

THAÍS CRISTINA SOUZA DE OLIVEIRA

**Efeito da exposição intermitente à angiotensina II em doses não
pressoras sobre a liberação cardíaca de TGF β e IL-6 em
camundongos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Ciências
Morfofuncionais

Orientadora: Profa. Dra. Silvia Lacchini

Co-orientador: Prof. Dr. Luciano de
Figueiredo Borges

Versão original

São Paulo
2015

RESUMO

OLIVEIRA T. C. S. **Efeito da exposição intermitente à angiotensina II em doses não pressoras sobre a liberação cardíaca de TGF β e IL-6 em camundongos.** 2015. 98 f. Tese (Doutorado em Ciências Morfofuncionais) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

Neste estudo, avaliou-se o efeito da exposição intermitente à Ang II, levando em consideração uma dose que tenha uma ação não pressora, sobre a liberação de citocinas inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6) e fator de crescimento transformante beta (TGF β), bem como PAI-1 e plasminogênio/plasmina. O estudo foi realizado em camundongos machos C57Bl/6, submetidos ao tratamento com Ang II (30ng/kg), com losartan (30mg/kg) ou uma combinação destes, nos tempos de: 30 minutos, 1, 3 e 10 dias. As avaliações mostraram que a Ang II não altera pressão arterial, sugerindo que os aumentos observados de IL-6 e TGF β sejam decorrentes de ação direta da Ang II. A Ang II promove aumento tanto agudo de TGF β , possivelmente associado à ação proteolítica da plasmina e alterações vasculares transitórias compatíveis com aumento de permeabilidade, como crônico de TGF β , possivelmente associado ao aumento da expressão gênica, levando ao aumento da deposição de colágeno vascular.

Palavras-chave: Angiotensina II. Inflamação. TGF β . IL-6. Sistema renina angiotensina.

ABSTRACT

OLIVEIRA T. C. S. **Effect of intermittent exposure to angiotensin II in non-pressor doses on cardiac release of TGF β and IL-6 in mice.** 2015. 98 p. Ph. D. thesis (Morphological Sciences) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

This study, evaluated the effect the intermittent exposure to Angiotensin II (Ang II), taking in account a non-pressor dose on the release of inflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6), transforming growth factor beta (TGF β) as well PAI-1 and plasminogen /plasmin. The study was conducted on male mice C57BL/6 subjected to the treatment with angiotensin II (30 ng/kg), losartan (30 mg/kg) or a combination thereof, at times: 30 minutes, 1, 3 and 10 days. The evaluations showed that Ang II did not change blood pressure, suggesting that the increases of IL-6 and TGF β may be by due to direct action of Ang II. Ang II promotes both acute increase of TGF β , possibly associated with the proteolytic action of plasmin and transient vascular changes consistent with increased permeability, such as chronic increase of TGF β , possibly associated with increased gene expression, leading to increased vascular collagen deposition.

Keywords: Angiotensin II. Inflammation. TGF β . IL-6. Renin-angiotensin system.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doenças Vasculares

Nas últimas décadas, inúmeros estudos têm sido feitos a respeito das doenças vasculares, tendo em vista que são elas as principais causas de morbidade e mortalidade na sociedade ocidental. As doenças cardiovasculares representam cerca de 245 mortes a cada 100.000 habitantes no mundo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2013). Já no Brasil, doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) representam 72,4% das causas de óbito registradas, sendo as doenças cardiovasculares responsáveis por cerca de 80,7% de tais mortes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Os desfechos mais comuns destas doenças são: infartos do miocárdio e cerebral, aneurisma de aorta e doença vascular periférica, geralmente decorrente de arterioesclerose, que contribui para lesões degenerativas e fibrose em pequenas artérias, ou aterosclerose, doença de artérias elásticas principalmente artérias coronárias, aorta, carótidas, artérias cerebrais e grandes artérias periféricas (ROSS, 1995).

Os mecanismos que determinam ou levam ao desenvolvimento de tais doenças ainda não estão completamente esclarecidos devido à grande complexidade das interações celulares, tanto em situações fisiológicas quanto patológicas.

1.2 Relação da Integridade Vascular e da Resposta Inflamatória

A parede vascular é caracterizada pela presença de três túnicas, com particularidades próprias conforme a função desempenhada. Estas túnicas, partindo da mais interna, são denominadas túnica íntima, média e adventícia. Vasos de grande calibre têm túnicas médias e adventícias nutridas por vasos próprios denominados *vasa vasorum* (WILTING, 2002), e a configuração geral das túnicas é diferente para as redes de alta pressão (artérias) e a de baixa pressão (veias).

As artérias são órgãos complexos, capazes de se adaptar a estímulos mecânicos e químicos de diferentes naturezas, cuja parede é um conjunto ativo e integrado composto por células endoteliais, células musculares lisas e fibroblastos, interligados uns aos outros por uma rede de interações autócrinas e parácrinas

(GIMBRONE et al., 1997). Além dos componentes celulares, a parede vascular é composta de matriz extracelular, produzida especialmente pelas células musculares lisas e é essencial na regulação da homeostasia e arquitetura tecidual (STAMENKOVIC, 2003). Assim, o vaso é capaz de modificar sua estrutura e função em resposta a estímulos fisiológicos ou lesivos (TULIS, 1998).

A túnica íntima (também chamada de túnica interna) é composta por camadas de células epiteliais e componentes de matriz extracelular, o tecido conjuntivo. O epitélio estratificado simples é chamado de endotélio, e se apresenta contínuo ao longo de todo o sistema vascular, incluindo as câmaras cardíacas. Adjacente ao endotélio, encontra-se a membrana ou lâmina basal, que fornece força, mantém flexibilidade, e é também permeável (KIERSZENBAUM, 2012). A fina camada exterior à camada íntima contém uma pequena quantidade de fibras elásticas para proporcionar flexibilidade, e também contém algumas fibras de colágeno para proporcionar resistência adicional. Em artérias de maior calibre, há também uma camada distinta constituída de fibras elásticas conhecidas como a membrana elástica interna (também chamada lâmina elástica interna) no limite com a túnica média (WAGENSEIL, 2009). Abaixo do endotélio existe uma camada denominada de subendotelial, a qual possui filamentos de conexão e ancoragem constituídos por fibrina e fibras de colágeno, sendo que em ratos e camundongos não há a presença de células nesta camada (GERRITY, 1972).

A túnica média situa-se na sequência da camada íntima e precede a túnica adventícia, ou seja, é a camada intermediária da parede vascular. Ela é geralmente a camada mais espessa nas artérias, e é muito mais espessa nas artérias do que nas veias (WAGENSEIL, 2009). A túnica média é composta por camadas de músculo liso sustentadas por uma matriz extracelular (MEC), essencialmente constituída por macromoléculas como colágeno, glicoproteínas não colagênicas, proteoglicanos e lâminas e fibras elásticas, a maioria das quais dispostas em camadas circulares concêntricas. A contração e o relaxamento da camada muscular lisa diminui e aumenta respectivamente o diâmetro da luz do vaso (METTOUCHI, 2012; WAGENSEIL, 2009). O colágeno é encontrando de forma abundante na MEC atuando na manutenção da integridade e resistência à tensão na parede vascular (BOSMAN, 2003). Os tipos de colágeno mais presentes na parede vascular são os colágenos tipos I, III, IV, V e VI (PLENZ et al., 2003).

A túnica adventícia (também chamada de túnica externa) é uma bainha substancial de tecido conjuntivo composta principalmente de fibras de colágeno. Algumas faixas de fibras elásticas são também encontradas (STENMARK et al., 2013). As camadas exteriores da túnica adventícia são ricas em colágeno dos tipos I e III, o que fortalece a parede do vaso e previne da ruptura do mesmo.

Tanto em processos patológicos vasculares, como também no envelhecimento, a deposição de colágeno na rede arterial encontra-se alterada, levando ao enrijecimento vascular (STENMARK et al., 2013). Assim, em estados patológicos como de hipertensão arterial e diabetes, o aumento da deposição de colágeno em longo prazo contribui para o enrijecimento da parede arterial, comprometendo a distensibilidade vascular e contribuindo para o desenvolvimento do processo hipertensivo (CAMPBELL et al., 2011; WEISSBERG, 1999).

Um fato importante para a função vascular é que a túnica íntima é capaz de funcionar como um sensor, detectando alterações hemodinâmicas e humorais, além de funcionar como um efetor podendo eventualmente afetar a estrutura do vaso (GIMBRONE, 1999). Assim, o endotélio é capaz de detectar e responder a sinais mecânicos, físicos ou químicos, processar as informações e liberar fatores que modificam o tônus vascular, a função plaquetária, a adesão de moléculas, levar a alterações metabólicas locais e a modificar a permeabilidade através das junções intercelulares (VIEGAS; LACCHINI, 2008).

Dessa forma, o endotélio é extremamente importante para manter a integridade dos vasos, e pode estar intimamente relacionado com o início de um processo inflamatório, já que este é capaz de produzir vários moduladores inflamatórios (SANTORO, 2010). Por exemplo, as moléculas de adesão, expressas no endotélio agem como iniciadores críticos para a resposta inflamatória, mediando a diapedese de leucócitos, da luz vascular para o interstício, além de produtos de bactérias, hormônios vasoconstritores e produtos de metabolismo intermediário, como de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias (ELLIS, 2003; GIBBONS; DZAU, 1994; LIBBY, 2005).

O conhecimento sobre a função da célula endotelial mudou muito a partir de 1980, quando Furchgott e Zawadzki demonstraram que as células endoteliais são capazes de modular o tônus vascular (CHERRY et al., 1982). A célula endotelial participa ativamente não apenas o tônus vascular, como também a coagulação, trombólise, remodelamento vascular e a resposta inflamatória e imune. Neste

contexto, uma série de trabalhos mostrou que as células endoteliais regulam a proliferação de monócitos (PAKALA; BENEDICT, 1999), tônus vascular (MONCADA, 1991) metabolismo lipídico (GIMBRONE, 1999), crescimento celular, migração celular e integração com matriz extracelular e inflamação (WEIL, 1999).

Quando temos uma doença instalada, a partir das alterações geradas pela inflamação, inicia-se um processo de lesão vascular, onde as células musculares lisas têm papel essencial em doenças como aterosclerose e restenose; após a injúria da parede arterial, células musculares lisas migram da camada média para a íntima e proliferam (NAFTILILAN, 1994; ROSS, 1999).

Vale salientar que a migração dos leucócitos para o espaço subendotelial depende, principalmente, da expressão de citocinas quimioatrativas (como a MCP-1). Além disso, a atividade destas células leva à produção de mediadores como prostanoídes e outros derivados do ácido araquidônico, além da liberação de histamina, que leva ao aumento da permeabilidade vascular. A maior consequência deste processo inflamatório vascular é a migração das células musculares lisas para a íntima formando a camada chamada neointima ou mioíntima, o que vai gerar um espessamento e a deposição de matriz extracelular (VIEGAS; LACCHINI, 2008).

1.3 Sistema Renina Angiotensina

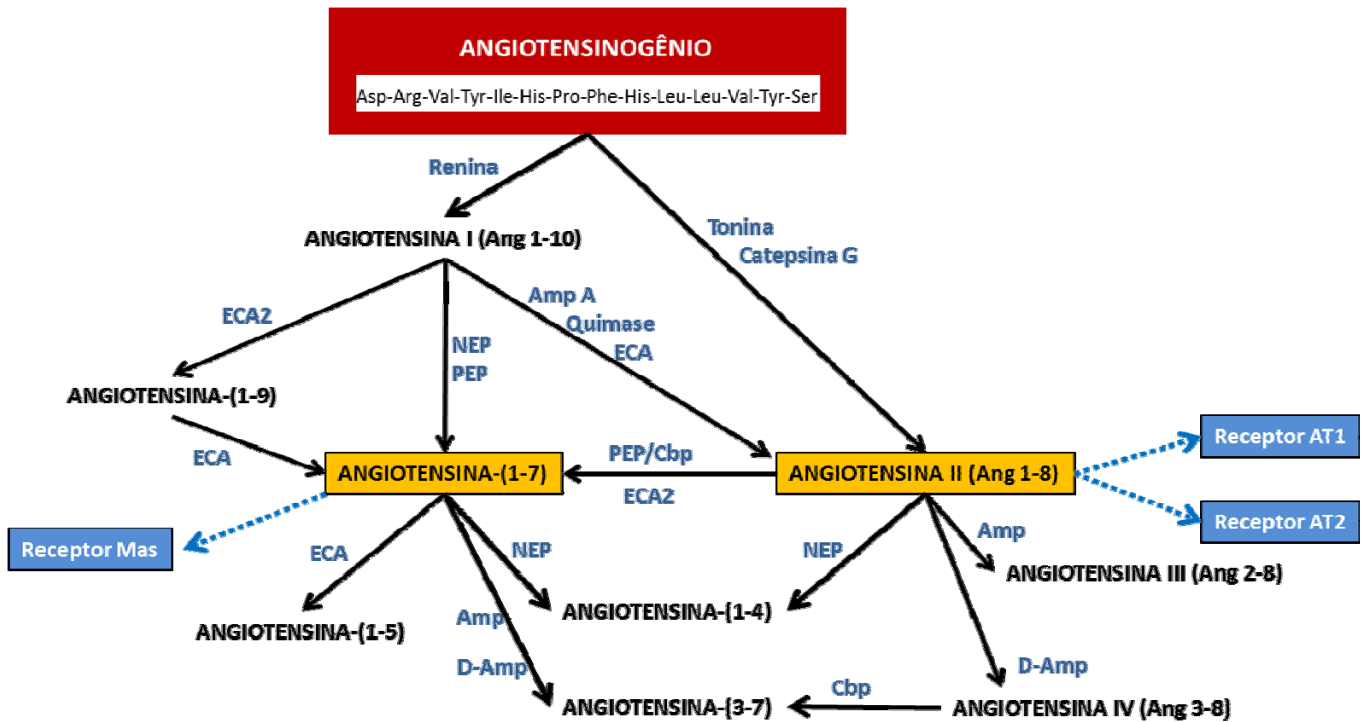
Classicamente, o Sistema Renina-Angiotensina (SRA) é descrito como uma cascata de reações bioquímicas cuja atuação é essencial para a homeostasia cardiovascular. Neste caso, a cascata enzimática se inicia a partir da clivagem do angiotensinogênio, produzido principalmente no fígado, pela enzima renina produzida por células justaglomerulares renais, e liberada diante de situações de redução da pressão arterial, do aumento da atividade de nervosa simpática renal ou da redução acentuada de sódio (PUTNAM et al., 2012). A partir da clivagem do angiotensinogênio forma-se a angiotensina I (Ang I) a qual é convertida em Ang II pela ação da Enzima Conversora de Angiotensina I (ECA) produzida principalmente pelo endotélio pulmonar. Hoje se sabe que este sistema apresenta tanto disposição e atividade circulante (sistêmica), como é encontrado em tecidos e células, trazendo a ideia de sistemas renina-angiotensina locais (CAT; TOUIZ, 2011). A Figura 1 apresenta um esquema do SRA, onde ocorre a formação de diferentes angiotensinas após ação de enzimas, como a renina, ECA, ECA2, e outras.

A ECA, uma dipeptidilcarboxipeptidase, pertence à família de zinco-metalopeptidase, e tem como cofator um íon zinco alinhado em seus sítios ativos, essencial para a catálise. Ela se apresenta como uma ectoenzima ligada à membrana por seu segmento hidrofóbico carboxi-terminal ou como molécula circulante nos fluidos orgânicos (HOOPER, 1991). Na literatura, são descritas classicamente duas formas de ECA: a somática e a testicular, além da forma da ECA solúvel. A ECA somática (150-180kDa) possui dois domínios catalíticos, N- e C-domínios e pode ser encontrada em células endoteliais, epiteliais e neuronais (CAMPBELL, 1987). A ECA testicular ou germinal (90-110kDa) é similar à porção C-terminal da ECA somática e é encontrada unicamente nos testículos, onde é expressa durante a maturação dos espermatozoides. A ECA solúvel é detectada no fluido ileal, seminal, na urina e no líquido amniótico (ERDOS, 1990).

A angiotensina II (AngII) é o principal agente efetor na homeostasia e função cardiovascular, através dos receptores do tipo 1 (AT1) e do tipo 2 (AT2). Além dos efeitos envolvidos nos processos hemodinâmicos, a AngII pode ativar vias de sinalização intracelular, indutoras da produção de mediadores pró-inflamatórios (CARVALHO et al., 1987; TADDEI et al., 2002). Hoje são conhecidas outras formas de produção de Ang II, que ocorrem no endotélio, na musculatura lisa e nos tecidos cerebrais, adrenais, renais e ovarianos assim como no plasma, sendo estes processos independentes da ação da ECA (CARVALHO et al., 1987; SKRBC; IGIC, 2009).

Ang II também é substrato gerador de outros peptídeos bioativos como: Angiotensina III (Ang III), Angiotensina IV (Ang IV) e Angiotensina (1-7) (Ang (1-7)). A Ang (1-7) possui funções frequentemente opostas às funções atribuídas à Ang II, e sua origem pode se dar além da formação a partir da Ang II ou diretamente da Ang I, a partir de outras vias enzimáticas têm sido descritas, e que envolve um novo homólogo da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), a ECA-2 (CAT; TOUIZ 2011).

Figura 1. Apresentação dos componentes do Sistema Renina Angiotensina.



Fonte: Figura adaptada de SKRBC E IGIC, 2009, Capettini et al., 2012.

A enzima renina cliva o angiotensinogênio em angiotensina I; a angiotensina I é convertida em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina II (ECA) ou também pode ser formada por ação direta da tonina e da catepsina G sobre o angiotensinogênio. A angiotensina II pode ser metabolizada por outras peptidases como as aminopeptidases (Amp e D-Amp), carboxipeptidases (Cbp) e prolilendopeptidase (PEP), além da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Uma importante angiotensina produzida pela clivagem seja da angiotensina I (por ação de endopeptidase neutra (NEP) e PEP) como da angiotensina II (por ação de ECA2, PEP e Cbp) é a angiotensina-(1-7). A angiotensina-(1-7), liga-se ao receptor Mas e tem efeitos predominantemente antagônicos aos da angiotensina II, ao de ligar ao seu receptor AT1 (levando à vasoconstrição, proliferação celular, hipertrofia, etc). Outros peptídeos do sistema são: angiotensina III, angiotensina IV,

angiotensina-(1-9), angiotensina-(1-4), angiotensina-(3-7) e angiotensina-(1-5), normalmente formados por ação de ECA, Amp, D-Amp, Cbp e NEP.

Os mecanismos que determinam ou que levam ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares ainda não estão completamente elucidados, devido à grande complexidade das interações celulares tanto em situações fisiológicas como patológicas. Porém, o papel do Sistema Renina-Angiotensina (SRA) nas fisiopatologias cardiovasculares vem sendo bastante pesquisado.

As inúmeras funções do SRA têm sido descritas nos últimos anos, especialmente em modelos relacionados à regulação da pressão arterial. A rápida expansão das técnicas de biologia molecular permitiu que os componentes do SRA fossem clonados e sequenciados (DZAU; LOPEZ-LLASACA, 2005), determinando a sua distribuição tecidual.

A definição endócrina, sistêmica e clássica do SRA considera-o componente de uma cascata enzimática produzida em locais bem definidos, tendo como seu principal peptídeo efetor a Ang II (MA et al., 2010; RUGGENENTI, 2010). Já a Angiotensina II produzida localmente exerce suas ações sobre células próximas, reforçando o conceito de “sistemas renina-angiotensina teciduais” com funções autócrinas e parácrinas, não-hemodinâmicas (TAMURA et al., 1995). Neste caso, seus componentes foram identificados em muitos tecidos, especialmente os de interesse cardiovascular.

Existem hoje diversas evidências relacionando os componentes do sistema renina-angiotensina à lesão vascular. A ativação do SRA vascular em seguida à lesão ou disfunção endotelial tem papel importante na patogênese do remodelamento vascular e aterosclerose, verificando-se o aumento da expressão de angiotensinogênio na camada média e na neoíntima de artérias (RAKUGI et al., 1993). Além disso, encontrou-se forte associação entre o aumento da expressão da enzima conversora de angiotensina I (ECA) e lesões ateroscleróticas (OHISHI et al., 1997). Embora evidências sugiram a existência de enzimas semelhantes à ECA (quimases) na média e na adventícia de vasos e outros tecidos, demonstrou-se que não ocorre a co-localização entre a Ang II e quimases, apontando que a Ang II é produzida por ação direta da ECA no processo aterosclerótico (OHISHI et al., 1997).

A ECA é importante na contratilidade da musculatura lisa vascular e também para o crescimento desta musculatura, contribuindo para o desenvolvimento da hiperplasia da camada íntima e hipertrofia da média (DZAU; LOPEZ-LLASACA,

2005). Neste sentido, demonstrou-se em camundongos geneticamente modificados (contendo um número crescente de cópias do gene da ECA) submetidos à lesão vascular, que esta pode ser considerada um fator de susceptibilidade à lesão vascular. Observou-se que tanto o grau de lesão quanto a atividade da ECA na região da lesão, aumentavam concomitantemente ao maior número de cópias do gene (LACCHINI et al., 2009).

A associação da disfunção endotelial com o Sistema Renina-Angiotensina mostra um aumento da quantidade de Ang II quando comparada à fisiológica, como na lesão aterosclerótica e renal associadas a aumentos crônicos da concentração de Ang II (WATANABE, 2005), o que reforça a ideia da ação local da Ang II, desencadeando processos inflamatórios relacionados.

Hutchinson e colaboradores (1999) demonstraram a importância funcional dos receptores da angiotensina II (AT_1 e AT_2) na lesão vascular, verificando re-expressão de fenótipo neonatal para estes receptores após a injúria da carótida. Hoje se sabe que existem vários tipos de receptor AT, que estão envolvidos em ações específicas da Angiotensina II e das outras Angiotensinas. As ações dos receptores AT_2 funcionalmente se opõem às das dos receptores AT_1 (NAVAR et al., 2002), podendo a própria angiotensina II agir simultaneamente sobre ambos os receptores, de modo a permitir uma modulação de seus efeitos (ARIMA, 2001).

1.4 Angiotensina II e Inflamação

Segundo Taubman (2003), estudos recentes sugerem que seu papel biológico é amplo, capaz de gerar modificações aos níveis sistêmico e intracelular. A Angiotensina II também tem sido identificada como um fator de aceleração de doenças cardiovasculares, como a aterosclerose, através de seu efeito sobre a síntese de colesterol por macrófagos (KEIDAR et al., 1999). Como já citado, a Angiotensina II, além de ser um peptídeo que exerce um papel central na homeostase cardiovascular, regulando a vasoconstrição e a pressão arterial (TAUBMAN, 2003), vem sendo considerada uma citocina multifuncional com propriedades não-hemodinâmicas, entre as quais a de fator de crescimento, de citocina pró-fibrinogênica e pró-inflamatória (WOLF, 2003), modulando a resposta imunológica, levando à quimiotaxia, à proliferação e à diferenciação de monócitos em macrófagos (RUIZ-ORTEGA et al., 2001).

Embora grande parte destes dados provenha de estudos em rim, podem-se postular os processos pelos quais a Angiotensina II funcionaria como citocina pró-inflamatória no vaso, micro-ambiente normalmente influenciado pelo SRA (IRIGOYEN et al., 2005). A Angiotensina II é produzida na parede vascular (DZAU E LOPEZ-LLASACA, 2005) e é capaz de gerar hiperplasia da íntima independentemente de efeitos hemodinâmicos ou neurohumorais (NAFTILAN, 1994; ROSS, 1999). Além de estimular a ativação de programas de transcrição para diversos genes de proteínas e moléculas que levam a modificações na função vascular, como MMPs, MCP-1, V-CAM, VEGF e PAI-1 (DZAU; LOPEZ-LLASACA, 2005), interleucinas, TNF- α e TGF- β .

Foi verificado anteriormente por nós que pequenos aumentos de Ang II, independentemente de seus efeitos sobre a pressão arterial, são capazes de estimular a liberação de mediadores inflamatórios, tais como TGF β e IL-6 de forma aguda (SOUZA, 2010).

O entendimento da ativação de processos inflamatórios pela Ang II é de fundamental importância no estudo da fisiopatologia cardiovascular. Neste sentido, demonstramos que ocorre aumento da concentração de TGF β e IL-6 num aumento muito sutil de Angiotensina II em tempos agudos, onde observamos que tanto o TGF β como a IL-6 tiveram aumento de suas expressões na vasculatura cardíaca 30 minutos após única injeção intraperitoneal de Angiotensina II (30 ng/kg), mantendo-se elevadas até 60 minutos após a injeção; já sistemicamente foi observado o aumento significativo de IL-6 no soro 60 minutos após a injeção de Angiotensina II (OLIVEIRA et al., artigo submetido para publicação).

Esta pronta resposta vascular sugere uma rápida liberação destes fatores, que poderiam ser previamente sintetizados e armazenados dentro da célula (como no caso da IL-6), como ocorre em mastócitos (KANDERE-GRZYBOWSKA et al., 2003) e tecido músculo esquelético (LAURITZEN et al., 2013) ou sintetizados e armazenados junto à matriz extracelular como no caso do TGF β (BENKE et al., 2013; BONETTI, 2009), estando estes prontos para sua liberação.

Esta ideia corrobora com evidências que mostram a indução da resposta inflamatória na parede vascular por meio de mecanismos dependentes e independentes da pressão arterial por parte da Ang II (CHENG, 2005). A Angiotensina II induz interações entre os leucócitos e o endotélio, aumentando a

quimiotaxia, e posterior elevação da produção de citocinas, incluindo IL-1, IL-6 e TNF- α (CHENG, 2005).

A IL-6 é uma citocina produzida por uma grande quantidade de tipos celulares, incluindo células musculares lisas, células endoteliais e fibroblastos, e tem sido relacionada a uma série de eventos que contribuem tanto com a formação da placa aterosclerótica como com sua desestabilização e ruptura. Os mecanismos envolvidos incluem a liberação de outras citocinas pró-inflamatórias, oxidação de lipoproteínas e a ativação de metaloproteinases de matriz extracelular (SCHUETT et al., 2009). Sabe-se que a Angiotensina II é capaz de induzir a produção vascular de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α (SCHIEFFER et al., 2000). Neste caso, a Angiotensina II leva ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, que por sua vez induzem o aumento da produção de IL-6 (WASSMANN et al., 2004), além de eventos cíclicos e deletérios ao vaso e conhecidos no estado crônico (SCHUETT et al., 2009).

Considerando a grande variedade de vias intracelulares possivelmente desencadeadas pela ativação do receptor AT1 da Ang II, é importante identificar vias potencialmente mais rápidas, que permitem a pronta liberação de citocinas inflamatórias como IL-6 e TGF β . Desta forma, podemos sugerir que a IL-6 é sintetizada e armazenada na célula em vesículas de secreção (KANDERE-GRZYBOWSKA et al., 2003) e pode ser liberada de forma rápida se a ativação do receptor AT1 levar ao rápido aumento de cálcio intracelular (TOUIZ, 2002). Neste sentido, a via da fosfolipase C (PLC) a inositol trifosfato (IP3) leva, em última análise, à liberação de cálcio intracelular, funcionando como via de ação de uma série de receptores de membrana, incluindo o AT1 (TOUIZ, 2005). Esta via é considerada importante na sobrevivência celular, metabolismo e reorganização do citoesqueleto, tendo também importante participação na promoção de crescimento e anti-apoptose (TOUIZ, 2002).

Outra importante citocina inflamatória observada na resposta aguda a Ang II é o TGF β . Sabe-se que o TGF β é uma proteína com ações multifuncionais, participando da regulação da divisão celular, diferenciação, migração, adesão celular, produção de matriz extracelular, entre outros, estando envolvida em diversas patologias, inclusive as doenças cardiovasculares (RUIZ-ORTEGA et al., 2007). É importante ressaltar que o TGF β é sintetizado como proteína inativa, tendo em sua estrutura o peptídeo associado à latência (LAP). Esta proteína interage com proteínas

de ligação do TGF β latente (LTBP), que o ancoram à matriz extracelular. Este TGF β é ativado pela clivagem proteolítica pela plasmina, microambiente ácido e metaloproteinases de matriz (como a MMP-2 e MMP-9) (ANNES, 2003; GIBBONS, 1992).

1.5 Doença Arterial Coronariana

Os mecanismos inflamatórios vasculares estão intimamente relacionados com a progressão das doenças cardiovasculares, e têm recebido atualmente maior ênfase no que diz respeito aos processos que levam ao desenvolvimento de patologias como aterosclerose.

Desde a década de 1980, houve um importante avanço sobre o conhecimento dos conceitos da aterogênese, elucidando diversos fenômenos da doença arterial coronariana. Até o início do século XX, havia duas fortes correntes em torno da etiologia da aterosclerose: 1) A teoria de Rokitansky, mais antiga, a qual responsabilizava a trombose e a organização de trombos aderentes à parede vascular aterosclerótica, e 2) segundo a linha de Virchow, a aterosclerose decorria da degeneração da camada íntima (DOCK, 1958).

Contudo, é importante destacar a inflamação como um fenômeno presente em todas as fases de desenvolvimento de uma lesão aterosclerótica (ROSS, 1999). Portanto, após duas décadas de estudos sobre as complexas interações entre monócitos/macrófagos e linfócitos T, e dessas células com o endotélio e as células musculares lisas em lesão aterosclerótica, o envolvimento da inflamação na fisiopatologia da aterosclerose se tornou consenso. A inflamação é a resposta a uma perturbação da homeostase de um órgão ou tecido e isso torna necessário o entendimento das condições que resultam desta reação da parede vascular arterial, obrigatório para o avanço no conhecimento da aterogênese.

A resposta endotelial à lesão como base para a origem da aterosclerose foi proposta há mais de trinta anos (ROSS, 1976). As observações iniciais enfatizavam a desnudação endotelial como primeiro passo na gênese da aterosclerose. Segundo a versão mais recente, a simples presença de um endotélio disfuncional já representa uma grande variável, um fator de grande relevância para o desenvolvimento da aterosclerose (ROSS, 1995).

O endotélio normal participa de modo essencial na regulação do tônus vascular, na resposta inflamatória, na coagulação/fibrinólise e na resposta imune. Seu principal produto vasodilatador, o óxido nítrico (NO) protege esse vaso contra lesão vascular, inflamação e trombose. O NO inibe a adesão leucocitária ao endotélio, evita a proliferação das células musculares lisas (CML) e é antitrombótico porque limita a agregação plaquetária. No entanto, na presença de fatores de risco, como a hipercolesterolemia, tabagismo, diabetes melito ou hipertensão arterial, essas defesas do endotélio entram em colapso e começam a alterar a função natural (DINH, 2014).

Processos patológicos diversos podem perturbar a função endotelial, destacando-se a dislipidemia, o diabetes, a hipertensão arterial e o tabagismo. Através de mecanismos comuns, como estresse oxidativo, os chamados fatores de risco são capazes de promover a disfunção endotelial, caracterizada por alteração das suas propriedades homeostáticas. Ao contrário de uma superfície predominantemente antiadesiva, antiproliferativa e anticoagulante (características que promovem a manutenção de deslocamento de fluido, células e moléculas sem geração de lesão) ganha espaço um endotélio apresentado por uma distorção desse perfil estável, passando a um fenótipo propício para recrutamento de células inflamatórias circulantes e formação de trombos (características de resposta inflamatória, de resolução de desafio, promotor de lesão) (DINH, 2014).

8 CONCLUSÕES

A partir dos achados obtidos neste estudo, pode-se concluir que a exposição intermitente à Ang II em doses de 30 ng/kg em camundongos:

- 1) Não altera nem valores de pressão arterial e nem de frequência cardíaca, indicando que as oscilações observadas das demais variáveis se dão por efeito direto da Ang II e não por variações da pressão arterial.
- 2) Promove alterações vasculares transitórias compatíveis com aumento de permeabilidade, e alterações crônicas e levando área de parede vascular e deposição de colágeno.
- 3) Leva a liberação tanto precoce como crônica de IL-6.
- 4) Promove aumento tanto agudo de TGF β , possivelmente promovido pela ação proteolítica da plasmina, como crônico de TGF β , possivelmente promovido por aumento da expressão gênica.

REFERÊNCIAS*

- ANNES, J. P.; MUNGER, J. S.; RIFKIN, D. B. Making sense of latent TGFbeta activation. **J. Cell. Sci.**, v. 116, p. 217-224, 2003.
- ARIMA, S.; ITO, S. New insights into actions of the renin-angiotensin system in the kidney: concentrating on the Ang II receptors and the newly described Ang-(1-7) and its receptor. **Semin. Nephrol.**, v. 21, n. 6, p. 535-543, 2001.
- BENKE, K.; AGG, B.; SZILVESZTER, B.; TARR, F.; NAGY, Z. B.; POLOS, M.; DAROCZI, L.; MERKELY, B.; SZABOLCS, Z. The role of transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. **Cardiol. J.**, v. 20, n. 3, p. 227-234, 2013.
- BONETTI, M. I. Microfibrils: a cornerstone of extracellular matrix and a key to understand Marfan syndrome. **Ital. J. Anat. Embryol.**, v. 114, n. 4, p. 201-224, Oct-Dec 2009.
- BONETTI, P. O.; LERMAN, L. O.; LERMAN, A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 23, n. 2, p. 168-175, Feb 2003.
- BORGES, L. F.; GUTIERREZ, P. S.; MARANA, H. R. C.; TABOGA, S. R. Picrossíus-polarization staining method as an efficient histopathological tool for collagenolysis detection in vesical prolapse lesions. **Micron**, v. 38, p. 580-583, 2007.
- BOSMAN, F. T.; STAMENKOVIC, I. Functional structure and composition of the extracellular matrix. **J. Pathol.**, v. 200, n. 4, p. 423-428, Jul 2003.
- BUJAK, M.; FRANGOGIANNIS, N. G. The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. **Cardiovasc. Res.**, v. 74, n. 2, p. 184-195, May 2007.
- CAMPBELL, D. J. Circulating and tissue angiotensin systems. **J. Clin. Invest.**, v. 79, n. 1, p. 1-6, Jan 1987.
- CAMPBELL, D. J.; SOMARATNE, J. B.; JENKINS, A. J.; YII, M.; KENNY, J. F.; NEWCOMB, A. E.; SCHALKWIJK, C. G.; BLACK, M. J.; KELLY, D. J. Impact of type 2 diabetes and the metabolic syndrome on myocardial structure and microvasculature of men with coronary artery disease. **Cardiovasc. Diabetol.**, v. 10, p. 80, 2011.
- CAPETTINIA, L. S. A.; MONTECUCCOB, F.; MACHB, F.; STERGIOPULOSA, N.; SANTOS, R. A. S.; SILVA, R. F. Role of renin-angiotensin system in inflammation, immunity and aging. **Current Pharmaceutical Design**, v. 18, p. 963-970, 2012

* De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

- CARVALHO, M. H.; SCIVOLETTO, R.; FORTES, Z. B.; NIGRO, D.; CORDELLINI, S. Reactivity of aorta and mesenteric microvessels to drugs in spontaneously hypertensive rats: role of the endothelium. **J. Hypertens.**, v. 5, n. 3, p. 377-382, Jun 1987.
- CAT, A. N. D.; TOUIZ, R. M. A new look at the renin-angiotensin system- focusing on the vascular system. **Peptides**, v. 32, p. 2141-2150, Set 2011.
- CHENG, Z. J.; VAPAATALO, H.; MERVAALA, E. Angiotensin II and vascular inflammation. **Med. Sci. Monit.**, v. 11, n. 6, p. RA194-205, Jun 2005.
- CHERRY, P. D. et al. Role of endothelial cells in relaxation of isolated arteries by bradykinin. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 79, n. 6, p. 2106-10, Mar 1982.
- CROWLEY, S. D. et al. Angiotensin II causes hypertension and cardiac hypertrophy through its receptors in the kidney. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 103, n. 47, p. 17985-90, Nov 2006.
- DAUGHERTY, A.; MANNING, M. W.; CASSIS, L. A. Antagonism of AT2 receptors augments Angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysms and atherosclerosis. **British Journal of Pharmacology**, v. 134, p. 865-870, 2001.
- DE GRAAF, J. C. et al. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. **Circulation**, v. 85, n. 6, p. 2284-2290, Jun 1992.
- DINH, Q. N.; DRUMMOND, G. R.; SOBEY, C. G.; CRISSOBOLIS, S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. **Biomed. Res. Int.**, p. 1-11, 2014.
- DZAU, V. J.; KRIEGER, J. E.; HUTCHINSON, H. G. Molecular mechanisms of hypertension. In: HABER, E. (Ed.) **Molecular Cardiovascular Medicine**. New York: Scientific American Inc., 1995. Chap.15. p. 225-442.
- ELLIS, A.; TRIGGLE, C. R. Endothelium-derived reactive oxygen species: their relationship to endothelium-dependent hyperpolarization and vascular tone. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, v. 81, p. 1013-1028, 2003.
- ERDOS, E. G. Angiotensin I converting enzyme and the changes in our concepts through the years. Lewis K. Dahl memorial lecture. **Hypertension**, v. 16, n. 4, p. 363-70, Oct 1990.
- GAUTHIER, T. W. et al. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 15, n. 10, p. 1652-1659, Oct 1995.
- GELINAS, L.; FLAKERNHAM, A.; OXNER, A. Highly purified human peripheral blood monocytes produce IL-6 but not TNF-alfa in response to angiotensin II. **Jraas**, v. 12, p. 295-303, 2011.

- GENG, J. et al. Hypertrophic response to angiotensin II is mediated by protein kinase D-extracellular signal-regulated kinase 5 pathway in human aortic smooth muscle cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 388, n. 3, p. 517-522, Oct 23 2009.
- GERRITY, G.; CLIFF, W. J. The aortic tunica intima in young and aging rats. **Exp. Mol. Pathol.**, v. 16, n. 3, p. 382-402, Jun 1972.
- GIBBONS, G. H.; DZAU, V. J. The emerging concept of vascular remodeling. **N. Engl. J. Med.**, v. 330, n. 20, p. 1431-1438, May 1994.
- GIBBONS, G. H.; PRATT, R. E.; DZAU, V. J. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs. hyperplasia. Autocrine transforming growth factor-beta 1 expression determines growth response to angiotensin II. **J. Clin. Invest.**, v. 90, n. 2, p. 456-461, Aug 1992.
- GIMBRONE, M. A. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. **Am. J. Pathol.**, v. 155, n. 1, p. 1-5, Jul 1999.
- GIMBRONE, M. A.; NAGEL, T.; TOPPER, J. N. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. **J. Clin. Invest.**, v. 99, n. 8, p. 1809-1813, Apr 1997.
- GRANDE, M. T.; PÉREZ-BARRIOCANAL, F.; LÓPEZ-NOVOA, J. M. Role of inflammation in túbulo-interstitial damage associated to obstructive nephropathy. **J. Inflamm.**, v. 7, p. 19-32, 2010.
- GOLDIN, A. et al. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. **Circulation**, v. 114, n. 6, p. 597-605, Aug 2006.
- FERRARIO, C. M.; STRAWN, W. B. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. **Am. J. Cardiol.**, v. 98, p. 121-128, 2006.
- FORD, C. M.; SHAOHUA, L.; PICKERING, J. G. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in human vascular smooth muscle cells. Involvement of the AT1 receptor, transforming growth factor-*β*, and tyrosine phosphorylation. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 19, p. 1843-1851, 1999
- HORIUCHI, M. et al. Stimulation of different subtypes of angiotensin II receptors, AT1 and AT2 receptors, regulates STAT activation by negative CROSSstalk. **Circ. Res.**, v. 84, p. 876-882, 1999.
- HOOPER, N. M. Angiotensin converting enzyme: implications from molecular biology for its physiological functions. **Int. J. Biochem.**, v. 23, n. 7-8, p. 641-647, 1991.
- HUBY, A.; RASTALDI, M. P.; CARON, K.; SMITHIES, O.; DUSSAULE, J. Restoration of Podocyte Structure and Improvement of Chronic Renal Disease in Transgenic Mice Overexpressing Renin. **PLoS One**, v. 4, n. 8, p. e 6721, 2009.
- HUTCHINSON, H. G.; HEIN, L.; FUJINAGA, M.; PRATT, R. E. Modulation of vascular development and injury by angiotensin II. **Cardiovasc. Res.**, v. 41, p. 689-700, 1999.

- IRIGOYEN, M. C. et al. **Tratado de cardiologia SOCESP**. São Paulo: Manole, 2005.
- KEIDAR, S.; ATTIAS, J.; HEINRICH, R.; COLEMAN, R.; AVIRAM, M. Angiotensin II atherogenicity in apolipoprotein E deficient mice is associated with increased cellular cholesterol biosynthesis. **Atherosclerosis**, v. 146, p. 249–257, 1999.
- KHALIL, N. et al. Plasmin regulates the activation of cell-associated latent TGF-beta 1 secreted by rat alveolar macrophages after in vivo bleomycin injury. **Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.**, v. 15, n. 2, p. 252-259, Aug 1996.
- KIERSZENBAUM, A. L.; TRES, L. L. **Histologia e biologia celular**: uma introdução à patologia. In: LTDA, E. E. (Ed.). 3. ed. 2012. cap. 12. p. 367-381.
- KOBAYASHI, H.; TAKEI, Y. **The renin-angiotensin system**: comparative aspects. Berlin: Springer-Verlag, 1996.
- KOLI, K.; SAHARINEN, J.; HYYTIÄINEN, M.; PENTTINEN, C.; KESKI-OJA, J. Latency, activation, and binding proteins of TGF-beta. **Microsc. Res. Tech.**, v. 15, n. 4, p. 354-362, 2001.
- KUANG, S. Q. et al. Aortic remodeling after transverse aortic constriction in mice is attenuated with AT1 receptor blockade. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 33, n. 9, p. 2172-2179, Sep 2013.
- LACCHINI, S.; IRIGOYEN, M. C. Estrutura e função do sistema cardiovascular. In: AYRES, M. M. (Ed.). **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. 2007.
- LACCHINI, S. et al. Cuff-induced vascular intima thickening is influenced by titration of the Ace gene in mice. **Physiol. Genomics**, v. 37, n. 3, p. 225-230, May 2009.
- LACCHINI, S. Óxido nítrico: perspectivas clínicas na função endotelial. **Rev. Soc. Cardiol. Rio Gd. Sul**, p. 1-4, 2004.
- LAURITZEN, H. P. et al. Contraction and AICAR Stimulate IL-6 vesicle depletion from skeletal muscle fibers in vivo. **Diabetes**, Jun 2013.
- LERMAN, A.; BURNETT, J. C. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. **Circulation**, v. 86, n. 6, p. III12-19, Dec 1992. Suppl.
- LIBBY, P.; THEROUX, P. Pathophysiology of coronary artery disease. **Circulation**. v. 111, p. 3481-3488, 2005.
- LÜSCHER, T. F.; NOLL, G. The endothelium as a regulator of vascular tone and growth. In: LÜSCHER, T. F. (Ed.). **The endothelium in cardiovascular disease**. Berlin: Springer-Verlag, 1995. p. 1-25
- MA, T. K. W.; KAM, K. K. H.; YAN, B. P.; LAM, Y. Y. Renin–angiotensin–aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status. **British Journal of Pharmacology**, v. 160, p.1273–1292, 2010.

MEILHAC, O.; HO-TIN-NOE, B.; HOUARD, X.; PHILIPPE, M.; MICHEL, J. B.; ANGLES-CANO, E. Pericellular plasmin induces smooth muscle cell anoikis. **Faseb J.**, v. 17, p. 1301-1303, 2003.

METTOUCHI, A. The role of extracellular matrix in vascular branching morphogenesis. **Cell. Adh. Migr.**, v. 6, p. 528-534, 2012. ISBN 1933-6918 (Print) 1933-6926 (Electronic).

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências.** 2011.

MONCADA, S.; PALMER, R. M. J.; HIGGS, E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. **Pharmacol. Rev.**, v. 43, n. 2, p.109-142, 1991.

NAFTILAN, A. J. Role of the tissue renin-angiotensin system in vascular remodeling and smooth muscle cell growth. **Curr. Opinion Nephrol. Hypert.**, v. 3, p. 218-227, 1994.

NAKAMURA, S.; NAKAMURA, I.; LIJUN MA; VAUGHAN, D. E.; FOGO, A. B. Plasminogen activator inhibitor-1 expression is regulated by the angiotensin type 1 receptor in vivo. **Kidney. International**, v. 58, p. 251-259, 2000.

N KHALIL, S.; CORNE, C.; WHITMAN, C.; YACYSHYN. Plasmin regulates the activation of cell-associated latent TGF-beta 1 secreted by rat alveolar macrophages after in vivo bleomycin injury. **Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.**, v. 15, n. 2, p. 252-259, 1996.

NAVAR, L. G.; HARRISON-BERNARD, L. M.; NISHIYAMA, A.; KOBORI, H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. **Hypertension**, v. 239, p. 316-322, 2000.

NEWTON, C. R.; CURRAN, B.; VICTORINO, G. P. Angiotensin II type 1 receptor activation increases microvascular hydraulic permeability. **Surgery**, v. 136, n. 5, p. 1054-1060, Nov 2004.

OGINO, K.; KATO, M.; FURUSE, Y.; KINUGASA, Y.; MIZUTA, E.; SUGIHARA, S.; ISHIDA, K.; IANAGIHARA, K.; HISATOME, I.; SHIGEMASA, C. Addition of losartan to angiotensin-converting enzyme inhibitors improves insulin resistance in patients with chronic heart failure treated without beta-blockers. **Circulation Journal**, p. 2347-2352, 2010.

OHISHI, M.; UEDA, M.; RAKUGI, H. Relative localization of angiotensin-converting enzyme, chymase and angiotensin II in human coronary atherosclerotic lesions. **J. Hypertens.**, v. 17, p. 547-553, 1999.

OHISHI, M.; UEDA, M.; RAKUGI, H. Enhanced expression of angiotensin-converting enzyme is associated with progression of coronary atherosclerosis in humans. **J. Hypertens.**, v. 15, n. 11, p.1295-1302, 1997.

OLIVEIRA A. F. G. Testes estatísticos para comparação de médias. **Rev. Eletr. Nutritime.** v. 5, n. 6, p. 777-788, 2008.

OKAWADA, M.; KOGA, H.; LARSEN, S. D.; SHOWALTER, H. D.; TURBIAK, A. J.; JIN, X.; LUCAS, P. C.; LIPKA, E.; HILLFINGER, J.; KIM, J. S.; TEITELBAUM, D. H. Use of enterally delivered angiotensin II type 1a receptor antagonists to reduce the severity of colitis. **Dig. Dis. Sci.**, v. 56, p. 2553-2565, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **World health statistics**. 2013.

PAKALA, R.; BENEDICT, C. R. Endothelial cells regulate the proliferation of monocytes in vitro. **Atherosclerosis**, v. 147, p. 25-32, 1999.

PLENZ, G. A. et al. Vascular collagens: spotlight on the role of type VIII collagen in atherogenesis. **Atherosclerosis**, v. 166, n. 1, p. 1-11, Jan 2003.

PUTNAM, K. et al. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. Mar, 2012.

ESPINOSA, E.; OEMAR, B. S.; LÜSCHER, T. F. Bimodal effects of angiotensin II on migration of human and rat smooth muscle cells. **Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 17, p. 1251-1257, 1997.

RAKUGI, H. et al. Vascular injury induces angiotensinogen gene expression in the media and neointima. **Circulation**, v. 87, p. 283-290, 1993.

RIBICHINI, F. et al. Angiotensin-converting enzyme tissue activity in the diffuse in-stent restenotic plaque. **Circulation**, v. 101, p. e33-35, 2000.

ROSS, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. **New. Engl. J. Med.**, v. 340, p. 115-126, 1999.

ROSS, R. Arteriosclerosis: an overview. In: HABER, E. (Ed.). **Molecular cardiovascular medicine**. New York: Scientific American, 1995. Chap. 2. p. 11-30.

RUGGENENTI, P.; CRAVEDI, P.; REMUZZI, G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. **Nature Reviews**, v. 6, p. 319- 330, 2010.

RUIZ-ORTEGA, M. TGF- β signaling in vascular fibrosis. **Cardiol. Res.**, v. 74, p. 196-206, 2007.

RUIZ-ORTEGA, M. et al. Role of the renin-angiotensin system in vascular disease – expanding the field. **Hypertension**, v. 38, p. 1382-1387, 2001.

SAHARINEN, J.; HYYTIÄINEN, M. ; TAIPALE, J.; KESKI-OJA, J. Latent transforming growth factor-beta binding proteins (LTBPs)--structural extracellular matrix proteins for targeting TGF-beta action. **Cytokine Growth Factor Rev.**, v. 10, n. 2, p. 99-117, 1999.

SAKUTA, T. Involvement of the renin–angiotensin system in the development of vascular damage in a rat model of arthritis effect of angiotensin receptor blockers. **Arthritis. Rheum.**, v. 62, p. 1319–1328, 2010.

- SANO, M. et al. Interleukin-6 family of cytokines mediate angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in rodent cardiomyocytes. **J. Biol. Chem.**, v. 275, n. 38, p. 29717-29723, Sep, 2000.
- SANTORO, D.; CONTI, G. B. G.; PAZZANO, D.; SATTA, E.; COSTANTINO, G.; SAVICA, V. Endothelial Dysfunction in Chronic Renal Failure. **Journal of Renal Nutrition**, Italy, v. 20, n. 5S, p. S103–S108, 2010.
- SATA, M.; FUKUDA, D. Crucial role of rennin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis. **J. Med. Inverstig.**, v. 57, p. 12-25, 2010.
- SCHIEFFER, B. et al. Role of NAD(P)H oxidase in angiotensin II-induced JAK/STAT signaling and cytokine induction. **Circ. Res.**, v. 87, p. 1195-1201, 2000.
- SCHUETT, H.; LUCHTEFELD, M.; GROTHUSEN, C.; GROTE, K.; SCHIEFFER, B. How much is too much? Interleukin-6 and its signaling in atherosclerosis. **Thromb. Haemost.**, v. 102, p. 215-222, 2009.
- SCHULTZ, J. E. L. J. et al. TGF-beta1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II. **J. Clin. Invest.**, v. 109, n. 6, p. 787-796, Mar 2002.
- SKRBIC, R.; IGIC, R. Seven decades of angiotensin (1939-2009). **Peptides**, v. 30, n. 10, p. 1945-1950, Oct 2009.
- SOUZA, J. R. M.; OLIVEIRA R. T.; BLOTTA, M. H. S. L.; COELHO, O. R. Serum levels of IL-6, IL-18 and CRP in pacientes with type-2 diabetes and acute coronary syndrome without ST-Segment Elevation. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 2, p. 86-90, 2008.
- SOUZA-OLIVEIRA T. C. **Ação da angiotensina II associada ao bloqueio dos receptores AT₁ e AT₂ no processo inflamatório das lesões vasculares**. Dissertação (Mestrado em Ciências Morfofuncionais) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.
- STAMENKOVIC, I. Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases. **J. Pathol.**, v. 200, p. 448-464, 2003.
- STENMARK, K. R. et al. The adventitia: essential regulator of vascular wall structure and function. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 75, p. 23-47, 2013.
- TADDEI, S. et al. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. **Drugs**, v. 62, n. 2, p. 265-84, 2002.
- TAMURA, K. et al. Recent advances in the study of renin and angiotensinogen genes: from molecules to the whole body. **Hypertens. Res.**, v. 18, p. 7-18, 1995.
- TAUBMAN, M. B. Angiotensin II – a vasoactive hormone with ever-increasing biological roles. **Circ. Res.**, v. 92, p. 9-11, 2003.

TOUIZ, R. M. Reactive oxygen species as mediators of calcium signaling by angiotensin II: implications in vascular physiology and pathophysiology. **Antioxid. Redox. Signal.**, v. 7, n. 9-10, p. 1302-1314, Set, 2005.

TOUIZ, R. M.; BERRY, C. Recent advances in angiotensin II signaling. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 35, n. 9, p. 1001-1015, Sep 2002.

TSUTAMOTO, T. et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 35, n. 3, p. 714-721, Mar 2000.

TULIS, D. A.; UNTHANK, J. L.; PREWITT, R. L. Flow-induced arterial remodeling in rat mesenteric vasculature. **Am. J. Physiol.**, v. 274, p. H874-H882, 1998.

VIEGAS, K. A. S.; LACCHINI, S. Injúria vascular e reestenose. In: KRIEGER, J. E. (Ed.). **Bases moleculares das doenças cardiovasculares: a integração entre a pesquisa e a prática clínica.** São Paulo: Atheneu, 2008. p. 415-432.

VIEGAS, K. A. S. **Ação da angiotensina II no remodelamento da matriz extracelular perivascular em camundongos.** Tese (Doutorado) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2012.

WAGENSEIL, J. E.; MECHAM, R. P. Vascular extracellular matrix and arterial mechanics. **Physiol. Rev.**, v. 89, n. 3, p. 957-989, Jul 2009.

WANG, Y.; AIT-OUFELLA, Y.; HERBIN, O.; BONNIN, P.; RAMKHELAWON, B.; TALEB, S.; HUANG, J.; OFFENSTADT, G.; COMBADIÈRE, C.; RÉNIA, L. J. L.; THARAUX, P. L.; TEDGUI, A.; MALLAT, Z. TGF- β activity protects against inflammatory aortic aneurysm progression and complications in angiotensin II-infused mice. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 2, p. 422-432, 2010.

WANG, Y.; MARTIN-MCNULTY, B.; FREAY, A. D.; SUKOVICH, D. A.; HALKS-MILLER, M.; LI, W.; VERGONA, R.; SULLIVAN, M. E.; MORSER, J.; DOLE, W. P.; DENG, G. G. Angiotensin II increases urokinase-type plasminogen activator expression and induces aneurysm in the abdominal aorta of apolipoprotein E-deficient mice. **American Journal of Pathology**, v. 159, p. 1455-1464, 2001

WASSMANN, S. et al Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. **Circ. Res.**, v. 94, p. 534-541, 2004.

WATANABE, T.; BARKER, T. A.; BERK, B. C. Angiotensin II and the endothelium: diverse signals and effects. **Hypertension**, v. 45, p. 63-169, 2005.

WEIL, P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease – from lipids to vascular biology. **Atherosclerosis**, v. 147, p. S3-S10, 1999. Suppl. 1.

WILTING, J. Integrated vascular anatomy. In: LANZER, P.; TOPOL, E. J. (Ed.). **Pan Vascular Medicine: integrated clinical management.** Berlin: Springer. 2002. p. 50-75.

WOLF, G. Renal injury due to renin–angiotensin–aldosterone system activation of the transforming *growth factor- β pathway* RAAS and TGF- β . **Kidney International**, v. 70, p. 1914-1919, 2006.

WOLF, G.; BUTZMANN, U.; WENZEL, U. O. The rennin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. **Nephron. Physiol.**, v. 93, p. 3-13, 2003.

ZACCHIGNA, L.; VECCHIONE, C.; NATTE, A.; CORDENONSI, M.; DUPONT, S.; MARETTO SILVIA, M.; CIFELLI, G.; FERRARI, A.; MAFFEI, A.; FABBRO, C.; BRAGHETTA, P.; MARINO, G.; SELVETELLA, G.; ARETINI, A.; COLONNESE, C.; BETTARINI, U.; RUSSO, G.; SOLIGO, S.; ADOMO, M.; BONALDO, P.; VOLPIN, D.; PICCOLO, S.; LEMBO, G.; BRESSAN, G. M.; Emilin 1 links TGF- β maturation to blood pressure homeostasis. **Cell**, v. 124, p. 929-942. 2006.

ZHANG, M. et al. Angiotensin II induced cerebral microvascular inflammation and increased blood-brain barrier permeability via oxidative stress. **Neuroscience**, v. 171, n. 3, p. 852-858, Dec 2010.

ZHAO, Z. et al. Activation of ERK5 in angiotensin II-induced hypertrophy of human aortic smooth muscle cells. **Mol. Cell Biochem.**, v. 322, n. 1-2, p. 171-178, Feb 2009.