

Editora: Fernanda M. Consolim-Colombo

Hipótese oxidativa da hipertensão arterial: uma minirrevisão

Oxidative hypothesis of hypertension: a mini-review

Sandra Mary Lima Vasconcelos^{*1}, Marília Oliveira Fonseca Goulart², Maria Alayde Mendonça da Silva³,
Annelise Costa Machado Gomes¹

RESUMO

Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma condição caracterizada por disfunção endotelial, cujo papel central reside no impedimento do vasorrelaxamento causado pela menor bioatividade do óxido nítrico (NO[•]) na parede vascular, devido, inclusive, ao estresse oxidativo, o que representa a hipótese oxidativa da hipertensão. Conceitualmente, o estresse oxidativo resulta do desequilíbrio entre os sistemas antioxidante e pró-oxidante, prevalecendo a ação deletéria de espécies reativas de oxigênio (ERO) e de nitrogênio (ERN) sobre células, tecidos e órgãos.

Esta revisão apresenta, de forma concisa, o estresse oxidativo endotelial da HAS que resulta principalmente da superprodução do ânion radical superóxido (O₂^{•-}), que inibe a atividade do NO[•] em razão, principalmente, da reação direta entre os dois, para formar peroxinitrito (ONOO⁻). Este último é um intermediário reativo particularmente lesivo, uma vez que é capaz de gerar o radical hidroxila ([•]OH), independentemente da presença de metal de transição. A superprodução endotelial de ERO e ERN ocorre: (1) por via enzimática [NAD(P)H oxidase – NAD(P)Hox, xantina oxidase – XO, lipoxigenase – LOx, cicloxigenase – COx e óxido nítrico sintase endotelial – (eNOS)] e (2) por via não-enzimática, pela participação de forças mecânicas (*shear stress* do fluxo sanguíneo turbulento e o estiramento em consequência da maior pressão no lúmen vascular). A presença de tais espécies reativas diminui a disponibilidade

ABSTRACT

Systemic Arterial Hypertension (HAS) is a condition characterized by endothelial dysfunction, which main role consists on stopping the vase-relaxation caused by the decreased bioactivity of the nitric oxide (NO[•]) in the vascular wall, due, equally, to the oxidative stress, which represents the oxidative hypothesis of hypertension. Conceptually, the oxidative stress results in an unbalance between the antioxidant and pro-oxidant systems, making the harmful action of the reactive species of oxygen (ROS) and nitrogen prevail on the cells, tissues and vital organs.

This article presents, concisely, HAS' endothelial oxidative stress which mainly results in the overproduction of the superoxide radical anion (O₂^{•-}), which inhibits the activity of the NO[•] due, mainly, to the direct reaction between these two to create peroxynitrite (ONOO⁻). Peroxynitrite (ONOO⁻) is a particularly harmful reactive intermediate, as it is able to generate the hydroxyl radical ([•]OH) even without the presence of the transition metal.

The endothelial overproduction of ROS and RNS occurs (1) through enzymatic reactions [NAD(P)H oxidase – NAD(P)Hox, xanthine oxidase – XO, lipo-oxygenase – LOx, cyclo-oxygenase – COx, and nitric oxide endothelial synthase – (eNOS)] and (2) without the participation of enzymes but through mechanical forces (*shear stress* of the turbulent blood flux and vascular stretch determined by luminal pressure).

Recebido: 12/11/2007 Aceito: 6/12/2007

1 Faculdade de Nutrição (FANUT), Mestrado em Nutrição. Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

2 Instituto de Química e Biotecnologia (IQB), Programa de Pós-graduação em Química e Biotecnologia. Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

3 Faculdade de Medicina (FAMED). Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

Correspondência para: Sandra Mary Lima Vasconcelos. Laboratório de Nutrição em Cardiologia, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Campus A. C. Simões, Br 104 Norte, Km 97 – Tabuleiro do Martins – 57072-970 – Maceió, AL, Brasil. E-mail: sandramary@uol.com.br. Fones: (82) 3214-1160/1177. Fax: (82) 3214-1160/3235-6779

de NO^{*} e favorece maior atividade de endotelina de modo que no estresse oxidativo vascular da HAS, fatores vasoconstritores estariam em preponderância em relação aos fatores vasodilatadores.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão, estresse oxidativo, espécies reativas.

The presence of these reactive species diminishes the availability of NO^{*} and favors a stronger activity of endothelin so that vasoconstrictor factors would be in preponderance in relation to the vasodilating factors in the vascular oxidative stress of HAS.

KEY WORDS

Hypertension, oxidative stress, reactive species.

EPIDEMIOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) tem sido objeto de muitos estudos em razão de sua elevada prevalência e ao alto impacto na morbimortalidade da população.

Dados dos países que participaram do *Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention Programme* (CINDI) da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostraram prevalência de 9% a 34% em homens e 12% a 34% em mulheres de 25 a 64 anos, considerando pressão arterial sistólica (PAS) \geq 160 mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) \geq 95 mmHg, ou usando medicação anti-hipertensiva¹. Nos Estados Unidos, cerca de 25% de todos os adultos e mais de 60% das pessoas com mais de 60 anos são portadores de HAS².

No Brasil, inquéritos de base populacional revelam que a HAS primária atinge de 22,3% a 43,9% ($>$ 140/90 mmHg) da população urbana adulta brasileira³, sendo acima de 25%, na maioria das cidades estudadas, predominando no sexo masculino e com fatores de risco associados semelhantes aos de outros países⁴. Nas diversas regiões, observa-se ampla variação, sendo 1,28% a 27,1% no Sul, 6,3% a 16,7% no Centro-Oeste, 5,04% a 32,7% no Sudeste e 7,2% a 40,3% no Nordeste⁵.

A elevação da pressão arterial representa um fator de risco independente, linear e contínuo para a doença cardiovascular, com custos elevados decorrentes de suas complicações: doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica e doença vascular de extremidades. A HAS é responsável por 40% dos óbitos por acidente vascular encefálico ou cerebral (AVE ou AVC) e 25% dos óbitos por doença arterial coronariana (DAC), e está entre as causas mais frequentes de hospitalizações entre as afecções cardiovasculares^{6,7}. No Brasil, em 2003, 27,4% dos óbitos foram decorrentes de doenças cardiovasculares, sendo o AVE ou AVC a principal causa em todas as regiões, atingindo as mulheres em maior proporção³.

Uma vez que a HAS é um problema de saúde pública, haja vista sua relevância na morbimortalidade cardiovascular, o conhecimento dos fatores associados ao seu desenvolvimento, reveste-se de grande importância, para que se possa atuar de forma preventiva adequada.

ETIOPATOGENIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA: BASES PARA SUA HIPÓTESE OXIDATIVA

A HAS, como a maioria das doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT), envolve componentes etiológicos, ambientais e hereditários, sendo, portanto, classificada como uma doença poligênica e multifatorial, relacionada a mudanças morfológicas e funcionais no sistema cardiovascular e no controle autonômico.

Em condições normais, a pressão arterial (PA) deve ser mantida em uma estreita faixa de variação, permitindo adequada perfusão tecidual. Esse controle envolve grande número de substâncias e de sistemas fisiológicos que interagem de maneira complexa e com redundância para manter a PA em níveis adequados, nas mais diversas situações fisiológicas. A PA é determinada pelo débito cardíaco e pela resistência vascular periférica, que, por sua vez, são determinados por volume sistólico e frequência cardíaca, e pelo tônus vascular, respectivamente, de tal forma que seu controle envolve mecanismos neurais e neuro-humorais que, em curto e longo prazo, modulam não só a atividade do sistema nervoso autônomo para o coração e para os vasos, como também o volume sanguíneo e a secreção de vários hormônios como renina, vasopressina, peptídeo natriurético atrial, entre outros^{8,9}, destacando-se o papel do rim e do sistema endotelial.

O endotélio vascular é um órgão central no escopo da HAS, inclusive como sede de inúmeros processos de óxido – redução relacionados com a hipótese oxidativa da HAS. Todas as células vasculares [célula endotelial, célula da musculatura lisa vascular – VSMC (*vascular smooth muscle cells*) e fibroblastos] produzem espécies reativas (ER), seja de oxigênio (ERO), via enzimas NAD(P)H oxidase [NAD(P)H ox] associada à membrana, xantina oxidase (XO), lipoxigenase (LOx), ciclooxigenase (COx), seja de

nitrogênio (ERN), através da enzima de síntese do óxido nítrico (NO•) (óxido nítrico sintase endotelial, eNOS) ou monóxido de nitrogênio ou fator de relaxamento derivado do endotélio (*Endothelium-Derived Relaxing Factor* - EDRF)^{10,11}.

O óxido nítrico (NO•) é produzido na célula endotelial pela enzima eNOS que converte o aminoácido L-arginina a NO• + L-citrulina, catalisando a oxidação de cinco elétrons com a participação de NAD(P)H/NADP⁺ e do complexo cálcio/calmodulina¹². Sua função é regular o tônus vascular pela ação vasodilatadora sobre as células musculares lisas e de inibição da atividade plaquetária, agregação de leucócitos e proliferação das células musculares lisas da vasculatura endotelial^{11,13}, sendo fundamental na modulação da pressão arterial.

Na hipertensão arterial, uma rede complexa de sistemas e substâncias vasoativas atua e favorece a produção intravascular de ERO e ERN, com participação importante das enzimas NAD(P)Hox associada à membrana, XO, LOx, COx, eNOS.

Na última década o papel de ER no sistema cardiovascular tem sido objeto de muito interesse e de pesquisas¹⁴. A atuação das ERO e ERN sobre o sistema cardiovascular envolve a regulação e a diferenciação celular, a modulação de matriz extra-celular, a inativação de NO• e a estimulação de muitas cinases^{10,15}. Muitos destes efeitos estão associados com a HAS, que por sua vez possui uma rede complexa e importante de mecanismos relacionados à presença de ERO e ERN, que reunidos, explicam a hipótese oxidativa da HAS.

HIPÓTESE OXIDATIVA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A HAS é uma condição caracterizada por disfunção endotelial, um fenômeno que, apesar de discutido se primário ou secundário à HAS¹⁶, tem uma importância fundamental na sua gênese e manutenção, e é acompanhada de mudanças estruturais (hipertrofia da parede arterial e aumento da razão parede/lúmen) e funcionais (síntese e liberação de fatores vasoativos) do sistema vascular em resposta a mudanças nas condições hemodinâmicas. Na disfunção endotelial da HAS, o papel central reside no impedimento do vaso-relaxamento causado pela menor bioatividade do NO• na parede vascular, devido, inclusive, ao estresse oxidativo, que, como citado anteriormente, resulta do desequilíbrio entre os sistemas antioxidante e pró-oxidante, prevalecendo a ação deletéria de ERO ou ERN sobre células, tecidos e órgãos^{11,13,17,18,19,20,21,22}.

O aumento da resistência vascular periférica (RVP), observado na HAS, deve-se, principalmente, à redução no diâmetro do lúmen das artérias, devido à resistência aumentada. Considerando que a resistência é inversamente proporcional a quatro vezes o raio, uma pequena mudança no diâmetro pode ter um impacto significativo na resistência vascular. As pequenas

artérias e arteríolas, submetidas às mudanças estruturais e funcionais, determinam a HAS^{17,22}.

O estresse oxidativo vascular é caracterizado pela superprodução do O₂•⁻^{23,24,25}, que inibe a atividade do NO• e reage com NO• para formar ONOO⁻, um intermediário reativo particularmente lesivo (Equação 1), uma vez que é capaz de formar o radical hidroxila (•OH), independente da presença de metal de transição (Equação 2)^{11,19,26}.



A menor disponibilidade de NO• favorece maior atividade da Endotelina-1 (ET-1) ou fator de contração derivado do endotélio (*Endothelium-Derived Contracting Factor* - EDCF), promove crescimento das células endoteliais e vasoconstrição e, portanto, participa na patogênese do estresse oxidativo da HAS^{15,25}.

Assim o estresse oxidativo vascular resultaria em HAS, uma vez que fatores vasoconstritores estariam em preponderância em relação aos fatores vasodilatadores. A principal fonte de O₂•⁻ seria o complexo enzimático NADH / NAD(P)Hox, que catalisa a redução do oxigênio molecular utilizando NAD(P)H como doador de elétrons gerando O₂•⁻. O sistema NADH/NAD(P)Hox é a maior fonte de O₂•⁻, nas membranas das células endoteliais e musculares lisas^{14,25,27,28}.

Como citado anteriormente, a patogênese da HAS envolve predisposição genética e exposição a fatores ambientais (fumo, hábitos alimentares, sedentarismo, etc), de modo que a pressão normal é mantida por uma complexa rede de sistemas cardiovasculares, entre eles, o balanço de sódio, vasodilatação e função renal, destacando-se a atividade da angiotensina II do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). A angiotensina II (Ang II) ativa a produção de NAD(P)Hox e diminui a biodisponibilidade de NO• por alterar a síntese de eNOS. A ativação de NAD(P)Hox via receptor AT₁ (receptor de angiotensina 1) desencadeia, também, o processo de crescimento vascular, já que as espécies reativas geradas ativam cascatas proliferativas no músculo liso vascular^{14,15,24,29,30,31}.

Existe, portanto, um mecanismo relacionado ao SRAA (Figura 1) e um mecanismo que independe deste sistema. Ambos explicariam o estresse oxidativo na hipertensão arterial^{15,19,27,31}. Entre eles, o que há em comum é a ativação da enzima NAD(P)Hox, encontrada na membrana das células musculares lisas do endotélio, e um predomínio do sistema pró-oxidante.

O declínio na atividade de NO• pode ser devido a quatro fatores³²: (1) diminuição na expressão de eNOS; (2) ausência de substrato ou cofator para eNOS; (3) alteração da sinalização celular de modo que eNOS não é apropriadamente ativada; (4) degradação acelerada de eNOS.

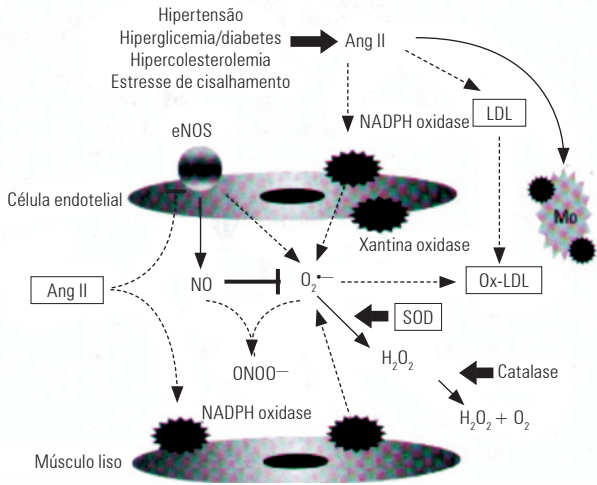


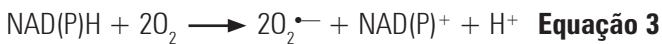
Figura 1. Estresse oxidativo vascular estimulado pela angiotensina II (AngII).

A produção local de Ang II estimula a NAD(P)Hox e XO que são fontes de ânion radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) e provoca alterações na atividade do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), que também leva à formação de $O_2^{\bullet-}$. Esse desequilíbrio entre a formação de NO^* e $O_2^{\bullet-}$, que, em condições fisiológicas, são produzidos em quantidades equimolares, leva à formação de peroxinitrito ($ONOO^-$) e potencializa a oxidação do LDL (oxLDL). Superóxido dismutase (SOD); Monócitos (Mo). Setas pontilhadas: ação de Ang II; setas cheias: sistema antioxidante enzimático.

Fonte: extraído de Sampaio e Santos, 2004¹⁵.

Todos esses fatores estão diretamente relacionados com ERO, cujas principais fontes vasculares são a NAD(P)Hox, XO, LOx, COx e a própria eNOS^{33,34} (Figura 2).

As NAD(P)Hox são enzimas associadas às membranas que catalisam a redução de O_2 usando NADH ou NAD(P)H como doador de elétron (Equação 3). Quando ativadas por forças hemodinâmicas e múltiplos agonistas vasoativos, destacando-se Ang II (Figura 3) como na hipertensão, as NAD(P)Hox vasculares (isoformas encontradas na célula endotelial, fibroblastos e células da musculatura lisa vascular) produzem $O_2^{\bullet-}$ crônica (minutos a horas), intra e extracelularmente, em contraste com a produção instantânea e apenas extracelular pela NAD(P)Hox do neutrófilo^{34,35,36,37}.



A xantina oxidase (XO) é uma molibdoenzima presente no endotélio vascular, capaz de catalisar a oxidação de hipoxantina e xantina por O_2 para formar $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 e ácido úrico, e sob condições inflamatórias, como na HAS, a liberação de citocinas aumenta a atividade de XO, o que a torna capaz de produzir grandes quantidades de ERO^{33,38}. O $O_2^{\bullet-}$ produzido por XO é gerado no espaço extracelular (Figura 8) e pode diminuir a biodisponibilidade de NO^* ^{32,39}.

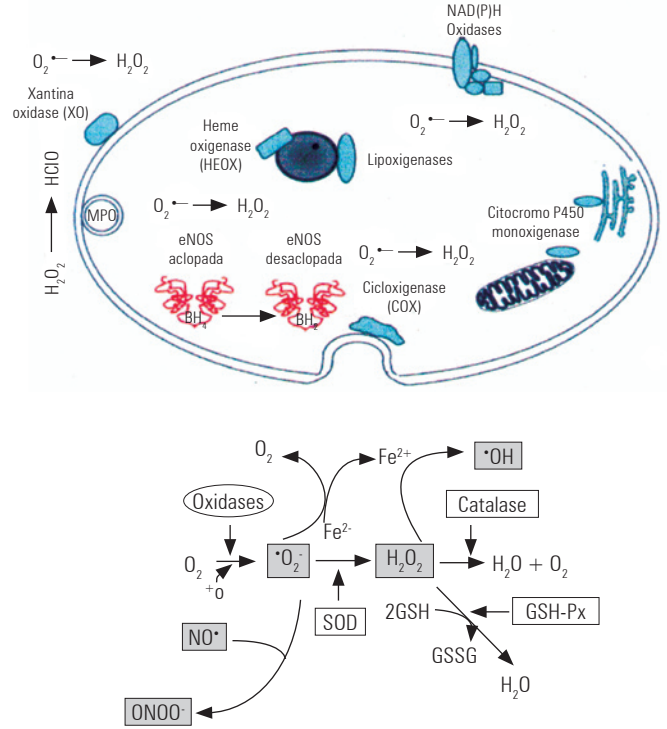


Figura 2. (A) Fontes de ERO na célula vascular. (B) Principais ERO encontrados na célula vascular e fontes.

Oxidases convertem O_2 a $O_2^{\bullet-}$ (ânion radical superóxido) que pode ser dismutado a H_2O_2 (peróxido de hidrogênio) por superóxido dismutase (SOD), que por sua vez pode ser convertido a $H_2O + O_2$ por catalase ou glutathione peroxidase (GSH-Px, GPx), ou a $\bullet OH$ (radical hidroxila) em presença de metal de transição (Fe^{2+}). $O_2^{\bullet-}$ reage rapidamente com NO^* para formar $ONOO^-$ (peroxinitrito). Fonte: extraído de Griendling e Fitzgerald, 2003(a)³⁴.

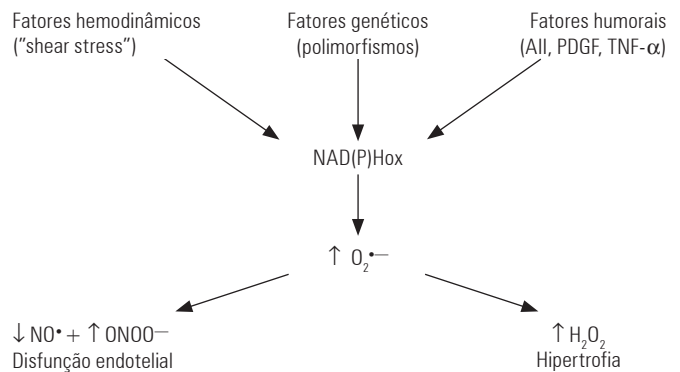


Figura 3. Ativação de NAD(P)Hox e conseqüências funcionais na HAS.

Angiotensina II (Ang II); fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF); fator de necrose tumoral (TNF- α); óxido nítrico (NO^*); peroxinitrito ($ONOO^-$); peróxido de hidrogênio (H_2O_2); ânion radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$). Fonte: Zalba et al., 2001³⁷.

LOx e COx são enzimas que catalisam a conversão de ácido araquidônico em diferentes eicosanóides e leucotrienos, os quais agem como mensageiros alternativos em diferentes reações celulares⁴⁰.

A enzima eNOS é um citocromo p450 redutase que requer tetra-hidrobiopterina (BH₄), ligada próximo ao seu grupo heme para transferir elétrons a L-arginina e formar citrulina e NO•. Na ausência de BH₄ e de L-arginina, eNOS pode produzir O₂•⁻ e H₂O₂. Esse fenômeno tem sido referido como desacoplamento de eNOS^{33,38}. O mecanismo ainda não está muito claro, mas OONO⁻ (derivado da reação entre O₂•⁻ e NO•) pode oxidar BH₄ e isto pode levar a um desacoplamento de eNOS *in vivo*. O desacoplamento de eNOS no endotélio pode levar ao estresse oxidativo e disfunção endotelial via três mecanismos: (1) a produção enzimática de NO• é diminuída, permitindo que o radical possa reagir e atacar outros alvos celulares; (2) a enzima produziria O₂•⁻ que contribui para o estresse oxidativo e (3) é comum que eNOS se torne parcialmente desacoplada de modo que ambos, O₂•⁻ e NO•, sejam produzidos simultaneamente. Sob essas circunstâncias, eNOS pode tornar-se gerador de OONO⁻ e levar ao aumento drástico do estresse oxidativo³². O OONO⁻ pode ser protonado a ácido peroxinitroso (ONOOH) que, em baixas concentrações, pode formar nitrato (NO₃⁻) e próton (H⁺), entretanto em altas concentrações, o gradiente de ONOOH estabelecido entre a membrana da célula endotelial e o sangue facilita a sua difusão, durante a qual ONOOH sofre quebra homolítica e produz •OH e dióxido de nitrogênio (NO₂•) ou heterolítica produzindo dois fortes oxidantes: o íon hidroxila (OH⁻) e o íon nitronium NO₂⁺. Assim, O₂•⁻, ONOOH, NO₂•, •OH e NO₂⁺, são os maiores componentes do estresse oxidativo gerado pela disfunção endotelial^{12,41}.

Existem outras vias de estimulação do O₂•⁻ que independem da participação das enzimas. Rajagoplan *et al.*⁴² verificaram estímulo na produção intravascular de O₂•⁻ em ratos, mesmo com a administração de oxipurinol (metabólito da oxidação do alopurinol pela XO que inibe o seu sítio ativo), rotenona (inibidora da síntese de ATP, e, portanto, da cadeia mitocondrial de transporte de elétrons), indometacina (inibidor de COx), L-NAME (éster metílico da N^ω-nitro-L-arginina, antagonista competitivo da eNOS) e ácido nor-diidroguaiarético (inibidor da LOx)⁴². Isto indica a existência de fontes não enzimáticas de ER.

Na HAS, a participação das forças mecânicas estimulando a produção de ERO e ERN e modulando a produção de NO• e, portanto, determinando o estresse oxidativo, tem sido bem estabelecida. Forças hemodinâmicas resultantes do fluxo sanguíneo incluem o *shear stress* (força tangencial friccional produzida pelo fluxo sanguíneo sobre a superfície endotelial) e a força pressórica. Esta última age perpendicularmente na parede

endotelial. Como resultado desse estresse mecânico, a que os vasos sanguíneos são continuamente expostos, ocorre uma também contínua remodelação vascular. Sob estímulo fisiológico, por exemplo., no exercício físico, a regulação do processo de remodelação favorece a perfusão sanguínea adequada para os tecidos e órgãos, envolvendo apenas a camada endotelial. Porém, em vasos sob injúria, como na HAS, este processo é danoso e afeta, além do endotélio, as células da musculatura lisa vascular. Além disso, o fluxo sanguíneo laminar se altera na HAS e torna-se turbulento: o *shear stress* do cisalhamento laminar tem efeito predominantemente antioxidante estimulando a expressão de eNOS e das enzimas antioxidantes SOD (Superóxido Dismutase) citosólica e extracelular, GPx (glutathione peroxidase), promovendo remodelação fisiológica, vasodilatação, etc.; em contraste, o *shear stress* do cisalhamento turbulento ou oscilatório está associado com a produção sustentada de O₂•⁻^{12,14,17}.

Apesar de elucidados muitos mecanismos, há necessidade de se estabelecer se pacientes com HAS têm sinais sistêmicos de estresse oxidativo e o impacto deste fenômeno na progressão da doença. Neste sentido, verificar o estado antioxidante e indicadores de dano oxidativo em hipertensos reveste-se de grande importância. Além disso, o reconhecimento da relação entre doenças, processo de envelhecimento e morte celular e estresse oxidativo tem estimulado estudos de marcadores de dano oxidativo e de substâncias antioxidantes em sistemas biológicos.

A INTERDISCIPLINARIDADE DO ESTUDO DO ESTRESSE OXIDATIVO

Outro aspecto que merece ênfase é que o estudo do estresse oxidativo em uma doença multifatorial, por isso denominada síndrome, como a HAS, tem despertado interesse crescente das mais diversas áreas do conhecimento, pois uma diversidade de fatores está envolvida em seu processo de causalidade, desenvolvimento e detecção. Nesse contexto de complexidade, o desenvolvimento de pesquisas nesta área requer um ambiente interdisciplinar, com químicos, farmacêuticos, nutricionistas, médicos cardiologistas e biofísicos, entre outros.

REFERÊNCIAS

1. Olmos RD, Lotufo PA. Epidemiologia da hipertensão arterial no Brasil e no mundo. *Rev Bras de Hipertensão* 2002;9(1):21-3.
2. Okoshi MP, Okoshi K, Zornoff LAM, Inoue RMT, Paiva SAR, Matsubara LS. Hipertensão arterial sistêmica. Diagnóstico, evolução e tratamento. *Rev Bras Clinica & Terapêutica* 2001;27(6):228-34.
3. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras de Hipertensão* 2006;13(4):260-2.
4. Lessa I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev Bras de Hipertensão* 2001;8(4):383-92.
5. Dórea EL, Lotufo PA. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. *Rev Bras de Hipertensão* 2004;7(6):86-9.

6. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras de Hipertensão* 2002;9(4):359-408.
7. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-45.
8. Consolim-Colombo FM, Fiorino P. Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial sistêmica – aspectos clínicos. *Rev Bras de Hipertensão* 2005;12:251-5.
9. Irigoyen MC, Fiorino P, De Angelis K, Krieger EM. Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial: reflexos cardiocirculatórios. *Rev Bras de Hipertensão* 2005;12:229-33.
10. Touyz RM, Schiffrin EL. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. *Histochem Cell Biol* 2004;122:339-59.
11. Laurindo FRM, Souza HP, Luz PL. Estresse oxidativo: um denominador comum de condições vasculares patológicas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1998;8(2):344-55.
12. Malinski T. Understanding nitric oxide physiology in the heart: a nanomedical approach. *Am J Cardiol* 2005;96 Suppl 1:13-24.
13. Ramachandran A, Levonen AL, Brookes PS, Ceaser E, Shiva S, Barone MC, Darley-Usmar V. Mitochondria, nitric oxide, and cardiovascular dysfunction. *Free Rad Biol Med* 2002;33(11):1465-34.
14. Paravicini TM, Touyz RM. Redox signaling in hypertension. *Cardiovasc Res* 2006;71:247-58.
15. Sampaio WO, Santos RAS. Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial. Sistema renina-angiotensina: bases fisiopatológicas. *Rev Bras de Hipertensão* 2004;11(1):67-70.
16. Rizzoni D. Endothelial dysfunction in hypertension: fact or fantasy? *J Hypertens* 2002;20:1479-81.
17. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. Endotelio* 1996;6(2).
18. Abreu FC, Ferraz PAL, Goulart MOF. Some applications of electrochemistry in biomedical chemistry. Emphasis on the correlation of electrochemical and bioactive properties. *J Braz Chem Soc* 2002;50(11):3337-40.
19. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radical in Biology and Medicine*. 4 ed. Oxford: Oxford University Press; 2007: 851p.
20. Champlain J, Wu R, Girouard H, Karas M, Midaoui AE, Laplante M-A, et al. Oxidative stress in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2004;26(7 & 8):593-601.
21. Bandyopadhyay D, Chattopadhyay A, Ghosh G, Datta AG. Oxidative stress-induced ischemic heart disease: protection by antioxidants. *Curr Med Chem* 2004;11:369-87.
22. Ferroni P, Basili S, Paoletti V, Davi G. Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nutr Metab Cardiovas Disease* 2006;16:222-33.
23. McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension. The role of superoxide anion. *Hypertension* 1999;34:539-45.
24. Ward NC, Hodgson JM, Puddey IB, Mori TA, Beilin LJ, Croft KD. Oxidative stress in human hypertension: association with antihypertensive treatment, gender, nutrition, and lifestyle. *Free Rad Biol Med* 2004;36(2):226-32.
25. Portaluppi F, Boari B, Manfredini R. Oxidative stress in essential hypertension. *Curr Pharm Design* 2004;10(14):1695-8.
26. Lasségue B, Griendling K. Reactive oxygen species in hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:852-60.
27. Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension. What is the clinical significance? *Hypertension* 2004;44:248-152.
28. Beswick RA, Dorrance AM, Leite R, Webb RC. NADH/NADPH oxidase and enhanced superoxide production in the mineralocorticoid hypertensive rat. *Hypertension* 2001;38:1107-11.
29. Romero JC, Reckelhoff JF. Oxidative stress may explain how hypertension is maintained by normal levels of angiotensin II. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:653-60.
30. Reckelhoff JF, Romero C. Role of oxidative stress in angiotensin-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R893-R912. www.ajpregu.org
31. Violi F, Loffredo L, Mucella L, Marcocchia A. Should antioxidant status be considered in interventional trial with antioxidants? *Heart* 2004;90:598-602.
32. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress. *Circ Res* 2002;87:840-4.
33. Wattanapitayakul SK, Bauer JA. Oxidative pathways in cardiovascular disease. Roles, mechanisms and therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 2001;89:187-206.
34. Griendling KK, Fitzgerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part I: basic mechanisms and *in vivo* monitoring of ROS. *Circulation* 2003(a);108:1912-6.
35. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H Oxidase. Role and cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000;86:494-501.
36. Griendling KK, Fitzgerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part II: animal and humans studies. *Circulation* 2003(b);108:2034-40.
37. Zalba G, San José G, Moreno MU, Fortuno MA, Fortuno A, Beaumont FJ, Diez J. Oxidative stress in arterial hypertension. Role of NAD(P)H oxidase. *Hypertension* 2001;38:1935-9.
38. Wassmann S, Wassmann K, Nickenig G. Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension* 2004;44:381-6.
39. Touyz RM. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000;2:98-105.
40. Praticó D. Antioxidants and endothelium protection. *Atherosclerosis* 2005;181:215-24.
41. Radi R, Peluffo G, Alvarez MN, Naviliat M, Cayota A. Unraveling peroxynitrite formation in biological systems. *Free Rad Biol Med* 2001;30(5):463-88.
42. Rajagoplan S, Kurtz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman B A, Griendling KK, Harrison DG. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increase vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alteration of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996;97:1916-23.