (SAAVEDRA, 2004; 2005). SAAVEDRA et al. (2004) demonstraram que os receptores AT₁ desempenham papel importante na regulação do eixo HPA em vários níveis de estresse.

O estresse por imobilização aumenta a expressão dos receptores AT_{1A} (um subtipo do receptor AT₁) e mRNA de AT₂ no núcleo paraventricular (PVN) e locus coeruleus, além de aumentar o receptor AT₁ no órgão subfornical, hipófise anterior e PVN (CASTREN & SAAVEDRA, 1988).

Em estresse por isolamento ou retenção, observou-se aumento expressivo dos receptores AT₁ e AT₂, na zona glomerulosa, medula adrenal e hipófise anterior (LEONG et al., 2002; ARMANDO et al., 2001).

DUMONT et al. (1999) também observaram que os receptores de Ang II são alvos centrais na regulação do estresse por imobilização crônica e aguda. Os autores relatam que, em ratos não estressados, a expressão basal mRNA dos receptores AT₁ e AT₂, é mínima, enquanto que em ratos submetidos ao estresse por imobilização aguda há aumento da expressão destes receptores, no núcleo paraventricular do hipotálamo (PVH) e no locus coeruleus, respectivamente, após 90-150min de exposição ao estresse. Eles observaram também que em ratos submetidos ao estresse por imobilização crônica houve aumento da expressão de mRNA AT₂ após 90 min de estresse, sendo que estes níveis permaneceram

elevados por pelo menos 360 min. Adicionalmente, observaram que o estresse crônico e intermitente não diminuiu a expressão de AT_{1A} no PVH, sugerindo que a integridade destes receptores pode estar associada à manutenção da reatividade ao estresse.

MC DOUGALL et al. (2000), sugerem que a adaptação fisiológica ao estresse por restrição está associada a mudanças na densidade dos receptores de vasopressina V_{1A} , AT_1 e AT_2 no cérebro e nos rins. Os autores observaram diminuição de V_{1A} em resposta ao estresse agudo e crônico tanto em ratos normotensos quanto em hipertensos, aumento dos receptores AT_1 em hipertensos e insignificantes mudanças nos níveis de AT_2 . Os receptores AT_2 são os principais receptores adrenomedulares e podem interagir com os receptores AT_1 na regulação da síntese e liberação de catecolaminas, em resposta ao estresse (JEZOVA et al. 2003). Em ratos, os receptores de Ang II, no locus coeruleus são do tipo AT_2 (TSUTSUMI & SAAVEDRA, 1991), o que implica na participação destes receptores na regulação central e periférica durante o estresse (JEZOVA et al. 2003, SAAVEDRA, 1999).

CHUNG e colaboradores (2010) demonstraram, ainda, que o estresse crônico por imobilização induz estresse oxidativo, em artéria mesentérica superior de ratos, por ativar a via de sinalização Ang II – AT_1 , provocando disfunção endotelial.

O conhecimento de como o estresse afeta a funcionalidade do sistema renina-angiotensina na artéria carótida é fundamental se considerarmos que alterações em seu tônus podem ser deletérias a estrutura e atividade do sistema nervoso central devido ao papel crucial deste leito vascular no suprimento sanguíneo cerebral.

Com base no exposto, o presente estudo baseou-se na hipótese de que o estresse agudo ou crônico pode afetar a expressão e função de receptores do tipo AT_1 e *Mas*, modificando a atividade vasoativa da Ang II e Ang 1-7, em carótida de ratos.

6. CONCLUSÕES GERAIS

Estresse Agudo

Este trabalho demonstrou que o estresse agudo não acarreta alterações no peso corpóreo, no peso seco e na estrutura das artérias carótidas de ratos. Entretanto, o estresse agudo promoveu um aumento da concentração plasmática do glicocorticóide relacionado ao estresse, corticosterona.

- **Ang 1-7**

O estresse agudo promoveu diminuição do Emax da Ang 1-7 em carótidas sem endotélio. Esta redução do Emax não envolve prostanóides, uma vez que na presença do inibidor da COX a resposta não se altera em relação àquela observada na ausência do inibidor.

Este trabalho demonstrou que estresse agudo promove aumento na expressão das isoformas endotelial e induzida da enzima óxido nítrico sintase, porém reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico, assim sendo, esta pode ser a razão pela qual o relaxamento induzido pela Ang 1-7 está prejudicado.

- **Ang II**

O estresse agudo não promove alterações significativas nos valores de pD_2 e no Emax da Ang II, embora a expressão de seus receptores, AT_1 e AT_2 , esteja aumentada sugerindo que estes receptores não estejam funcionais ou ativos.

Estresse Crônico

Os resultados deste trabalho demonstram que o estresse crônico pode diminuir o peso seco das artérias carótidas e o ganho de peso corpóreo dos animais.

O presente estudo demonstrou também que o estresse crônico pode causar alterações na estrutura do vaso, confirmadas pelo aumento na espessura da camada média das artérias. Este espessamento está relacionado à hipertrofia de células do músculo liso e ao aumento na expressão da α -actina, indicando um processo de remodelamento.

- **Ang 1-7**

O estresse crônico aumentou a expressão de receptores *Mas*, contudo diminuiu o relaxamento induzido pela Ang 1-7 em carótidas intactas.

Em decorrência da redução do Emax da Ang 1-7 na presença de inibidor das COX, sugere-se que os prostanóides fazem parte da resposta inibitória de relaxamento da Ang 1-7 em situações de estresse crônico.

Os resultados obtidos pela análise imunohistoquímica para nitrotirosina demonstram que o estresse crônico promove formação de EROs. Os estudos de reatividade vascular comprovam sua participação na resposta vasodilatadora da Ang 1-7 em artérias de animais submetidos ao estresse crônico.

- **Ang II**

O estresse crônico aumenta a potência da Ang II em carótidas intactas, porém não afeta seu efeito máximo.

Em situações de estresse crônico, pode-se sugerir que há participação de prostanóides vasoconstritores e vasodilatadores provenientes do endotélio, porém que os vasoconstritores têm maior participação nesta resposta, pois na presença de indometacina, houve redução do Emax da AngII.

Este trabalho demonstrou que o estresse crônico aumenta a expressão das isoformas endotelial, induzida e neural, sem, no entanto, alterar a biodisponibilidade de óxido nítrico. A inibição das NOS pelo L-NAME, diminuiu a resposta contrátil da Ang II, sugerindo que estejam sendo geradas espécies reativas de oxigênio, decorrentes do desacoplamento das NOS e que estas espécies fazem parte da resposta da Ang II. As espécies reativas envolvidas em tal resposta são o peróxido de hidrogênio e o ânion superóxido.

Assim sendo, pode-se concluir que o estresse agudo e o estresse crônico promovem alterações na expressão dos receptores AT_1 , AT_2 ou *Mas* e nos mecanismos celulares decorrentes da ativação desses receptores. Esse conjunto de informações é indicativo das consequências do estresse agudo ou crônico sobre o Sistema Renina-Angiotensina, importante no controle das funções cardiovasculares.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, S.A.; ANSELMO-FRANCI, J.A.; ROSA E SILVA, A.A.; LAMANO CARVALHO, T.L. Chronic intermittent immobilization stress of male rats throughout sexual development: a stress protocol. **Experimental Physiology**, v. 83, p. 701-104, 1998.

ARDAILLOU, R.; CHANSEL D. Synthesis and effects of active fragments of angiotensin II. **Kidney International**, v. 52, p. 1458-1468, 1997.

ARDAILLOU, R. Angiotensin receptors. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, p. S30-S39, 1999.

ARMANDO, I.; CARRANZA, A.; NISHIMURA, Y.; HOE, K.L.; BARONTINI, M.; TERRO'N, J.A. Peripheral administration of an angiotensin II AT₁ receptor antagonist decreases the hypothalamic–pituitary–adrenal response to stress. **Endocrinology**, v. 142, p. 3880–3889, 2001.

BENTER, I.F.; DIZ, D.I.; FERRARIO, C.M. Cardiovascular actions of Angiotensin (1-7). **Peptides**, v. 14, p. 679-684, 1993.

BENTER, I.F.; FERRARIO, C.M.; MORRIS, M.; DIZ, D.I. Antihypertensive actions of angiotensin-(1–7) in spontaneously hypertensive rats. **American Journal of Physiology - Heart Circulation Physiology**, v. 269, p. H313–H319, 1995.

BIERHAUS, A.; WOLF, J.; ANDRASSY, M.; ROHLER, N.; HUMPERT, P.M.; PETROV, D.; FERSTL, R.; EYNATTEN, M. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. **Proceedings of the National Academy Sciences**, v. 100, p. 1920-1925, 2003.

BISPO, D.L.; PEREIRA, O.C.M. Involvement of swimming-induced acute stress in the sensitivity of rat vas deferens to norepinephrine. **General Pharmacology**, v. 23, p. 1125-1128, 1992.

BLACK, P.H. Immune system– central nervous system interactions: effect and immunomodulatory consequences of immune system mediators on the brain. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 38, p. 7–12, 1994a.

BLACK, P.H. Central nervous system– immune system interactions: psychoneuroendocrinology of stress and its immune consequences. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 38, p. 1–6, 1994b.

BLACK, P.H.; GARBUTT, L.D. Stress, inflammation and cardiovascular disease. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 51, n. 1, p. 1-23, 2002.

BLACK, P.H. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. **Brain, Behavior and Immunity**, v. 16, n. 6, p. 622-653, 2002.

BLACK, P.H. The inflammatory consequences of psychologic stress: Relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II. **Medical Hypotheses**, v. 67, p. 879-891, 2006.

BLUMENTHAL, J.A.; JIANG, W.; WAUGH, R.A.; FRID, D.J.; MORRIS, J.J.; COLEMAN, R.E.; HANSON, M.; BABYAK, M.; THYRUM, E.T.; KRANTZ, D.S.; O'CONNOR, C. Mental stress-induced ischemia in the laboratory and ambulatory ischemia during daily life. Association and hemodynamic features. **Circulation**, v. 92, p. 2102-2108, 1995.

BROSNIHAN K.B.; LI, P.; FERRARIO, C.M. Angiotensin-(1-7) dilates canine coronary arteries through kinins and nitric oxide. **Hypertension**, v. 27, pt. 2, p. 523-528, 1996.

BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill Interamericana do Brasil, 11.ed, 2006.

BUYNITSKY, T.; MOSTOFSKY, D.I. Restraint stress in behavioral research: Recent developments. **Neuroscience & Behavioral Reviews**, v. 33, p. 1089-1098, 2009.

CASTREN, E.; SAAVEDRA, J.M. Repeated stress increases the density of angiotensin II binding sites in rat paraventricular nucleus and subfornical organ. **Endocrinology**, v. 122, p. 370-372, 1988.

CATT, K.J.; SANDBERG, K.; BALLA, T. Angiotensin II receptor and signal transduction mechanisms. In: Raizada, M.K.; Phillips, M.I.; Sumners, C. Cellular and molecular biology of the renin-angiotensin system. Boca Raton, Fla.: CRC Press, p. 307-56, 1993.

CHIES, A.B.; CORRÊA, F.M.A.; ANDRADE, C.R.; ROSA-E-SILVA, A.A.M.; PEREIRA, F.C.; OLIVEIRA, A.M.; Vascular non-endothelial nitric oxide induced by swimming exercise stress in rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 30, p. 951-957, 2003.

CHROUSOS, G.P.; GOLD, P.W. The concepts of stress and stress system disorders. **Journal of the American Medical Association**, v. 267, p. 1244-1252, 1992.

CHUNG, I.M.; KIM, Y.M.; YOO, M.H.; SHIN, M.K.; KIM, C.K.; SUH, S.H. Immobilization stress induces endothelial dysfunction by oxidative stress via the activation of the angiotensin II/its type I receptor pathway. **Atherosclerosis**, v. 213, p. 109-114, 2010.

CONRAD, C.D.; MARGARIÑOS, A.M.; LEDOUX, J.E.; MCEWEN, B.; Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. **Behavioral Neuroscience**, v. 5, p. 902-913, 1999.

CORDELLINI, S.; VASSILIEFF, V.S. Decreased endothelium-dependent vasoconstriction to noradrenaline in acute-stressed rats is potentiated by previous chronic stress: nitric oxide involvement. **General Pharmacology**, v. 30, p. 79-83, 1998.

COX, R.H.; HUBBARD, J.W.; LAWLWE, J.E.; SANDERS, B.J.; MITCHELL, V.P. Cardiovascular and sympathoadrenal responses to stress in swim-trained rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 58, p. 1207-1214, 1985.

De GASPARO, M.; CATT, K.J.; INAGAMI, T.; WRIGHT, J.W.; UNGER, T.H. International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. **Pharmacological Reviews**, v. 52, p. 415-472, 2000.

De MATTEO, R.; HEAD, G.A.; MAYOROV, D.N. Angiotensin II in dorsomedial hypothalamus modulates cardiovascular arousal caused by stress but not feeding in rabbits. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Compoparative Physiology**, v. 290, n. 1, p. R257-R264, 2006.

DUMONT, E.C.; RAFRAW, S.; LAFOREST, S.; DROLET, G. Involvement of central angiotensin receptors in stress adaptation. **Neuroscience**, v. 93, p. 877-884, 1999.

FERRARIO, C.M.; CHAPPELL, M.C.; TALLANT, E.A.; BROSNIHAN, K.B.; DIZ, D.I. Counterregulatory actions of angiotensin (1-7). **Hypertension**, v. 30, p. 535-541, 1997.

FETALVERO, K.M.; MARTIN, K.A.; HWA, J. Cardioprotective prostacyclin signaling in vascular smooth muscle. **Prostaglandin & Other Lipid Mediators**, v. 82, p. 109-118, 2007.

FETERIK, K.; SMITH, L.; KATUSIC, Z.S. Angiotensin-(1-7) causes endothelium-dependent relaxation in canine middle cerebral artery. **Brain Research**, v. 873, n. 1, p. 75-82, 2000.

FORSTERMANN, U.; MUNZEL, T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease from marvel to menace. **Circulation**, v. 113, p. 1708-1714, 2006.

FRUCHART, J.C.; DURIEZ, P. Fundamental data on atherosclerosis. **Endocrinology**, v. 62, p. 93-100, 2001.

FUKADA, S.Y.; IYOMASA, M.M.; CUNHA, F.Q.; CORREA, F.M.; DE OLIVEIRA, A.M. Mechanisms of impaired vascular response to ANG II in perivascular injured carotid arteries of ovariectomized rat. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 44, n. 3, p. 393– 400, 2004.

FURCHGOTT, R.F.; BURSZTYN, P. Comparison of dissociation constant and of relative efficacies of selected agonists acting on parasympathetic receptors. **Annals of the New York Academy of Science**, v. 139, p. 882-899, 1967.

GAMEIRO, G.H.; GAMEIRO, P.H.; DA SILVA-ANDRADE, A.; PEREIRA, L.F.; ARTHURI, M.T.; MARCONDES, F.K.; VEIGA, M.C.; Nociception and anxiety-like behavior in rats submitted to different periods of restraint stress. **Physiology & Behavior**, v. 87, p. 643-649, 2006.

GELBAND, C.H.; SUMNERS, C.; LU, D.; RAIZADA, M.K. Angiotensin receptors and norepinephrine neuromodulation: implications of functional coupling. **Regulatory Peptides**, v. 72, p. 139–145, 1997.

GEORGIEV, V.; TANAKA, M.; TSUDA, A.; KOGA, C.; TAKEDA, S.; YOKOO, H.; YOSHIDA, M. Effects of angiotensin II on regional brain noradrenaline metabolism in non-stressed and stressed rats. **Kurume Medical Journal**, v. 39, p. 235–244, 1992.

GIBBONS, G.H.; DZAU, V. J. Mechanisms of Disease: The Emerging Concept Of Vascular Remodeling. **The New England Journal of Medicine**, v. 330, n. 20, p. 1431-1438, 1994.

GREENE, J.L.; SPADARO, A.C.; MARTINS, A.R.; PERUSSI de JESUS, W.D.; CAMARGO, A.C. Brain endo-oligopeptidase B: a post-proline cleaving enzyme that inactivates angiotensin I and II. **Hypertension**, v. 4, p. 178-184, 1982.

GRIENDLING, K.K.; LASSEGUE, B.; ALEXANDER, R.W. Angiotensin receptors and their therapeutic implications. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 36, p. 281-306, 1996.

GRIENDLING, K.K.; USHIO-FUKAI, M.; LASSEGUE, B.; ALEXANDER, R.W. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle. New concepts. **Hypertension**, v. 29, p. 366-373, 1997.

GROVES, P.M.; THOMPSON, R.F. Habituation: a dual process theory. **Psychological Review**, v. 77, p. 419-450, 1970.

GRYGLEWSKI, R.J.; MONCADA, S.; PALMER, R.M.J. Bioassay of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor (EDRF) from porcine aortic endothelial cells. **British Journal of Pharmacology**, v. 87, p. 685-694, 1986.

HALLIWELL, B. What nitrates tyrosine? Is nitrotyrosine specific as a biomarker of peroxynitrite formation in vivo? **FEBS Letters**, v. 411, p. 157-160, 1997.

HANSEN, J.L., SHEIKH, S.P. Functional consequences of 7TM receptor dimerization **European Journal of Pharmaceutical Science**, v. 23, p. 301-317, 2004.

HANSEN, J.L., THEILADE, J., HAUNS, S., SHEIKH, S.P., Oligomerization of Wild Type and Nonfunctional Mutant Angiotensin II Type I Receptors Inhibits $G\alpha_q$ Protein Signaling but Not ERK Activation. **Journal Biological Chemistry**, v. 279, p. 24108-24115, 2004.

HARRIS, J.D. Habituated response decrement in the intact organism. **Psychological Reviews**, v. 40, p. 385-422, 1943.

HASHIMOTO, M.; WATANABE, T.; FUJIOKA, T.; TAN, N.; YAMASHITA, H.; NAKAMURA, S. Modulating effects of prenatal stress on hyperthermia induced in adult rat offspring by restraint or LPS-induced stress. **Physiology & Behavior**, v. 73, p. 125-132, 2001.

HEINZEL, B., JOHN, M., KLATT, P., BOHME, E.; MAYER. Ca^{2+} /calmodulin-dependent hydrogen peroxide by brain nitric oxide synthase. **Biochemical Journal**, v. 281, p. 627-630, 1992.

HEITSCH, H.; BROVKOVYCH, S.; MALINSK, T.; WIEMER, G. Angiotensin-(1-7)-stimulated nitric oxide and superoxide release from endothelial cells. **Hypertension**, v. 37, p. 72-76, 2001.

HIGUCHI, S.; OHTSU, H.; SUZUKI, H.; SHIRAI, H.; FRANK, G.; EGUCHI, S. Angiotensin II signal transduction through the AT_1 receptor: novel insights into mechanisms and pathophysiology. **Clinical Science**, v. 112, p. 417-428, 2007.

HOLFELD, B.; HELGASON, T.; JAMELKA, S.; TAYLOR, A.; NAVRAN, S.; ALLEN, J.; SEIDEL, C. Differentiated vascular myocytes: are they involved in neointimal formation? **The Journal of Clinical Investigation**, v. 97, n. 3, p. 814-825, 1996.

HUNYADY, L.; CATT, K.J. Pleiotropic AT₁ receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. **Molecular Endocrinology**, v. 20, n. 5, p. 953–70, 2006.

IDA, Y.; TANAKA, M.; TSUDA, A.; TSUJIMARU, S.; NAGASAKI, N. Attenuating effect of diazepam on stress-induced increases in noradrenaline turnover in specific brain regions of rats: antagonism by Ro 15-1788. **Life Science**, v. 37, p. 2491–2498, 1985.

INAGAMI, T. Molecular biology and signaling of angiotensin receptors: an overview. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 11, p. S2-S7, 1999.

IP, J.H.; FUSTER, V.; BADIMON, J.; TAUBMAN, M.B.; CHESEBRO, J.H. Syndromes of accelerated atherosclerosis. Role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 15, p. 1667-1687, 1990.

IYER, S.N.; CHAPEL, M.C.; AVERILL, D.B.; DIZ, D.I.; FERRARIO, C.M. Vasodepressor actions of angiotensin 1-7 unmasked during combined treatment with lisinopril and losartan. **Hypertension**, v. 31, p. 699-705, 1998.

JAVID, H. Development of carotid plaque. **The American Journal of Surgery**, v. 138, n. 2, p. 224-7, 1979.

JEZOVA, D.; OCHEDALSKI, T.; KISS, A.; AGUILERA, G. Brain angiotensin II modulates sympathoadrenal and hypothalamic pituitary adrenocortical activation during stress. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 10, p. 67–72, 1998.

JEZOVA, M.; ARMANDO, I.; BREGONZIO, C.; YU ZU-X.I.; QIAN, S.; FERRANS, V.J. Angiotensin II AT₁ and AT₂ receptors contribute to maintain basal adrenomedullary norepinephrine synthesis and tyrosine hydroxylase transcription. **Endocrinology**, v. 144, n. 5, 2092-2101, 2003.

KAMARCK, T.; JENNINGS, J.R. Biobehavioral factors in sudden cardiac death. **Psychological Bulletin**, v. 109, p. 42-75, 1991.

KAPLAN, J.R., MANUCK, S.B., CLARKSON, T.B., Social stress and atherosclerosis in normocholesterolemic monkeys. **Science**, v. 220, n. 4598, p. 733-775, 1983.

KENAKIN, T.P. Pharmacologic analysis of drug-receptor interaction. Efficacy Lippincott-Raven, 3.ed, p. 289-330, 1997.

KONARSKA, M.; STEWART, R.E.; McCARTY, R. Habituation and sensitization of plasma catecholamine responses to chronic intermittent stress: effects of stressor intensity. **Physiology & Behavior**, v. 47, p. 647-652, 1990.

KVETNANSKY, R.; MIKULAJ, L. Adrenal and urinary catecholamines in rats during adaptation to repeated immobilization stress. **Endocrinology**, v. 87, p. 738, 1970.

KVETNANSKY, R., PACAK, K., FUKUHARA, K. Sympathoadrenal system in stress. Interaction with the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. **Annals of the New York Academy of Science**, v. 771, p. 131–158, 1995.

LAURSEN, J.B.; SOMERS, M.; KURZ, S.; MCCANN, L.; WARNHOLTZ, A.; FREEMAN, B.A.; TARPEY, M.; FUKAI, T.; HARRISON, D.G. Endothelial regulation of vasomotion in apoE-deficient mice: implications for interactions between peroxynitrite and tetrahydrobiopterin. **Circulation**, v. 103, p. 1282–1288, 2001.

LEONG, D.S.; TERRO'N, J.A.; FALCO'N-NERI, A.; ARMANDO, I.; ITO, T.; JFHREN, O. Restraint stress modulates brain, pituitary and adrenal expression of angiotensin II AT_{1A}, AT_{1B} and AT₂ receptors. **Neuroendocrinology**, v. 75, p. 227– 240, 2002.

LE TRAN, Y.; FORSTER, C. Angiotensin-(1-7) and the rat aorta: modulation by the endothelium. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 30, n. 5, p. 676-82, 1997.

LOW, C.A.; SALOMON, K.; MATTHEWS, K.A. Chronic life stress, cardiovascular reactivity, and subclinical cardiovascular disease in adolescents. **Psychosomatic Medicine**, v. 71, n. 9, p. 927-931, 2009.

LUM, H.; ROEBUCK, K. A. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, v. 280, n. 4, p. C719-C741, 2001.

LUSIS, A. J. Atherosclerosis. **Nature**, v. 407, p. 233-241, 2000.

MAHON, J.M.; CARR, R.D.; NICOL, A.K.; HENDERSON, I.W. Angiotensin (1–7) is an antagonist at the type 1 angiotensin II receptor. **Journal of Hypertension**, v. 12, p. 1377– 1381, 1994.

MAJESKY, M.W.; SCHWARTZ, S.M. Smooth muscle diversity in arterial wound repair. **Toxicologic Pathology**, v. 18, n. 4 , p. 554-559,1990.

MAJESKY, M.W.; GIACHELLI, C.M.; REIDY, M.A.; SCHWARTZ, S.M. Rat carotid neointimal smooth muscle cells reexpress a developmentally regulated mRNA phenotype during repair of arterial injury. **Circulation Research**, v. 71, p. 759-768, 1992.

MC DOUGALL, S.J.; ROULSTON, C.A.; WIDDOP, R.E.; LAWRENCE, A.J.; Characterisation of vasopressin V_{1A}, angiotensin AT₁ and AT₂ receptor distribution and density in normotensive and hypertensive rat brain stem and kidney: effects of restraint stress. **Brain Research**, v. 883, p. 148-156, 2000.

MILSTIEN, S.; KATUSIC, Z. Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: implications for vascular endothelial function. **Biochemical and Biophysical Research Communication**, v. 263, p. 681-684, 1999.

MUKOYAMA, M.; NAKAJIMA, M.; HORIUCHI, M.; SASAMURA, H.; PRATT, R. E.; DZAU, V. J. Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 268, p. 24539-24542, 1993.

MUTHALIF, M.M.; BENTER, I.F.; UDDIN, M.R.; HAPER, J.L.; MALIK, K.U. Signal transduction mechanism involved in angiotensin-(1-7)-stimulated arachidonic acid release and prostanoid synthesis in rabbit aortic smooth cells. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 284, p. 388-398, 1998.

NAHORSKI, S.R.; WILCOX, R.A.; MACKRILL, J.J.; CHALLINS, R.A.J. Phosphoinositide-derived second messengers and the regulation of Ca⁺⁺ in vascular smooth muscle. **Journal of Hypertension**, v. 12, n. 10, p. S133-S143, 1994.

NAKAJIMA, M.; HUTCHINSON, H.G.; FUJINAGA, M.; HAYASHIDA, W.; MORISHITA, R.; ZHANG, L.; HORIUCHI, M.; PRATT, R.E.; DZAU, V.J. The angiotensin II type 2 (AT₂) receptor antagonizes the growth effects of the AT₁ receptor: gainfunction study using gene transfer. **Proceedings of the National Academy Sciences**, v. 92, p. 10663-10667, 1995.

NEVES, L.A.; AVERILL, D.B.; FERRARIO C.M. Characterization of Angiotensin (1-7) receptor in mesenteric arteries. **Peptides**, v. 24, p. 455-462, 2003.

NOUET, S.; NAHMIAS, C. Signal transduction from the angiotensin II AT₂ receptor. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 11, p. 1-6, 2000.

OMS (WHO) – World Health Organization; <http://www.who.int/en/>, 2009.

ORR, T.E.; TAYLOR, M.F.; BHATTACHARYYA, A.K.; COLLINS, D.C.; MANN, D.R. Acute immobilization stress disrupts testicular steroidogenesis in adult male rats by inhibiting the activities of 17 α -hydroxylase and 17,20-Lyase without affecting the binding of LH/hCG receptors. **Journal of Andrology**, v. 15, n. 4, p. 302-308, 1994.

PECORARO, N.; REYES, F.; GOMEZ, F.; BHARGAVA, A.; DALLMAN, M. Chronic stress promote palatable feeding, which reduces signs of stress: feedforward and feedback effects of chronic stress. **Endocrinology**, v. 145, p. 3754-3762, 2004.

PUYBASSET, L.; BÉVERELLI, F.; GIUDICELLI, J-F.; BERDEAUX, A. Prostaglandins reduce the contractile responses to noradrenaline and angiotensin II in canine femoral arteries after but not before chronic inhibition of nitric oxide synthesis. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 30, p. 690-694, 1997.

REN, Y.; GARVIN, J.L.; CARRETERO, O.A. Vasodilator action of angiotensin- (1-7) on isolated rabbit afferent arterioles. **Hypertension**, v. 39, p. 799– 802, 2002.

RHODIN, J.A.G. Architecture of the vessel wall. In: *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. Vascular Smooth Muscle*. Bethesda, MD: **The American Physiology Society**, v. 2, n. 1, p. 1-31, 1980.

ROKS, A.J.; van GEEL, P.P.; PINTO, Y.M.; BUIKEMA, H.; HENNING, R.H.; de ZEEUW, D.; GILST, W.H. Angiotensin (1-7) is a modulator of the human renin-angiotensin system. **Hypertension**, v. 34, p. 296-301, 1999.

ROSS, R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. **The New England Journal Medicine**, v. 340, p. 115-126, 1999.

ROSS, R.; GLOMEST, J.A. The pathogenesis of atherosclerosis. **The New England Journal Medicine**, v. 295, p. 369-377, 1986.

ROZANSKI, A.; BLUMENTHAL, J.A.; KAPLAN, J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. **Circulation**, v. 99, p. 2192-2217, 1999.

SAAVEDRA, J.M. Emerging features of brain angiotensin receptors. **Regulatory Peptides**, v. 85, p. 31–45, 1999.

SAAVEDRA, J.M., ANDO, H., ARMANDO, I., BAIARDI, G., BREGONZIO, C., JEZOVA, M., ZHOU, J. Brain angiotensin II, an important stress hormone: regulatory sites and therapeutic opportunities. **Annals of the New York Academy of Science**, v. 1018, p. 76–84, 2004.

SAAVEDRA, J.M.; ANDO, H.; ARMANDO, I. Anti-stress and anti-anxiety effects of centrally acting angiotensin II AT₁ receptor antagonists. **Regulatory Peptides**, v. 128, n. 3, p. 227-238, 2005.

SAPOLSKY, R. The endocrine stress-response and social status in the wild baboon. **Hormones and Behavior**, v. 16, p. 279-292, 1982.

SAMPAIO, W.O.; NASCIMENTO, A.A.; SANTOS, R.A. Systemic and regional hemodynamic effects of Angiotensin (1-7) in rats. **American Journal of Physiology - Heart Circulatory Physiology**, v. 284, p. H1985-H1994, 2003.

SANTOS, R.A.; CAMPAGNOLE-SANTOS, M.J.; BARACHO, N.C.; FONTES, M.A.; SILVA, L.C.; NEVES, L.A.; OLIVEIRA, D.R.; CALIGIORNE, S.M.; RODRIGUES, A.R.; GROPEN-JUNIOR, C. Characterization of a new angiotensin antagonist selective for angiotensin-(1-7): evidence that the actions of angiotensin-(1-7) are mediated by specific angiotensin receptors. **Brain Research Bulletin**, v. 35, n. 4, p. 293-298, 1994.

SANTOS, R.A.S.; CAMPAGNOLE-SANTOS, M.J.; ANDRADE, S.P. Angiotensin-(1-7): an update. **Regulatory Peptides**, v. 91, p. 45-62, 2003.

SANTOS, R.A.S.; FERREIRA, A.J.; SILVA, A.C.S. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Mas axis. **Experimental Physiology**, v. 93, n. 5, p. 519-527, 2008.

SAVOIA, C.; EBRAHIMIAN, T.; HE, Y.; GRATTON, J.P.; SCHIFFRIN, E.L.; TOUYZ, R.M. Angiotensin II/AT₂ receptor-induced vasodilation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats involves nitric oxide and cGMP-dependent protein kinase. **Journal of Hypertension**, v. 24, p. 2417-2422, 2006.

SCHWARTZ, R.S.; TOPOL, E.J.; SERRUYS, P.W.; SANGIORGI, G.; HOLMES, D.R.; Artery size, neointima and remodeling. Time for some standards. **Journal of the American College Cardiology**, v. 32, p. 2087-2094, 1998.

SELYE, H. Stress in health and disease. Boston: Butterworth, 1976.

SEALEY, J.E.; LARAGH, J.H. The renin-angiotensin-aldosterone system for normal regulation of blood pressure and sodium and potassium homeostasis. In: Laragh, J.H., Brenner, B.M. (Eds.), *Hypertension Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Raven Press, New York, p. 1763- 1796, 1995.

SHANMUGAM, S.; CORVOL, P.; GASC, J.M. Angiotensin II type 2 receptor mRNA expression in the developing cardiopulmonary system of rat. **Hypertension**, v. 28, p. 91-97, 1996.

SMITH, W.L. Prostaglandin biosynthesis and its compartmentation in vascular smooth muscle and endothelial cells. **Annual Review Physiology**, v. 48, p. 251-262, 1986.

STARKE, K. Regulation of noradrenaline release by presynaptic receptor systems. **Reviews of Physiology, Biochemistry & Pharmacology**, v. 77, p. 1-19, 1977.

STEGBAUER, J.; VONEND, O.; OBERHAUSER, V.; RUMP, L.C. Effects of angiotensin (1-7) and other bioactive components of the renin-angiotensin system on vascular resistance and noradrenaline release in rat kidney. **Journal of Hypertension**, v. 21, p. 1391-1399, 2003.

STRAWN, W.B.; BONDIERS, G.; KAPLAN, J.R.; MANUCK, S.B.; SCHWENKE, D.C.; HANSSON, G.K. Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys. **Circulation Research**, v. 68, p. 1270-1279, 1991.

STRIKE, P.C.; STEPTOE, A. Psychosocial factors in the development of coronary artery disease. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 46, p. 337-347, 2004.

TANAKA, M.; KOHNO, Y.; TSUDA, A.; NAKAGAWA, R.; IDA, Y.; IIMORI, K.; HOAKI, Y.; NAGASAKI, N.; Differential effects of morphine on noradrenaline release in brain regions of stressed and non-stressed rats. **Brain Research**, v. 275, p.105-115, 1983.

TIRAPELLI, C.R.; FUKADA, S.Y.; DE GODOY M.A.; DE OLIVEIRA, A.M. Analysis of the mechanisms underlying the vasorelaxant action of angiotensin II in the isolated rat carotid. **Life Science**, v. 78, n. 23, p. 2676-2682, 2006.

TODA, N.; AYAZIKI, K.; OKAMURA, T. Modifications by endogenous prostaglandins of angiotensin II-induced contractions in dog and monkey cerebral and mesenteric arteries. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 252, p. 374-379, 1990.

TORRECILLAS, G.; BOYANO-ADANEZ, M.C.; MEDINA, J.; PARRA, T.; GRIERA, M.; LOPEZ-ONGIL, S.; ARILLA, E.; RODRIGUEZ-PUYOL, M.; RODRIGUEZ-PUYOL, D. The role of hydrogen peroxide in the contractile response to angiotensin II. **Molecular Pharmacology**, v. 9, p. 104-112, 2001.

TOUYZ, R.; SCHIFFRIN, E.L. Signal transduction mechanisms mediating the histological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. **Pharmacological Reviews**, v. 52, p. 639-672, 2000.

TOUYZ, R.; SCHIFFRIN, E.L. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. **Histochem Cell Biol**, v. 122, p. 339-352, 2004.

TSUTSUMI, K.; SAAVEDRA, J.M. Characterization and development of angiotensin II receptor subtypes (AT₁ and AT₂) in rat brain. **American Journal of Physiology**, v. 261, p. R209– R216, 1991.

VANE, J.R.; ANGARD, E.E.; BOTTING, R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium. **The New England Journal Medicine**, v. 323, p. 27-36, 1990.

VASQUEZ-VIVAR, J.; KALYANARAMAN, B.; MARTASEK, P.; HOGG, N.; MASTERS, B. S.; KAROUI, H.; TORDO, P.; PRITCHARD, K. A. Jr. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: The influence of cofactors. **Proceedings of the National Academy of Science**, USA, v. 95, p. 9220–9225, 1998.

VENTER, D.P. Indirectly actions agonists. A model for the functional interaction of released endogenous double agonists. **European Journal of Pharmacology**, v. 251, p. 209-220, 1994.

VICKERS, C.; HALES, P.; KAUSHIK, V.; DICK, L.; GAVIN, J.; TANG, J.; GODBOUT, K.; PARSONS, T.; BARONAS, E.; HSIEH, F.; ACTON, S. PATANE, M.; NICHOLS, A.; TUMMINO, P. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 277, p. 14838-14843, 2002.

WEBB, R.C.; VANDER, A.J.; HENRY, J.P.; Increased vasodilatador responses to acetylcholine in psychosocial hypertensive and genetically hypertensive rats. **Hypertension**, v. 24, n. 6, p. 739-746, 1987.

WELCHES, W.R.; SANTOS, R.A.S.; CHAPPELL, M.C.; BROSNIHAN, K.B.; GREENE, L.J.; FERRARIO, C.M.; Evidence that prolyl endopeptidase participates in the processing of brain angitensin. **Journal of Hypertension**, v. 9, p. 631-638, 1991.

WEVER, R. M.; VAN DAM, T.; VAN RIJN, H. J.; DE GROOT, F.; RABELINK, T. J. Tetrahydrobiopterin regulates superoxide and nitric oxide generation by recombinant endothelial nitric oxide synthesis. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 237, p. 340–344, 1997.

WILLIAMS, J.K.; VITA, J.A.; MANUCK, S.B.; SELWYN, A.P.; KAPLAN, J.R. Psychosocial factors impair vascular responses of coronary arteries. **Circulation**, v. 81, p. 2146-2153, 1991.

WILLIAMS, J.K.; KAPLAN, J.R.; MANUCK, S.B. Effects of psychosocial stress on endothelium mediated dilation of atherosclerotic arteries in cynomolgus monkeys. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 92, p. 1819-1823, 1993.

WILLIAMS, J.E., PATON, C.C., SIEGLER, I.C. Anger proneness predicts coronary heart disease risk: prospective analysis from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. **Circulation**, v. 101, n. 17, 2034-2039, 2000.

WOLF, G.; WENZEL, U.O. Angiotensin II and cell cycle regulation. **Hypertension**, v. 43, p. 693-698, 2004.

WOOD, G.E.; YOUNG, L.T.; REAGAN, L.P.; McEWEN, B.S. Acute or chronic restraint stress alter the incidence of social conflict in male rats. **Hormones and Behavior**, v. 43, p. 205-213, 2003.

XIA, Y.; DAWSON, V. L.; DAWSON, T. M.; SNYDER, S. H.; ZWEIER, J. L. Nitric oxide synthase generates superoxide and nitric oxide in arginine-depleted cells leading to peroxynitrite mediated cellular injury. **Proceedings of the National Academy Sciences**, v. 93, p. 6770-6774, 1996.

XIA, Y.; TSAI, A. L.; BERKA, V.; ZWEIER, J. L. Superoxide generation from endothelial nitric-oxide synthase. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 273, p. 25804-25808, 1998.

YAMADA, T.; HORIUCHI, M.; DZAU, V.J. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. **Proceedings of the National Academy Sciences**, v. 93, p. 156-160, 1996.

YAMAMOTO, K.; CHAPPELL, M.C.; BROSNIHAN, K.B.; FERRARIO, C.M. In vivo metabolism of angiotensin I by neutral endopeptidase (EC3.4.24.11) in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 19, p. 692-696, 1992.

YANG, Z.; von SEGESSER, L.; BEUER, E.; STULZ, P.; TURINA, M.; LUSCHER, T.F. Different activation of endothelial L-arginine and cyclooxygenase pathway in human internal mammary artery and saphenous vein. **Circulation Research**, v. 68, p. 52-59, 1991.