UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Alterações do Sistema Renina-Angiotensina na artéria carótida
contralateral à lesão por cateter balão**

Vania Claudia Olivon

Ribeirão Preto

2010

OLIVON, V.C. **Alterações do Sistema Renina-Angiotensina na artéria carótida contralateral à lesão por cateter balão** 2010. 154 f. Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

Quinze dias após a lesão por cateter balão, observou-se que o efeito máximo da Ang II na artéria contralateral à lesão está aumentado em relação aos valores obtidos em artérias de animais intactos. Esse aumento do Emax da Ang II não é modificado na ausência do endotélio. A lesão por cateter balão não acarreta alterações morfológicas e morfométricas da artéria contralateral à lesão quando comparadas àquelas observadas na artéria de animais controle. A desnervação simpática com 6-hidrocloropomina e a desnervação sensorial com capsaicina revertem o aumento do Emax da Ang II na artéria contralateral à lesão por cateter balão. As curvas concentração-efeito para o angiotensinogênio e para Ang I apresentam o mesmo perfil na artéria contralateral à lesão por cateter balão e na artéria de animais intactos. Na presença do endotélio, o losartan (antagonista AT₁) e PD 123,319 (antagonista AT₂) antagonizaram de forma não-superável os efeitos contráteis da Ang II em artérias de animais controle e contralateral a lesão. Observou-se, ainda, que o efeito vasorelaxante de altas concentrações de Ang II é revertido para efeitos vasoconstritores na presença dos antagonistas seletivos dos receptores AT₁, Mas e B₂, tanto em artérias de animais controle quanto em artérias contralaterais à lesão. Entretanto, o Emax da Ang II nessas condições é maior na artéria contralateral à lesão. Em artéria contralateral à lesão observou-se aumento na expressão de receptores AT₂, enquanto receptores AT₁ e Mas apresentam o mesmo perfil de expressão daquele observado em artéria de animais controle. A Ang (1-7) induz relaxamento em artérias com e sem endotélio. Entretanto, observou-se que o parâmetro de Emax da Ang (1-7) está significativamente aumentado na artéria contralateral com e sem endotélio. O Emax da Ang II, em artérias controle com endotélio, na presença de inibidores da enzima NOS, está aumentada, enquanto que na artéria contralateral este parâmetro não sofre alteração. A produção dos metabólitos do NO (nitrito e nitrato) está reduzida na artéria contralateral à lesão quando comparado ao controle, bem como a expressão de todas as isoformas da NOS. A lesão por cateter balão promove aumento na formação de EROs na artéria contralateral à lesão por cateter balão, que desaparece na presença de Tiron (seqüestrador de EROs). A lesão também induz aumento na expressão da enzima p22^{phox}, subunidade do sistema NADPH oxidase. O Emax da Ang II em artéria contralateral à lesão na presença de Tiron é da mesma magnitude do obtido em artérias de animais controle na ausência do seqüestrador, que é fonte de produção de EROs. Em conclusão, a lesão por cateter balão promove respostas neurocompensatórias e aumento do estresse oxidativo em artéria contralateral a lesão. Estas alterações influenciam a expressão do receptor AT₂ e também mecanismos intracelulares desencadeados pela ativação de receptores AT₁ e Mas.

Palavras-chave: Lesão por cateter balão; Sistema Renina-Angiotensina; receptores de angiotensina; estresse oxidativo; óxido nítrico

1. Introdução

Estado da arte

As doenças cardiovasculares relacionadas a alterações na estrutura da parede dos vasos sanguíneos são a maior causa de morte no mundo ocidental (Fruchart & Duriez, 2001; Ip e cols., 1990).

Em condições normais, a parede arterial é composta de três camadas morfológicamente distintas. A camada adventícia é complexa por ser constituída por diferentes células, fibras e terminações nervosas que lhe conferem seu principal papel fisiológico conhecido, a mediação nervosa (Rhodin, 1980). A camada média é composta principalmente por células musculares lisas, poucas fibras de colágeno, elastina e proteoglicanas. Existem dois tipos de células presentes na camada média: células que expressam proteínas responsáveis pela contração do músculo liso (α -actina e cadeia pesada de miosina), e outro tipo celular, desprovido de proteínas contráteis (Majesky & Schwartz, 1990; Majesky, 1992; Holfield, 1996). A camada mais interna é denominada de íntima, sendo limitada por uma camada simples e contínua de células endoteliais (Javid, 1979, Ross & Glomset, 1973).

Regiões de curvaturas ou bifurcações dos vasos sanguíneos, onde frequentemente ocorrem alterações na hemodinâmica do fluxo sanguíneo, têm função importante no desenvolvimento de lesão vascular e, conseqüentemente, na instalação do processo arteriosclerótico (Schwartz e cols., 1997).

Vários modelos experimentais, nos quais a proliferação de células do músculo liso é estimulada têm sido desenvolvidos para estudar doenças que envolvem a replicação celular excessiva. Dentre esses, o modelo experimental de lesão vascular por cateter balão é amplamente utilizado para a compreensão de disfunções vasculares originárias da formação da camada neoíntima (Clowes e cols., 1983) e não sendo limitada ao sítio da lesão, podendo ocorrer também em regiões adjacentes à lesão (Ferns e cols., 1992).

Milner e cols. (1997) observaram que na lesão por cateter balão ocorre completa remoção da camada endotelial, perda da inervação da camada adventícia da artéria ipsilateral (a artéria que sofre a lesão) e mudanças transitórias na inervação da artéria contralateral à lesão. Bruijns e cols. (1998) observaram que, em artérias carótidas de animais simpatectomizados quimicamente, o aumento no

número de células de músculo liso induzido pela Angiotensina II (Ang II) na carótida contralateral ao cateter balão deixa de ocorrer. Accorsi-Mendonça e cols. (2004) observaram aumento do parâmetro de Efeito máximo (Emax) da Ang II na artéria contralateral à lesão por cateter balão, 15 e 30 dias após a lesão, quando comparado ao Emax de artérias de animais controle, na presença de endotélio. Em artérias controle, a retirada do endotélio desencadeia aumento do Emax da Ang II. Entretanto, a remoção da camada endotelial não altera o Emax da Ang II na artéria contralateral.

Em síntese, os resultados indicam que a lesão por cateter balão desencadeia aumento na densidade de neurônios contendo Substância P (SP) e Peptídeo Relacionado ao Gene Calcitonina (CGRP) (Milner cols., 1997), na proliferação celular induzida pela Ang II da camada média (Bruijns e cols. 1998) e também aumento do Emax da Ang II (Accorsi-Mendonça e cols. 2004) na artéria contralateral à lesão. Desta maneira, o presente trabalho pode sugerir que o aumento de Emax da Ang II na artéria contralateral à lesão pode ser decorrente de alterações desencadeadas pela ativação dos receptores do Sistema Renina-Angiotensina (AT_1 , AT_2 e Mas), bem como a participação de fatores intracelulares como, por exemplo, óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio.

Revisão da literatura

Doenças cardiovasculares são as principais causas de morte em países desenvolvidos (Ross, 1999). Essa realidade atinge também países em desenvolvimento como Brasil, Venezuela e Colômbia, onde os índices de óbitos por doenças cardiovasculares chegam a atingir 20 a 35% do total de mortes. (Hernandez-Hernandez e cols., 1998). As alterações na estrutura da parede dos vasos sanguíneos estão relacionadas a maior causa de morte entre as doenças cardiovasculares (Fruchart & Duriez, 2001; Ip e cols., 1990).

Em condições normais, a parede arterial é composta de três camadas morfológicamente distintas. A mais externa é a camada adventícia formada principalmente por fibroblastos intercalados por células musculares lisas localizadas entre os feixes de colágeno e envolvidos por proteoglicanas (Hustang, 1979). A camada adventícia é complexa por ser constituída por diferentes células, fibras e

terminações nervosas que lhe conferem seu principal papel fisiológico conhecido, a mediação nervosa (Rhodin, 1980).

A camada média é composta principalmente por células musculares lisas, poucas fibras de colágeno, elastina e proteoglicanas. Estas células são responsáveis pela manutenção do tônus vascular, bem como, pela integridade do vaso por meio da proliferação e síntese de matriz extracelular (Campbell, 1988). Existem dois tipos de células presentes na camada média: células que expressam proteínas responsáveis pela contração do músculo liso (α -actina e cadeia pesada de miosina) e outro tipo celular, desprovido de proteínas contráteis (Majesky & Scharz, 1990; Majesky, 1992; Holfield, 1996).

A camada mais interna é denominada de íntima, sendo limitada por uma camada simples e contínua de células endoteliais e perifericamente por uma lâmina fenestrada de fibras elásticas, existindo também vários componentes de tecido matricial conectivo extracelular (Javid, 1979, Ross & Glomset, 1973). Vários componentes de tecido matricial conectivo extracelular, como colágeno, elastina, fibronectina, laminina e glicosaminoglicanas, estão presentes entre a membrana limitante elástica interna e a camada endotelial (Davies & Hagen, 1993).

As regiões de curvaturas ou bifurcações dos vasos sangüíneos, onde freqüentemente ocorrem alterações na hemodinâmica do fluxo sangüíneo, têm função importante no desenvolvimento de lesão vascular e, conseqüentemente, na instalação do processo arterosclerótico (Schwartz e cols., 1997). A proliferação e migração anormais de células do músculo liso vascular leva a hiperplasia, sendo reconhecida como um dos eventos cruciais em várias doenças incluindo aterosclerose (Ross & Glomset, 1986; Schwartz, 1986).

No homem, a aterosclerose é um processo patológico que progride lentamente, podendo afetar a reatividade e a hemodinâmica de vários vasos sangüíneos, acarretando em obstrução de fluxo sangüíneo (Brizzolara e cols., 1994). Esse processo é caracterizado pela obstrução do vaso devido ao crescimento intraluminal dos componentes lipídicos e/ou celulares associados ao remodelamento vascular, podendo interferir progressiva ou abruptamente no fluxo sangüíneo (Ross, 1999). Algumas técnicas são utilizadas para tratamento de doenças obstrutivas de vasos periféricos e coronarianos para restauração do fluxo sanguíneo (Grech, 2003).

Vários modelos experimentais, nos quais a proliferação de células do músculo liso é estimulada, têm sido desenvolvidos para estudar doenças que

envolvem a replicação celular excessiva. Dentre esses, o modelo experimental de lesão vascular por cateter balão é amplamente utilizado para a compreensão de disfunções vasculares originárias da formação da camada neointima (Clowes e cols, 1983). A camada neointima se forma após a lesão vascular por cateter balão desencadeando um processo de reparo tecidual envolvendo apoptose, migração celular, proliferação e modificação da matrix extracelular. Embora a técnica seja muito utilizada, existem controvérsias em relação aos efeitos positivos e negativos consequentes ao cateter balão (Schwartz & Henry, 2002).

A proliferação das células do músculo liso em resposta à lesão endotelial por cateter balão é um processo característico que ocorre nas primeiras semanas após a lesão (Clowes e cols.,1983; Ross,1999). Entretanto, a resposta à lesão endotelial não é limitada ao sitio da lesão, podendo ocorrer também em regiões adjacentes (Ferns e cols.,1992).

Milner e cols. (1997) observaram que a lesão por cateter balão leva à completa remoção da camada endotelial, perda da inervação da camada adventícia da artéria ipsilateral (a artéria que sofre a lesão) e mudanças transitórias na inervação da artéria contralateral à lesão. Esses mesmos autores observaram mudanças na inervação e aumento transitório na densidade de nervos que contêm neuropeptídeos na artéria contralateral à lesão por cateter balão. Um dia após a lesão, ocorreu aumento significativo na densidade de PGP (Protein Gene Product 9.5), SP e CGRP contidos nas terminações nervosas do lúmen de vasos e paredes das artérias contralaterais, que não foram observados 28 dias depois da cirurgia (Milner e cols.,1997). Entretanto, os autores não observaram alterações significativas do neuropeptídeo Y. Essas mudanças não foram observadas em animais sham-operados.

Figura 1: Esquema representativo do procedimento realizado na angioplastia por balão cateterismo, em artéria carótida de ratos da linhagem Wistar.

Bruijns e cols. (1998) observaram aumento no número de células de músculo liso vascular induzido pela angiotensina II (Ang II) em artéria contralateral à lesão. Por outro lado, animais quimicamente simpatectomizados com 6-hidrodopamina (6-OHDA) a presença de angiotensina II não altera o número de células do músculo liso vascular. Accorsi-Mendonça e cols. (2004) observaram aumento do parâmetro de Efeito máximo (Emax) da Ang II na artéria contralateral à lesão por cateter balão, 15 e 30 dias após a lesão, quando comparado ao Emax de artérias de animais controle, na presença de endotélio. A retirada do endotélio das artérias de animais controle desencadeia aumento do Emax da Ang II, mas não altera o Emax da Ang II na artéria contralateral à lesão. Os dados obtidos por Accorsi-Mendonça e cols. (2004) coincidem com os relatos prévios de Viswanathan e cols., (1992) que observaram aumento na expressão de receptores AT_1 , na camada neoíntima da artéria carótida ipsilateral, no 8º e 15º dias após a lesão por cateter balão.

O conjunto de resultados de Milner e cols. (1997), Bruijns e cols. (1998) e Accorsi-Mendonça e cols. (2004) indica que a lesão por cateter balão desencadeia mecanismos neurocompensatórios, bem como aumento na reatividade vascular a Ang II.

A Ang II, um peptídeo de oito aminoácidos, é responsável pela maioria das ações do Sistema Renina-Angiotensina (SRA). Estudos e revisões literárias recentes mostram que o SRA é composto por uma gama complexa de enzimas capazes de converter o substrato angiotensinogênio em diferentes fragmentos de alta, intermediária e nenhuma atividade biológica (Ardaillou & Chansel, 1997; Zimmerman & Dunham, 1997; de Gasparo e cols., 2000; Santos e cols., 2000; Carey & Siragi, 2003; Lavoie & Sigmund, 2003).

O primeiro componente do SRA a ser descrito foi a renina, originalmente chamada de “fator renina” por ter sido isolada do rim (Tigersdet & Bergman, 1898). A renina, após ser liberada pelas células justaglomerulares do rim (Granger e cols., 1972), entra na circulação sanguínea e converte o substrato angiotensinogênio em angiotensina I (Ang I) (Page & Helmer, 1940). A Ang I é convertida pela Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) em Ang II (Ng & Vane, 1970), o principal componente ativo do SRA.

Os efeitos fisiológicos da Ang II têm sido atribuídos à ativação de dois tipos de receptores, denominados como AT₁ e AT₂ (De Gasparo e cols., 2000). Estes receptores possuem 34% de homologia estrutural e suas principais diferenças encontram-se na terceira alça intracelular e na porção carboxi-terminal. Estas diferenças permitem que os antagonistas se liguem de maneira seletiva a cada receptor (Mukoyama e cols., 1993; Inagami e cols. 1999).

As respostas da Ang II são resultantes da combinação da ativação dos receptores AT₁ e AT₂. Os efeitos da Ang II podem ser estudados diretamente pelas respostas e indiretamente através da liberação de outros fatores e via comunicação com a cascata de sinalização intracelular de outros agentes vasoativos, fatores de crescimento e citocinas (Ardaillou, 1999; Inagami & Kitami, 1992).

A maioria das funções fisiológicas desempenhadas pela Ang II é mediada pelo receptor do tipo AT₁. O receptor AT₁ faz parte da superfamília dos receptores com sete domínios transmembrana acoplados à proteína G (Murphy e cols., 1991; Sasaki e cols., 1991; Sasamura e cols., 1992; Elton e cols., 1992; Sandberg e cols., 1992). Esse receptor exerce sua função pela ativação da fosfolipase C formando diacilglicerol e trisfosfato de inositol (Ottayama e col., 1992; Catt e cols., 1993). O trisfosfato de inositol estimula a liberação de cálcio de estoque intracelular. O íon cálcio e o diacilglicerol ativam enzimas (cálcio-calmodulina e proteína kinase C, respectivamente) que provêm a contração (Tsuda, 1993). O receptor AT₁ quando

ativado promove vasoconstrição, migração, proliferação, produção de componentes de matriz extracelular e agentes inflamatórios.

Estudos mostram que o receptor AT_2 modula negativamente as funções desencadeadas pelo receptor AT_1 (Nouet & Nahamias, 2000). Esse receptor também pertence à grande família dos receptores com sete domínios transmembrana (Mukoyama e cols., 1993; Nakajima e cols., 1993; Kambayashi e cols., 1993). A interação da Ang II com o receptor AT_2 desencadeia vasodilatação, apoptose, inibição do crescimento (Allen e cols. 1999, Siragy e cols., 2000).

A Angiotensina (1-7), outro peptídeo do SRA, pode ser formada a partir da Ang II. Essa conversão em Ang (1-7), pode ocorrer pela ação de uma nova enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2). A ECA 2 é expressa extensivamente no coração, mas também está localizada no endotélio vascular (Vickers e cols., 2002). Santos e Campagnole-Santos (1994) observaram que a parede do vaso sanguíneo é um importante local de formação e ação biológica da Ang (1-7).

Muitos estudos mostram que as ações vasculares da Ang (1-7) podem envolver aumento na síntese e produção de prostanóides vasodilatadores, óxido nítrico e potencializarem a ação da bradicinina (Ferrario e cols., 1997). Santos e cols. (2003) descreveram que a Ang (1-7) é um ligante endógeno específico para o receptor Mas, receptor ligado a Proteína-G. Os efeitos cardiovasculares desencadeados pela Ang (1-7) podem ser completamente bloqueados pelo A-779, antagonista seletivo do receptor Mas. Estudos também demonstram que a Ang (1-7) pode promover relaxamento vascular dependente (Feterik e cols., 2000) ou independente do endotélio (Le Tran e Forster, 1997).

Figura 2: Esquema representativo dos componentes do Sistema Renina-Angiotensina e as enzimas responsáveis pela conversão dos fragmentos de peptídeos inativos em fragmentos biologicamente ativos. AP = aminopeptidase; ECA = Enzima Conversora de Angiotensina; ECA 2 = Enzima Conversora de Angiotensina 2; E = endopeptidase; PCP = Policarboxipeptidase. Adaptado de Goodman & Gilman; 11ª Edição.

A participação do endotélio como modulador do tônus vascular é bem conhecida. Os fatores de relaxamento (óxido nítrico, fator hiperpolarizante derivado do endotélio e prostaciclina) e os fatores de contração (endoperóxidos, tromboxana A₂ e endotelinas) são liberados sob condições basais e/ou quando estimulados por substâncias vasoativas ou estímulos físicos (Lüscher, 1993). Um desequilíbrio entre a liberação dos fatores de relaxamento e de contração liberados pelo endotélio resulta em alteração na modulação do tônus vascular (Lüscher, 1990).

A disfunção endotelial é um dos indicadores de doenças cardiovasculares, pois associada com o aumento na formação de ânion superóxido pode resultar na redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (Weber & Griendling, 2003). O estresse oxidativo é definido como uma alteração no balanço entre as Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) que possuem múltiplos efeitos sobre as células cardiovasculares, incluindo moléculas inflamatórias, inativação de óxido nítrico, e participação da hipertrofia de células do músculo liso vascular, hiperplasia e

migração. Todos esses processos são importantes em doenças cardiovasculares e contribuem para mudanças cardiovasculares associadas à hipertensão, aterosclerose e reestenose.

A Ang II é o maior mediador de estresse oxidativo e redução do óxido nítrico pela ativação do sistema NADH/NADPH oxidase, resultando na formação de EROs (Griendling e cols., 1994). No sistema vascular o ânion superóxido (O_2^-), uma EROs, pode ser produzido no endotélio, células do músculo liso ou fibroblastos presentes na camada adventícia pela ação de várias enzimas, entre elas: NAD(P)H oxidase, xantina oxidase e pela isoforma óxido nítrico sintase endotelial. Quando produzidos em excesso (desequilíbrio oxidativo) o O_2^- e as demais EROs podem promover lesão tecidual, podendo originar desde distúrbios da homeostasia celular até a necrose celular (Lum & Roebuck, 2001).

A NAD(P)H oxidase é composta de uma subunidade catalítica (Nox1 e Nox4) e $\text{p}22^{\text{phox}}$, e podem interagir individualmente com elementos regulatórios do citosol, como $\text{p}47^{\text{phox}}$ e Rac-1. O papel exato da $\text{p}22^{\text{phox}}$ ainda não está bem elucidado. Porém, estudos sugerem que a $\text{p}22^{\text{phox}}$ atue como uma unidade regulatória e/ou estabilizante. A Ang II pode gerar aumento na regulação da $\text{p}22^{\text{phox}}$ e das subunidades catalíticas Nox1 e Nox4 (Griendling e cols., 1994).

Em síntese, os relatos da literatura indicam aumento na densidade de neurônios contendo SP e CGRP (Milner cols., 1997), na proliferação celular induzida pela Ang II (Bruijns e cols. 1998) e também aumento do Emax da Ang II (Accorsi-Mendonça e cols. 2004) na artéria contralateral à lesão por cateter balão. Esses resultados sugerem que o aumento no parâmetro do Emax da Ang II em artéria contralateral à lesão por cateter balão pode ser decorrente da ativação receptores do SRA, AT_1 , AT_2 e Mas, bem como de fatores intracelulares ativados por esses receptores. Desta maneira, o presente trabalho está baseado na hipótese que o aumento de Emax da Ang II na artéria contralateral à lesão pode ser decorrente de alterações desencadeadas pela ativação dos receptores do Sistema Renina-Angiotensina (AT_1 , AT_2 e Mas), bem como a participação de fatores intracelulares como, por exemplo, óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio.

2. Conclusões gerais

- O aumento no Emax da Ang II desencadeado pela lesão por cateter balão em artéria contralateral à lesão 15 dias após a lesão tem participação do endotélio.
- A lesão por cateter balão não altera as características morfológicas, morfométricas, produção de colágeno e elastina da artéria contralateral à lesão por cateter balão.
- A inervação sensorial e simpática participam do aumento no Emax da Ang II na artéria contralateral à lesão por cateter balão.
- A lesão por cateter balão não altera a contração desencadeada pelo Angiotensinogênio e pela Ang I na artéria contralateral à lesão por cateter balão.
- O perfil de antagonismo não-superável do losartan sobre a contração desencadeada pela Ang II sugere participação dos receptores de angiotensina (AT₂ e Mas) no aumento do Emax desencadeado pela Ang II em artéria contralateral à lesão.
- A redução do Emax da Ang II em artéria contralateral à lesão na presença de PD 123,319, o efeito vasoconstrictor significativamente maior na artéria contralateral, e o aumento da expressão do receptor AT₂ sugerem a participação desse receptor no aumento do Emax da Ang II em artéria contralateral à lesão.
- O aumento do Emax de relaxamento desencadeado pela Ang (1-7) em artéria contralateral à lesão sugere que o receptor Mas pode estar modulando negativamente o aumento do Emax da Ang II em artéria contralateral à lesão.
- A lesão por cateter balão desencadeia aumento na formação de EROs que, contribui positivamente para o aumento do Emax da Ang II na artéria contralateral à lesão. As EROs podem estar sendo formadas através do sistema NAD(P)H oxidase, bem como por outra fonte, por exemplo, o desacoplamento da isoforma endotelial da óxido nítrico sintase.

- A biodisponibilidade do óxido nítrico está reduzida na artéria contralateral à lesão por cateter balão.
- A lesão por cateter balão reduz a contração desencadeada pelo KCl na artéria contralateral à lesão e a participação de canais de potássio dependente voltagem na artéria contralateral à lesão.
- O relaxamento desencadeado por fatores liberados pelo endotélio não está alterado na artéria contralateral à lesão por cateter balão.

3. Referencias Bibliográficas

ACCORSI-MENDONCA, D., CORREA, F.M.A., PAIVA, T.B., de SOUZA, H.P., LAURINDO, F.M.R., de OLIVEIRA, A.M. The balloon catheter induces an increase in contralateral carotid artery reactivity to angiotensin II and phenylephrine. *British Journal of Pharmacology*, 142, 79-88, 2004.

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

ARDAILLOU, R. Angiotensin receptors. *J. Am. Soc. Nephrol.*, v.10, S30-S39, 1999.

BATTACHARYYA, D.K., LECOMTE, M., DUNN, A.J., MORGANS, D.J., SMITH, W.L. Selective inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase -1 (cyclooxygenase-1) by valeryl salicylic acid. *Arch. Biochem. Biophys.*, 317, 19-24, 1995.

BATTISHI R, CAO GY, LYNN RB, CHAKDER S, RATTAN S Heme oxygenase-2 distribution in anorectum: colocalization with neuronal nitric oxide synthase. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 278:G148-G155, 2000.

BAUTERS, C., ISNER, J.M. The biology of restenosis. *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 40, 107-116, 1997.

BELTON, O., BYRNE, D., KEARNEY, D., LEAHY, A. & FITZGERALD, D.J.. Cyclooxygenase-1 and -2 – dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis. *Circulation*, 102, 840-845, 2000.

BENTER IF, FERRARIO CM, MORRIS M, DIZ DI. Antihypertensive actions of angiotensin-(1-7) in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol*. 269 (Heart Circ Physiol.): H313-H319, 1995

BERRIDGE, M.J.. Inositol triphosphate and calcium signaling. *Nature*, 361, 315-325, 1993.

BHAT GJ, THEKKUMKARA TJ, THOMAS WG, CONRAD KM, BAKER KM., ALLEN AM, ZHUO J AND MENDELSON FAO Localization and function of angiotensin AT1 receptors. *Am J Hypertens* 13: 31S-38S, 2000.

BOYD CD, KNIEP AC. PIERCE RA. ET, AL. Increased elastin mRNA levels associated with surgically induced intimal injury. *Connect Tissue Res*. 18:658, 1988.

BOLZON, B.J.; CHEUNG, D.W. Isolation and characterization of single vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 14; 137-144, 1989.

BRADEN, G.A., KNAPP, H.R. & FITZGERALD, G.A.. Suppression of eicosanoid biosynthesis during coronary angioplasty by fish oil and aspirin. *Circulation*, 84, 679-685, 1991.

BRIZZOLARA AL, STEWART-LEE A, BURNSTOCK G Responses of rabbit basilar arteries to vasoconstrictor and vasodilator agents: The effects of atherosclerosis, age and sex. *J Vasc Res* 31, 106-113, 1994.

BROSNIHAN KB, LI P & FERRARIO CM. Angiotensin-(1-7) dilates canine coronary arteries through kinins and nitric oxide. *Hypertension*, 27 (Part 2): 523-528, 1996.

BRUIJNS, R.H.; VAN KLEEF, E.M.; SMITS, J.F.; DE MEY, J.G.; DAEMEN, M.J. Effects of chemical sympathectomy on angiotensin II-induced neointimal growth in the balloon-injured rat carotid artery. *J Vasc Res*. 35(2):124-33, 1998.

CAI S, KHOO J, MUSSA S, ALP NJ, CHANNON KM. Endothelial nitric oxide synthase dysfunction in diabetic mice: importance of tetrahydrobiopterin in eNOS dimerisation. *Diabetologia* 48: 1933–1940, 2005.

CAREY RM, SIRAGY HM Newly Recognized Components of the Renin-Angiotensin System: Potential Roles in Cardiovascular and Renal Regulation. *Endocrine Reviews* 24:261–271, 2003.

CARL, A., KENYON, J.L., UEMURA, N., FUSEYANI, N. AND SANDERS, K.M.. Regulation of Ca²⁺-activated K⁺ channels by protein kinase A and phosphatase inhibitors. *Am. J. Physiol.* 261: C387–C392, 1991.

CATT KJ, SANDBERG K, BALLA T. Angiotensin II receptor and signal transduction mechanisms. In: Raizada MK, Phillips MI, Sumners C, eds. *Cellular and molecular biology of the renin-angiotensin system*. Boca Raton, Fla.: CRC Press, 307-56, 1993

CHANG, J.W.; KIM, C.S.; KIM, S.B.; PARK, S.R.; PARK, J.S.; LEE, S.R. C-reactive protein induces NF-kappaB activation through intracellular calcium and ROS in human mesangial cells. *Nephron Exp Nephrol*. 101(4):e165-72. Aug 30, 2005.

CHIEN, C.T. YUH, J.; LIN, T.B.; LAI, M.K.; HSU, S.M. Substance P via NK1 receptor facilitates. 284(4):F840-51, 2003.

CLOWES, A.W., REIDY, M.A., & CLOWES, M.M. Kinetics of cellular proliferation after arterial injury, I: smooth muscle growth in the absence of endothelium. *Lab. Invest.*, 49, 327-333, 1983.

CLOWES., A.W., SCHWARTZ, S.M.. Significance of quiescent smooth muscle migration in the injured rat carotid artery. *Circ. Res.*, 56(1), 139-45, 1985.

CONNOLLY, E., BOUCHIER-HAYES, D.J., KAYE, E., LEAHY, A., FITZGERALD, D. & BELTON, O. Cyclooxygenase isoenzyme expression and intimal hyperplasia in a rat Model of ballon angioplasty. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 300, 393-398, 2002.

CRIVELLATO, E.; DAMIANI, D.; MALLARDI, F.; TRAVAN, L. Suggestive evidence for a microanatomical relationship between mast cells and nerve fibres containing substance P, calcitonin gene related peptide, vasoactive intestinal polypeptide, and somatostatin in the rat mesentery. *Acta Anat (Basel)*. 141(2):127-31, 1991.

DAVIES, M.G., HAGEN, P.O. The vascular endothelium. A new horizon. *Ann Surg*. 218 (5), 593-609, 1993.

DAVIES, P. F., TRIPATHI, S.C.. Mechanical stress mechanisms and the cell. An endothelial paradigm. *Circ. Res.*, 72(2), 239-45, 1993.

DAVIES, S.P., REDDY, H., CAIVANO, M., COHEN, P. Specifity and mechanism of action of some commonly used protein kinase inhibitors. *Biochem. J.*, 351: 95-105, 2000.

De GASPARO M, CATT KJ, INAGAMI T, WRIGHT JW, UNGER TH International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 52:415-472, 2000.

De GODOY M.A.F., Dunn SR, Rattan S Evidence for the role of angiotensin II biosynthesis in the rat internal anal sphincter tone. *Gastroenterology* 127:127-138, 2004.

ERDÖS, E.G., JACKMAN, H.L., et. al. Products of angiotensin I hydrolysis by human cardiac enzymes potentiate bradykinin. *J. Mol. Cell Card.*, 34, 1567-1576, 2002.

ERNST, O.P., GRAMSE, V., KOLBE, M., HOFMANN, K.P., HECK, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104: 10859–10864, 2007.

FAXON, D.P., COATS, W., CURRIER, J. Remodeling of coronary artery after vascular injury. *Progr Cardiovasc dis.*, 40, 129-140, 1997.

FERNS, G.A.A, STEWART-LEE, A.L., ANGGARD, E.E. Arterial response to mechanical injury: ballon catheter de-endothelialization. *Atherosclerosis*, v.92, 89-104,1992.

FERRARIO CM, CHAPPELL MC, TALLANT EA, BROSNIHAN KB AND DIZ DI Counterregulatory actions of angiotensin (1–7). *Hypertension*: 30:535–541,1997.

FERRARIO CM. Contribution of angiotensin-(1 – 7) to cardiovascular physiology and pathology. *Curr Hypertens. Rep*; 5:129 – 34, 2003.

FERRERI NR, ESCALANTE BA, ZHAO Y, AN SJ AND MCGIFF JC Angiotensin Siragy HM The role of the AT2 receptor in hypertension. *Am J Hypertens* 13:62S–67S, 2000.

FETERIK K, SMITH L, KATUSIC ZS. Angiotensin-(1-7) causes endothelium-dependent relaxation in canine middle cerebral artery. *Brain Res.*4;873(1):75-82, 2000.

FRUCHART, J.C. & DURIEZ, P. Fundamental data on atherosclerosis. *Ann Endocrinol.* 62(1 Pt 2):93-100, 2001.

FUKADA, S.Y. e cols. Perivascular injury leads to a reduction in vascular reactivity of the collared and to an enhancement on contralateral carotid artery of rats. *Cardiovasc Pathol.*,13(5):251-9, 2004.

FURCHGOTT, P.F., ZAWADZKI, J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relation of arterial smooth muscle of Ach. *Nature*, 288 (5789), 373-6, 1980.

FURCHGOTT, R.F.; BURSZTYN, P. Comparison of dissociation constant and of relative efficacies of selected agonists acting on parasympathetic receptors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, v.139,p.882-899,1967.

GIBBONS, G.H., DZAU, V.P. The emerging concept of vascular remodeling. *N. engl. J. Med*, 330, 1431-1438, 1994.

GRANGER, P., DAHLHEIM, H., THURAU, K. Enzyme activities of the single juxtaglomerular apparatus in the rat kidney. *Kidney Int* 1:78-88, 1972.

GRECH, e.d. ABC of interventional cardiology: percutaneous coronary intervention. II: the procedure. *BMJ*, 326, 1137-1140, 2003.

GREBREMEDHIN, D., KALDUNSKI, M., JACOBS, E.R., HARDER, D.R. AND ROMAN, R.J.. Coexistence of two types of Ca²⁺-activated K⁺ channels in rat renal arterioles. *Am. J. Physiol.* 270: F69–F81, 1996.

GOHLKE, P., PEES, C. & UNGER, T. AT₂ receptor stimulation increases aortic cyclic GMP in SHRSP by a kinin-dependent mechanism. *Hypertension*, 321, 349-355, 1998.

GOODMAN & GILMAN, As Bases Farmacológicas da Terapêutica; 11° Edição; Editora McGraw-Hill Interamericana Editores S.A., 2007

GRIENDLING KK, MINIERI CA, OLLERENSHAW JD, ALEXANDER RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res*; 74:1141–8, 1994.

HAMMING, I., TIMENS, W., BULTHUIS, M.L.C., LELY, G.J., NAVIS, G.J., VAN GOOR, H.,. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology* 203, 631– 637, 2004.

HANSEN, J.L., SHEIKH, S.P. Functional consequences of 7TM receptor dimerization *Eur. J. Pharm. Sci.* 23, 301–317, 2004.

HANSEN, J.L., THEILADE, J., HAUNSØ, S., SHEIKH, S.P., Oligomerization of Wild Type and Nonfunctional Mutant Angiotensin II Type I Receptors Inhibits Gα_q Protein Signaling but Not ERK Activation. *Journal Biological Chemistry* 279, 24108–24115, 2004.

HARA, M., ONO, K.; WADA, H.; SASAYAMA, S; MATSUMORI, A. Preformed angiotensin II is present in human mast cells. *Cardiovasc Drugs Ther.*;18(6):415-20, 2004.

HEINZEL, B., JOHN, M., KLATT, P., BOHME, E. & MAYER. Ca²⁺/calmodulin-dependent hydrogen peroxide by brain nitric oxide synthase. *B. Biochem. J.* 281, 627–630, 1992.

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

HENRION, D., KUBIS, N. & LEVY, B.I. Physiological and pathophysiological functions of the AT₂ subtype receptor of angiotensin II. From large arteries to the microcirculation. *Hypertension*, 38, 1150 - 1157, 2001.

HERNANDEZ-HERNANDEZ R, ARMAS-PADILLA MC, ARMAS-HERNANDEZ MJ, VELASCO M The prevalence of hypertension and the state of cardiovascular health in Venezuela and surrounding nations. *Ethn Dis* 8, 398-405, 1998.

HILGERS KF, KUCZERA M, WILHELM MJ, WIECEK A, RITZ E, GANTEN D, AND MANN JF. Angiotensin formation in the isolated rat hindlimb. *J Hypertens* 7: 789–798, 1989.

HLA, T. & NEILSON, K.. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 89, 7384-7388, 1992.

HOLIFIELD, B.; HELGASON, T.; JAMELKA, S.; TAYLOR, A.; NAVRAN, S.; ALLEN, J.; SEIDEL, C. Differentiated vascular myocytes: are they involved in neointimal formation? *J Clin Invest*, 97- 3, 814-825, 1996.

HUNYADY L, CATT KJ. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol*;20 (5):953–70, 2006.

IGASE, M., STRAWN, W.B., GALLAGHER, P.E., GEARY, R.L., FERRARIO, C.M.,. Angiotensin II AT1 receptors regulate ACE2 and angiotensin-(1– 7) expression in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Physiology* 289, H1013– H1019, 2005.

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. *J Am Coll Cardiol.*, v. 15: 1667-1687, 1990.

ISHIZAKI, T., MAEKAWA, M., FUJISAWA, K., e cols.. The small GTP-binding protein Rho binds to and activates a 160 kDa Ser/Thr protein Kinase homologous to myotonic dystrophy kinase. *EMBO J.* 15: 1885-93, 1996.

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*, 31: 699-705, 1998.

JALOWY, A., SCHULZ, R., DOÈ RGE, H., BEHREND, M. & HEUSCH, G. Infarct size reduction by AT1-receptor blockade through a signal cascade of AT2-receptor activation, bradykinin and prostaglandins in pigs. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 32, 1787 - 1796, 1998.

JAVID, H. Development of carotid plaque. *Am J Surg.* 138(2):224-7, 1979.

KARIP, E., TURU, G., SUPEKI, K., SZIDONYA, L., HUNYADY, L. *Neurochem. Int.* 51, 261–267, 2007.

KATADA, J. & MAJIMA, M.. AT2 receptor-dependent vasodilation is mediated by activation of vascular kinin generation under low conditions. *Br. J. Pharmacol.*, 136, 484 - 491, 2002.

KIMURA K., ITO, M., AMANO, M., CHIHARA, K., FUKADA, Y., NAKAFUKU, M., et. al. Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated Kinase Rho-Kinase). *Science*, 273, 245-248, 1996.

KITAZAWA, T., MASUO, M., SOMLYO, A.P. G protein-mediated inhibition of myosin light-chain phosphatase in vascular smooth muscle. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 88, 9307-9310, 1991.

KENAKIN, T.P. Pharmacologic analysis of drug-receptor interaction. 9 Efficacy. Lippincott-Raven, ed.3, p. 289-330, 1997

KOROVKINA, V.P. AND ENGLAND, S.K.. Molecular diversity of vascular potassium channel isoforms. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 29: 317–323, 2002.

LANDMESSER U, DIKALOV S, PRICE SR, MCCANN L, FUKAI T, HOLLAND SM, MITCH WE, HARRISON DG. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest* 111: 1201–1209, 2003.

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

LAVOIE, J.L., SIGMUND, C.D, Minireview: Overview of the renin-angiotensin system – An endocrine and paracrine system. *Endocrinology*, 144:2179-2183, 2003.

LE TRAN Y, FORSTER C Angiotensin-(1-7) and the rat aorta: modulation by the endothelium. *J Cardiovasc Pharmacol.*;30(5):676-82, 1997.

LIBBY, P., TANAKA, H. The molecular basis of restenosis. *Progr. Cardiovasc Dis.*, 40, 97-106, 1997.

LIMA, C.V., PAULA, R.D. et al. Potentiation of the hypotensive effect of bradykinin by short-term infusion of angiotensin (1-7) in normotensive and hypertensive rats. *Hypertension*, 30, 542-548, 1997.

LIU, Y.H., YANG, X.P., SHAROV, V.G., NASS, O., SABBAH, H.N., PETERSON, E. & CARRETERO, O.A. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure. Role of kinins and angiotensin II type 2 receptors. *J. Clin. Invest.*, 99, 1926 -1935, 1997..

LOOT AE, ROKS AJ, HENNING RH, et cols. Angiotensin-(1 – 7) attenuates the development of heart failure after myocardial infarction in rats. *Circulation* 105:1548 – 50, 2002.

LOWRY, O.H., ROSEBROUGH, N.J., FARR, A.L., RANDALL, R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.*, 193:265-275, 1951.

LUM, H. & ROEBUCK, K. A. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol.*, 280(4):C719-41, 2001.

LUSIS ALDONS J. Atherosclerosis. *Nature*, vol 407, 2000.

LYNGSØ C., ERIKSTRUP N, HANSEN J.L. Functional interactions between 7TM receptors in the Renin-Angiotensin System—Dimerization or crosstalk? *Molecular and Cellular Endocrinology* 302 203–212, 2009.

MADRI JA, REIDY' MA, KOCHER O, BELL L. Endothelial cell behavior after denudation injury is modulated by transforming growth factor-beta1 and fibronectin. *Lab Invest.* 60:755-65, 1989.

MAGGI, C.A. Tachykinins and calcitonin gene-related peptide (CGRP) as co-transmitters released from peripheral endings of sensory nerves. *Prog Neurobiol.* Jan;45(1):1-98, 1995.

MAHON JM, CARR RD, NICOL AK, HENDERSON IW. Angiotensin(1– 7) is an antagonist at the type 1 angiotensin II receptor. *J Hypertens* 12:1377– 81, 1994.

MAJESKY, M.W.; SCHWARTZ, S.M. Smooth muscle diversity in arterial wound repair. *Toxicol. Pathol.*, 18, 4, 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. *Circ. Res.*, 71, 759-768, 1992.

MAJESKY M.W'. LINDNER V. TWARDZIK D.R. SCHWARTZ S.M. REIDV M.A. Production of transforming growth factor beta I dLring repair of arterial injury. J Clin Invest, 88:90-4-10,1991.

MARTASEK P e cols.. The C331A mutant of neuronal nitric-oxide synthase is defective in arginine binding. *J Biol Chem* 273: 34799–34805, 1998.

MASFERRER, J.L., ZWEIFEL, B.S. e cols. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase-2 in vivo is antiinflammatory an nonulcerogenic. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 91, 3228-3232,1994.

MAYBERG, M.R.; ZERVA, N.T.; MOSKOWITZ M.A. Trigeminal projections to supratentorial pial and dural blood vessels in cats demonstrated by horseradish peroxidase histochemistry. J Comp Neurol. Feb 10;223(1):46-56, 1984.

MILNER, P., CROWE, R., LOESCH, A., ANGLIN, S., BURNSTOCK, G. & MCEWAN, J. R.. Neurocompensatory responses to ballon-catheter-induced injury of the carotid artery. J. Vasc. Res., 34, 31-34, 1997.

MILNER, P.; LOESCH. A.; BRURNSTOCK, G. Endothelin immunoeractivity and mRNA expression insensory and sympathetic neurons following selective denervation. Int. J. Devl. Neuroscience, 18, 727-734, 2000.

MILSTIEN, S. & KATUSIC, Z. Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: implications for vascular endothelial function*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 263, 681–684, 1999.

MIWA, Y., HIRATA, K., MATSUDA, Y. e cols. Augmented receptor-mediated Ca^{+2} mobilization causes supersensitivity of contractile response to serotonin in atherosclerotic arteries. Circ. Res., 75, 1096-1102, 1994.

MUKOYAMA, M., NAKAJIMA, M., HORIUCHI, M., SASAMURA, H., PRATT, R. E. & DZAU, V. J. J. Biol. Chem. 268, 24539-24542, 1993.

MUTHALIF MM, BENTER IF, UDDIN MR, HAPER JL & MALIK KU. 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, 284: 388-398, 1998.

NARUMIYA, S. The small GTPase Rho: cellular functions and signal transduction. J. Biochem (Tokyo), 120, 215-28, 1996.

NAKASHIMA, M. AND VANHOUTTE, P.M. Isoproterenol causes hyperpolarization through opening of ATP-sensitive potassium channels in vascular smooth muscle of the canine saphenous vein. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 272: 379–384, 1995.

NELSON, M.T. AND QUAYLE, J.M.. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am. J. Physiol.* 268: C799–C822, 1995.

NELSON, M.T., HUANG, Y., BRAYDEN, J.E., HESCHELER, J. AND STANDEN, N.B. Arterial dilations in response to calcitonin gene-related peptide involve activation of K⁺ channels. *Nature* 344: 770–773, 1990

NG, K.K, VANE, J.R Some properties of angiotensin converting enzyme in the lung in vivo. *Nature* 225:1142-4, 1970.

NOUET, S., NAHMIAS, C. Signal transduction from the angiotensin II AT₂ receptor. *Trends Endocrinol Metab* 11:1-6, 2000.

O' BRIEN, E.R., SCHWARTZ, S.M. Update on the biology and clinical study of restenosis. *Trends Cardiovasc. Med.*, 4, 349-356, 1994.

OKABE, K., KITAMURA, K. AND KURIYAMA, H.. Features of 4-aminopyridine sensitive outward current observed in single smooth muscle cells from the rabbit pulmonary artery. *Pflügers Arch.* 409: 561–568, 1987.

OTTYAMA K, YAMANO Y, CHAKI S, KONDO T, INAGAMI T. Domains for G-proteincoupling in angiotensin II receptor type I: studies by site-directed mutagenesis. *Biochem Biophys Res Commun*,189:677-83,1992.

OTSUKA, M., YOSHIOKA, K. Neurotransmitter functions of mammalian tachykinins. *Physiol Rev.* 73(2):229-308, 1993.

PAGE, I.H. & HELMER, O.M. A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin activator. *J Exp Med*, 71:29-42, 1940.

PARK, W.S., SON, Y.K., KIM, N.R., YOUM, J.B., WARDA, M., KO, J.H., KO, E.A., KANG, S.H., KIM, E.Y., EARM, Y.E. AND HAN, J. Direct modulation of Ca²⁺-activated K⁺ current by H-89 in rabbit coronary arterial smooth muscle cells. *Vascul. Pharmacol.* 46: 105–113, 2007.

PAULA, R. D., LIMA, C.V. et. al., Angiotensin (1-7) pontentiates the hypotensinve effect of bradykinin in concious rats. *Hypertension*, 26, 1154-1159, 1995.

PENNING, T.D., e cols. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib) Med. Chem., 40, 1347-1365, 1997.

PINHEIRO, S.V., SIMOES E SILVA, A.C., SAMPAIO, W.O., DE PAULA, R.D., MENDES, E.P., BONTEMPO, E.D., PESQUERO, J.B., WALTHER, T., ALENINA, N., BADER, M., BLEICH, M., SANTOS, R.A.. Non-peptide AVE 0991 is an angiotensin-(1– 7) receptor Mas agonist in the mouse kidney. Hypertension 44, 490– 496, 2004.

POLLMAN, M.J., HALL, J.L., GIBBONS, G.H. Determinants of vascular smooth muscle cell apoptosis after balloon angioplasty injury. Influence of redox state and cell phenotype. Circ. Res., 84, 113-121, 1999.

PRITTCHARD J.R., K.A., M.K.OBANION, MIANO, J.M., VLASSIC, N., BHATIA, U.G., YOUNG, D.A. & STEMERMAN, M.B.. Induction of cyclooxygenase-2 in rat vascular smooth muscle cells in vitro an in vivo. J. Biol. Chem., 289,8504-8509, 1994.

PORSTI, L., BARA, A.T., BUSSE, R., HECKER, M.M. Release of nitric oxide by angiotensin (1-7) from porcine coronary endothelium: implications for a novel angiotensin receptor. Br. J. Pharm., 111, 652-654, 1994.

QUAYLE, J.M., NELSON, M.T. AND STANDEN, N.B.. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol. Rev.* 77: 1165–1232, 1997.

RAJAGOPALAN, S., MENG, X.P., RAMASAMY, S., HARRISON, D.G., GALIS, Z.S. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. J. Clin. Invest, 98, 2572-2579, 1996.

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

RHODIN, J.A.G. Architecture of the vessel wall. In: *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. Vascular Smooth Muscle*. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., , sect. 2, vol. II, chapt. 1, p. 1-31, 1980.

RICE, G.I., THOMAS, D.A., GRANT, P.J., TURNER, A.J., HOOPER, N.M. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homolog ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. Biochemical Journal 383,45– 51, 2004.

RICHARDSON, J.D. & VASKO, M.R. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. *J Pharmacol Exp Ther.* 302(3):839-45, 2002.

ROSKS, 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*, 34: 296-301, 1999.

ROSS R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362, 801-809, 1993.

ROSS R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340, 115-126, 1999.

ROSS, R. & GLOMEST, J.A. The pathogenesis of atherosclerosis. *New Eng J Med*, 295,369-377, 1986.

ROSS, R. & GLOMSET, J.A. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science.* 180(93):1332-9,1973.

ROSSUM, J.M.V. Cumulative dose-response curves. Technique for the making of dose -response curves in isolated organs and the evaluation of drugs parameters. *Arch Int. Pharmacodyn.*, 143, 300-325, 1963.

SANTOS, R.A.S., CAMPAGNOLE-SANTOS, M.J., ANDRADE, S.P. Angiotensin-(1-7): an update *Regul Pept* 91:45-62, 2003.

SANTOS RA, CAMPAGNOLE-SANTOS MJ, ANDRADE SP. Angiotensin-(1 – 7): an update. *Regul Pept*, 91:45 – 62, 2000.

SANTOS RA, CAMPAGNOLE-SANTOS MJ, BARACHO NC, FONTES MA, SILVA LC, NEVES LA, OLIVEIRA DR, CALIGIORNE SM, RODRIGUES AR, GROPEL JUNIOR C, et al. 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 Res Bull.*,35(4):293-8, 1994.

SCHMIDT T. S. & ALP N. J. Mechanisms for the role of tetrahydrobiopterin in endothelial function and vascular disease *Clinical Science* 113, 47–63, 2007

SCHWARTZ, R.S. & HENRY, T.D. Pathophysiology of coronary artery restenosis. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 3, S4-S9, 2002.

SCHWARTZ, S.M. Smooth muscle migration in atherosclerosis and restenosis. *J. Clin. Invest.*, 99, 2814-2817, 1997.

SCHONBECK, U., SUKHOVA, G.K., GRABER, P., COULTERM, S. & LIBBY, P. Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. *Am. J. Pathol.*, 155, 1281-1291, 1999.

SEYEDI, N., XU, X., NASJLETTI, A. & HINTZE, T.H. Coronary kinin generation mediates nitric oxide release after angiotensin receptor stimulation. *Hypertension*, 26, 164 -170, 1995.

SHIMOKAWA, H. Rho-kinase as a novel therapeutic target in treatment of cardiovascular diseases. *J Cardiovasc. Pharmacol*, 39, 319-27, 2002.

SMIRNOV, S.V. AND AARONSON, P.I.. Ca^{2+} -activated and voltage-gated K^{+} currents in smooth muscle cells isolated from human mesenteric arteries. *J. Physiol. (Lond.)* 457: 431–454, 1992.

SOBEY, C.G.. Potassium channel function in vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21: 28–38, 2001.

SOMLYO, A.P., SOMLYO, A.V. Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature*, 372, 231-236, 1994.

SNOXW AD, BOLENDER RIW WIGHT TN. CLOWES AXW' Heparin modulates the composition of the extracellular matrix domain surrounding arterial smooth muscle cells. *Am J Pathol.* 7:313-30,1990;.

STRAUSS, B.H., CHISHOLM, R.J., KEELEY, F.W., et al. Extracellular matrix remodeling after balloon angioplasty injury in a rabbit model of restenosis. *Circ. Res.*, 75, 650-658, 1994.

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. *J. Hypertension*, 21: 1391-1399, 2003.

STOLK J, HILTERMANN TJ, DIJKMAN JH, VERHOEVEN AJ. Characteristics of the inhibition of NADPH oxidase activation in neutrophils by apocynin, a methoxy-substituted catechol. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 11: 95–102, 1994.

TALLANT EA, DIZ DI, FERRARIO CM. State-of-the-Art lecture. Antiproliferative actions of angiotensin-(1–7) in vascular smooth muscle. *Hypertension* 34:950–7, 1999.

TERAMOTO, N. Physiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels in smooth muscle. *J. Physiol. (Lond.)* 572: 617–624, 2006.

TIGERSTEDT, R., BERGMAN, P.G. Niere und Kreislauf. *Scand Arch Physiol*, 8:223-271, 1898.

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 Sci.*78(23):2676-82, 2006.

TSUDA T, GRIENDLING KK, OLLERENSHAW JD, LASSEGUE B, ALEXANDER RW. Angiotensin-II- and endothelin-induced protein phosphorylation in cultured vascular smooth muscle cells. *J Vasc Res.*, 30:241-9,1993.

VASKO, M.R.; CAMPEBELL, W.B.; WAITE, K.J. Prostaglandin E₂ enhances bradykinin-stimulated release of neuropeptides from rat sensory neurons in culture. *J Neurosci.* 14(8):4987-97, 1994.

VASQUEZ-VIVAR, J., KALYANARAMAN, B., MARTASEK, P., HOGG, N., MASTERS, B. S., KAROUI, H., TORDO, P. & PRITCHARD, K. A., Jr. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 9220–9225, 1998.

VISWANATHAN M., STRÖMBERG C., SELTZER A. SAAVEDRA, J.M. Balloon angioplasty enhances the expression of angiotensin II AT₁ receptors in neointima of rat aorta. *J Clin Invest.* 90(5):1707-12,1992.

VICKERS C., HALES P, KAUSHIK V et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *Journal of Biological Chemistry*, 277: 14838-14843, 2002.

ZIMMERMAN, B.G., DUNHAM, E.W. Tissue renin-angiotensin system: a site of drug action? *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 37:53-69, 1997.

WALDRON, G.J. AND COLE, W.C. Activation of vascular smooth muscle K⁺ channels by endothelium-derived relaxing factors. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 26: 180–184, 1999.

WALLENGREN, J. Vasoactive peptides in the skin. *J Investig Dermatol Symp Proc.*, 2(1):49-55, 1997.

WERNER ER e cols. Tetrahydrobiopterin and nitric oxide: mechanistic and pharmacological aspects. *Exp Biol Med (Maywood)* 228: 1291–1302, 2003.

WEVER, R. M., VAN DAM, T., VAN RIJN, H. J., DE GROOT, F. & RABELINK, T. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 237, 340–344, 1997.

WHORTON, M.R., BOKOCH, M.P., RASMUSSEN, S.G., HUANG, B., ZARE, R.N., KOBILKA, B., SUNAHARA, R.K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104, 7682–7687, 2007.

WIEMER, G., SCHOLKENS, B.A., BUSSE, R., WAGNER, A., HEITSCH, H. & LINZ, W.. The functional role of angiotensin II subtype AT₂-receptors in endothelial cells and isolated ischemic rat hearts. *Pharm. Pharmacol. Lett.*, 3, 24-27, 1993.

WILSON, A. J. Vascular hyper-reactivity following arterial ballon injury: distant and delayed effects. *British J. of Pharmacology*, 142, 3-4, 2004

XIA, Y., DAWSON, V. L., DAWSON, T. M., SNYDER, S. H. & ZWEIER, J. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 6770–6774, 1996.

XIA, Y., TSAI, A. L., BERKA, V. & ZWEIER, J. L. Superoxide generation from endothelial nitric-oxide synthase *J. Biol. Chem.* 273, 25804–25808, 1998.