

Endotélio e hipertensão arterial

Michel Batlouni

Resumo

A integridade do endotélio é essencial à regulação do tono vascular e estrutura dos vasos, do fluxo sanguíneo, da perfusão tissular e à proteção contra espasmo, trombose e aterogênese. Entre as múltiplas funções biológicas do endotélio, as relacionadas à vasomotricidade incluem: 1) síntese de substâncias vasodilatadoras, antiproliferativas e antiagregantes plaquetárias: fator de relaxamento dependente do endotélio (EDRF/NO), fator hiperpolarizante dependente do endotélio (EDHF), prostaciclina, outras prostaglandinas e bradicinina; 2) síntese de substâncias vasoconstritoras, promotoras do crescimento celular e ativadoras plaquetárias: endotelinas, endoperóxidos cíclicos (prostaglandina H2 e

tromboxano A2), leucotrienos, angiotensina II e espécies reativas de oxigênio; 3) receptor-modulador de substâncias vasoativas e envolvidas na ativação plaquetária e coagulação: acetilcolina, serotonina, trombina, nucleotídeos da adenosina e vasopressina. Em várias doenças cardiovasculares, inclusive a hipertensão arterial, ocorre disfunção endotelial. Um grande número de estudos experimentais e clínicos evidenciou o papel central desempenhado pelo endotélio na hipertensão, sobretudo pelo desequilíbrio entre a produção/liberação de fatores vasodilatadores/antiproliferativos e fatores vasoconstritores/proliferativos. Na disfunção endotelial, ocorre predomínio dos fatores contráteis, induzindo aumento da resistência vascular periférica e hipertrofia/hiperplasia da parede vascular.

Palavras-chave: Endotélio; Disfunção endotelial; Hipertensão arterial.

Recebido: 22/06/01 – Aceito: 11/07/01

Rev Bras Hipertens 8: 328-38, 2001

O endotélio vascular, camada monocelular que reveste a superfície luminal de todos os vasos sanguíneos, constitui uma interface ativa, estrategicamente situada entre a circulação e o restante da parede vascular.

O endotélio intacto controla a permeabilidade vascular, regulando o tráfego de moléculas pequenas e grandes e mesmo de células. Provê uma interface não-trombogênica entre o vaso e os componentes sanguíneos, mantém a fluidez do sangue e modula a

vasomotricidade, ajustando o calibre dos vasos às constantes alterações hemodinâmicas e humorais locais e a própria estrutura vascular. Local ativo de síntese, o endotélio pode ser considerado um verdadeiro sistema autócrino, parácrino e endócrino do organismo humano, que responde a vários estímulos, produzindo e secretando um grande número de compostos metabolicamente ativos, além de modular ou inibir os efeitos de substâncias circulantes¹⁻⁴.

Sua integridade é essencial à regulação do tono vascular, do fluxo sanguíneo, da perfusão tissular e à proteção contra espasmo, trombose e à própria aterogênese. Entre as múltiplas funções biológicas do endotélio, as relacionadas à vasomotricidade incluem:

1 – Síntese de substâncias relaxantes (vasodilatadoras) e antiplaquetárias: fator de relaxamento dependente do endotélio (EDRF), fator hiperpolarizante dependente do endotélio

Correspondência:

Av. Dante Pazzanese, 500 – 13º andar
CEP 04012-909 – São Paulo, SP

(EDHF), prostaciclina (PGI₂), outras prostaglandinas e bradicinina.

2 – Síntese de substâncias vasoconstritoras e ativadoras da agregação plaquetária ou fatores de contração derivados do endotélio (EDCF): endotelinas, endoperóxidos (prostaglandina H₂ e tromboxano A₂), leucotrienos, angiotensina II e espécies reativas de oxigênio.

3 – Receptor-modulador de substâncias vasoativas e envolvidas na agregação plaquetária e coagulação: acetilcolina, serotonina, trombina, nucleotídeos da adenosina, vasopressina e ácido araquidônico.

4 – Metabolismo e inativação de catecolaminas e serotonina (via monoaminoxidase), outros produtos plaquetários e angiotensina II (angiotensinas A e C).

Regulação do tono e do crescimento vascular

O endotélio desempenha importante efeito regulador do tono vascular, funcionando como sensor das alterações hemodinâmicas e sinais humorais ou estímulos químicos da corrente sanguínea e transmitindo-os às células musculares lisas vasculares⁵⁻⁶. Admite-se que as interações e a potência relativa dos mediadores vasodilatadores e vasoconstritores dependentes do endotélio sejam fundamentais na regulação do fluxo sanguíneo, da pressão arterial e da perfusão tissular, momento a momento, tanto em condições fisiológicas como patológicas. Alterações dessas propriedades, induzidas por diferentes estímulos e fatores de risco, levam à disfunção endotelial. Atualmente, as disfunções endoteliais são consideradas marcadores de doença vascular e desempenham importante papel no seu início, progressão e precipitação de eventos clínicos.

Fatores de relaxamento dependentes do endotélio

O endotélio intacto libera localmente, de forma controlada, compostos que induzem vasodilatação – fator de relaxamento dependente do endotélio (EDRF) ou óxido nítrico (NO), fator de hiperpolarização derivado do endotélio (EDHF), prostaciclina e PGE₂; compostos que induzem vasoconstrição – endotelina-1 (ET1), PGH₂, tromboxano A₂ (TX A₂) e ânions superóxido (O₂); e modula, metaboliza ou inativa a ação de substâncias vasoativas circulantes (catecolaminas e serotoninas). Em condições fisiológicas, observa-se equilíbrio desses fatores, porém com predomínio dos fatores relaxantes. De outra parte, em condições patológicas, como na hipertensão arterial, o equilíbrio é alterado, com atenuação dos efeitos vasodilatadores e predomínio dos vasoconstritores.

Óxido nítrico

Uma das mais importantes contribuições à fisiologia vascular moderna foi a descoberta pioneira, em 1980, por Furchgott et al.⁸, de que o relaxamento induzido pela acetilcolina em anéis de aorta de cobaias era dependente da presença e da integridade das células endoteliais. A remoção do endotélio das preparações vasculares prevenia a ação relaxante da acetilcolina. A acetilcolina, interagindo com receptores muscarínicos da célula endotelial intacta, libera substância(s) que se difunde(m) para a musculatura lisa vascular, relaxando-a. Essa substância foi designada posteriormente “fator de relaxamento dependente do endotélio” (EDRF).

As grandes semelhanças dos mecanismos de relaxamento da musculatura lisa vascular causado pelo EDRF e pelos nitratos vasodilatadores, cujo metabolito final é o óxido nítrico (NO),

bem como dos mecanismos de inibição (hemoglobina, ânions superóxido) e proteção (superóxido dismutase) de ambas as substâncias, sugeriram que o EDRF fosse o próprio NO ou uma substância do qual o NO fosse imediatamente liberado. A descoberta de que a vasodilatação e a inibição da agregação plaquetária exercida pelo EDRF ocorriam em paralelo com a secreção de NO forneceu evidência adicional de que o NO era um EDRF. Posteriormente, questionou-se se a atividade biológica do EDRF poderia ser explicada somente pelo NO livre ou se dependeria, também, de um nitrosotiol mais estável, a S-nitrosocisteína, que se dissociaria na membrana das células musculares lisas, com formação de NO.

O óxido nítrico é sintetizado a partir da oxidação do aminoácido L-arginina, reação mediada pela óxido nítrico sintase (NOS), com formação simultânea de L-citrulina⁹ (Figura 1). Foram clonadas e caracterizadas três isoformas dessa enzima. Duas são dependentes de Ca²⁺/calmodulina e expressas de forma constitutiva predominantemente no cérebro (bNOS) e células endoteliais (eNOS)^{10,11}. Admite-se que a NOS *constitutiva* do endotélio seja responsável pela geração de níveis baixos e intermitentes de NO suficientes para manter o tono vascular basal. A síntese da eNOS é ativada por diversos agonistas, como acetilcolina, catecolaminas e angiotensina, e estímulos físicos, como o estresse de cisalhamento, os quais, via trifosfato de inositol (IP3), causam liberação de Ca²⁺ intracelular, que se une à calmodulina. A outra isoforma da NOS é independente de Ca⁺⁺, induzível (iNOS) por citocinas, e expressa-se em macrófagos, células musculares lisas, mesangiais e em células da microcirculação, produzindo grandes quantidades de NO^{12,13}. A localização das diferentes sintases é variável; enquanto a forma constitutiva endotelial

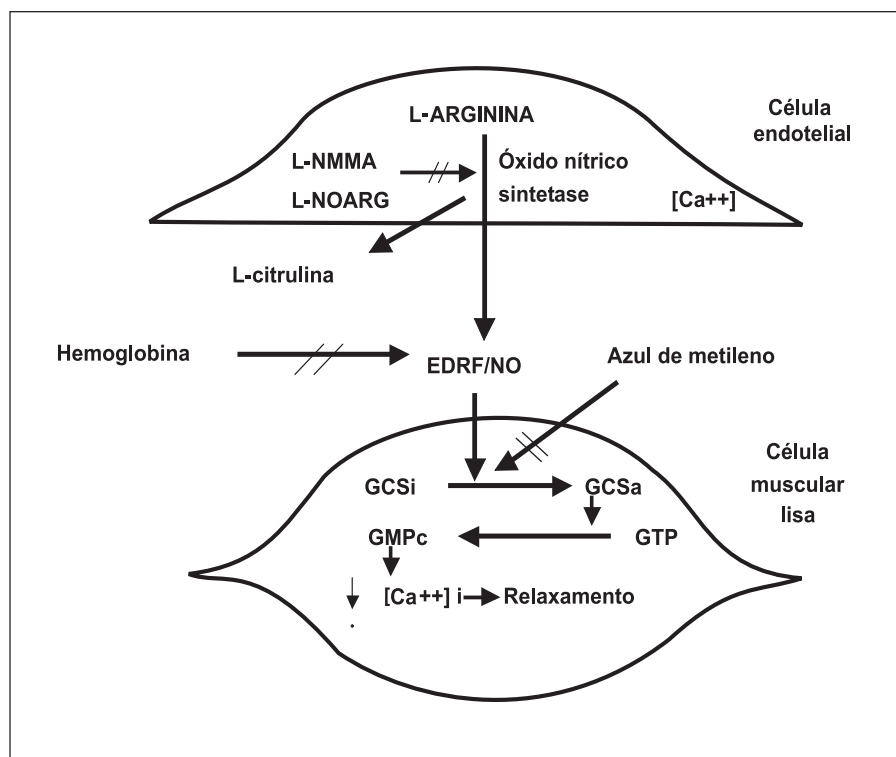


Figura 1 – Síntese do fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF/NO) e locais de bloqueio de sua produção e ação.

L-NMMA = Ng-monometil-L-arginina; L-NOARG = Ng-nitro-L-arginina; GCSi = guanilato ciclase solúvel inativa; GCSa = idem, ativada; GMPc = monofosfato de guanosina cíclico; GTP = trifosfato de guanosina.

se encontra associada à membrana celular, as formas neuronal e citocina induzível são proteínas citosólicas¹³.

À semelhança dos nitratos vasodilatadores, o NO causa relaxamento da musculatura lisa vascular e vasodilatação, estimulando a guanilato ciclase solúvel, com o conseqüente aumento da produção de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) e ativação da proteinocinase dependente do GMPc (PKG)^{14,15}. A elevação dos níveis intracelulares de GMPc reduz o influxo de Ca^{2+} através do sarcolema, bem como a liberação de Ca^{2+} de seus depósitos intracelulares, aumentando o seqüestro do íon. A PKG pode ativar canais de K^+ , induzindo hiperpolarização, ou estimular a saída de Ca^{2+} do citoplasma, levando à vasodilatação.

O NO modula o crescimento de células musculares lisas por meca-

nismos dependentes e independentes do GMPc^{16,17}. Além de inibir a proliferação de células musculares lisas, o NO inibe a produção basal de colágeno, a divisão celular e a produção de matriz extracelular estimuladas pela endotelina-1 e angiotensina II, e estimula a apoptose, por mecanismos dependentes do GMPc^{18,19}.

Fator hiperpolarizante derivado do endotélio

A identidade química do fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) ainda é desconhecida, e a possibilidade da existência de vários EDHFs foi aventada. O relaxamento induzido por esse fator ocorre sem elevação dos níveis intracelulares de GMPc e de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) nas células muscu-

lares lisas e não é bloqueado pelos inibidores da ação do NO²⁰.

A hiperpolarização, fenômeno correlato ao relaxamento, é devida à ativação da bomba Na^+/K^+ , ou de canais de potássio ATP-sensitivos ou ativados por Ca^{2+} na membrana das células musculares lisas vasculares²¹. O efeito vasodilatador do EDHF é mediado pela ativação de canais de K^+ na musculatura lisa vascular e diminui a concentração de Ca^{2+} no interior dessa musculatura. Os efeitos do EDHF são maiores nos vasos de resistência do que nas grandes artérias²².

Prostaciclina

A prostaciclina, ou prostaglandina (PG)I₂, é um eicosanóide derivado do ácido araquidônico, que é liberado dos fosfolípidos da membrana endotelial por fosfolipases ativadas, A₂ e C. Por ação da enzima ciclooxigenase formam-se os endoperóxidos cíclicos PGG₂ e PGH₂. Este, por ação da prostaciclina sintase, origina nas células endoteliais a prostaciclina²³. A estimulação dos receptores de prostaciclina nas células musculares lisas provoca ativação da adenilato ciclase, induzindo aumento do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e estimulação da proteinocinase dependente do AMPc (PKA) na musculatura lisa vascular. A PKA exerce efeito similar à PKG, causando a saída de Ca^{2+} do citosol e inibindo a maquinaria contrátil.

A contribuição da prostaciclina à vasodilatação dependente do endotélio é usualmente pequena. De outra parte, pequenas quantidades de prostanoídes vasoconstritores, como PGH₂ e tromboxano A₂, são também formadas, porém, em condições fisiológicas, seus efeitos são inibidos pelo efeito vasodilatador da prostaciclina, do NO e do EDHF²⁴. A prostaciclina exerce, também, efeitos antiagregantes plaquetários e antiproliferativos.

Fatores de contração derivados do endotélio

O endotélio sintetiza também substâncias vasoconstritoras, designadas fatores de contração derivados do endotélio (EDCFs), incluindo as endotelinas, a PGH₂ e o tromboxano A₂, ânions superóxido e angiotensina II.

Endotelinas

Em 1985 e 1986, três grupos de investigadores demonstraram que células endoteliais em cultura e vasos sanguíneos intactos, submetidos a hipóxia, tensão e outros estímulos, secretavam um peptídeo vasoconstritor. Em 1988, Yanagisawa et al. identificaram esse potente peptídeo vasoconstritor e vasopressor produzido pelas células endoteliais, designando-o endotelina²⁵.

Endotelina é um peptídeo com 21 aminoácidos, existente no homem em três isoformas: endotelina-1 (ET-1), endotelina-2 (ET-2) e endotelina-3 (ET-3)²⁶. As endotelinas 1, 2 e 3 compartilham estrutura bioquímica comum, incluindo a configuração em alça intramolecular, com duas pontes dissulfídicas entre os aminoácidos cisteína (Cis¹-Cis¹⁵ e Cis³-Cis¹¹), três cadeias laterais carregadas e polares nos aminoácidos 8-10 e um terminal carbóxi hidrofóbico (aminoácidos 16-21). As endotelinas 2 e 3 diferem da ET-1 em duas e seis posições de aminoácidos, respectivamente. O endotélio vascular produz somente a ET-1. A expressão da ET-1 ocorre também em várias células não-vasculares, cérebro, pulmão, rins e outros tecidos, embora em quantidade acentuadamente menor que a detectada no endotélio. A ET-2 e a ET-3 são geradas no cérebro, nos rins, no intestino e nas adrenais.

As células endoteliais sintetizam um precursor, a pré-pró-endotelina, polipeptídeo com 203 aminoácidos, que sofre clivagem proteolítica (endopeptidase), gerando uma forma interme-

diária inativa, pró-endotelina ou big-endotelina, contendo 38 aminoácidos. Subseqüentemente, por ação de uma enzima conversora da endotelina (ECE), é gerado o peptídeo ativo, endotelina^{25,26} (Figura 2).

A expressão do RNAm da pré-pró-ET-1 ocorre principalmente nas células endoteliais vasculares e requer aumento do Ca²⁺ intracelular. É estimulada por grande variedade de fatores, entre os quais estímulos químicos, como ionóforos de cálcio, trombina, adrenalina, ésteres de forbol, arginina vasopressina, angiotensina II, fator transformador do crescimento beta, endotoxinas, interleucina-1, fator de necrose tumoral alfa e LDL-oxidadas; e fatores físicos, como hipóxia, distensão do vaso e estresse parietal de cisalhamento^{25,26}.

A endotelina atua em receptores específicos das células musculares lisas vasculares e ativa canais de cálcio dependentes de voltagem por meio de proteínas Gi, aumentando o influxo de cálcio extracelular. Ademais, a endotelina estimula a fosfolipase C (PLC), que hidrolisa fosfatidil-inositol da membrana celular, liberando trifosfato de inositol (IP3) e diacilglicerol (DAG). IP3 e DAG promovem elevação dos níveis intracelulares de cálcio e ativam a proteinocinase C (PKC)¹. Esses dois principais mecanismos de ação da endotelina estão estreitamente inter-relacionados. O cálcio, ligado à calmodulina, ativa a miosinacina de cadeia leve, que contribui para a fosforilação das miosinas (miosinas-P), induzindo a contração da musculatura lisa vascular.

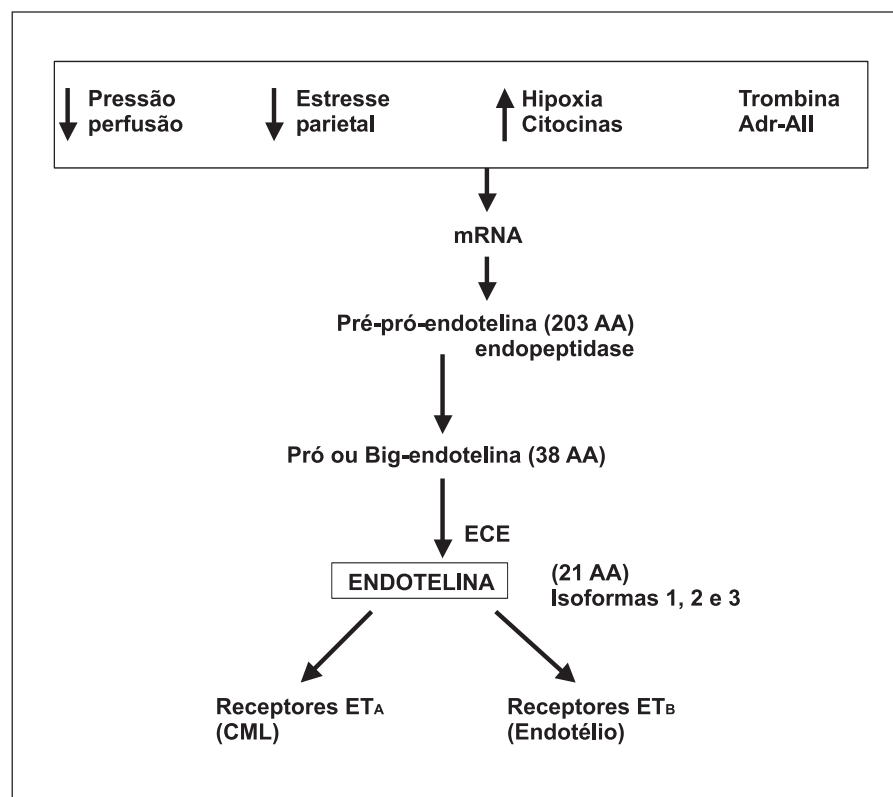


Figura 2 – Fatores estimuladores da expressão do RNAm e geração da endotelina. PAD = pressão no átrio direito; PAE = pressão no átrio esquerdo; PAVP = pressão venosa pulmonar; PVS = pressão venosa sistêmica; Adr = adrenalina; AII = angiotensina II; ECE = enzima de conversão da endotelina; AA = aminoácidos; CML = células musculares lisas.

Normalmente, os níveis circulantes de endotelina, bem como a produção do peptídeo em vasos sanguíneos isolados, são relativamente baixos, sugerindo que em condições fisiológicas pouca endotelina seja produzida, devido à ausência de estímulos e/ou à presença de mecanismos inibitórios potentes. Sabe-se, também, que a maior parte da endotelina é liberada abluminalmente, ou seja, diretamente nas células musculares lisas, e não na luz dos vasos, atuando mais como agente autócrino e parácrino (local) que como hormônio endócrino (circulante). Entretanto, a importância da endotelina circulante não pode ser descartada²⁷.

Receptores de endotelina – Os efeitos biológicos da endotelina são mediados por receptores específicos. Os estudos de clonagem indicam a existência de três tipos de receptores de endotelina: ET_A, ET_B e ET_C. Os receptores ET_A são predominantes nas células musculares lisas, ligam-se preferencialmente à ET-1 e são responsáveis pela potente vasoconstrição^{27,28}. Receptores ET_B ocorrem também nas células musculares lisas, contribuindo para a vasoconstrição, particularmente em baixas concentrações de endotelina. Entretanto, os receptores ET_B encontram-se preferencialmente nas células endoteliais e têm afinidade similar com as três isoformas de endotelina^{27,28}. A ativação desses receptores induz a liberação de óxido nítrico e prostaciclina, e explica a vasodilatação transitória causada pela aplicação intraluminal de endotelina. Ambos os receptores expressam-se em outros tecidos, incluindo pulmões, coração, cérebro, rins e glândulas adrenais. O terceiro tipo de receptor (ET_C), mais específico para ET-3, foi, porém não ainda identificado.

Antagonistas não-peptídeos da endotelina foram desenvolvidos, os quais inibem a ECE, como a fosforamida, ou bloqueiam os receptores

ET_A, ou ET_A e ET_B simultaneamente. Esses bloqueadores dos receptores da endotelina interferem com os efeitos do peptídeo no tecido vascular isolado e também *in vivo*. Em humanos, os antagonistas dos receptores ET_A, bem como ET_A/ET_B, inibem a vasoconstrição induzida pela endotelina e podem constituir uma nova classe de fármacos cardiovasculares.

Efeitos biológicos das endotelinas – As endotelinas exercem grande variedade de efeitos biológicos em diferentes tecidos e espécies, que estão sintetizados na tabela 1²⁵⁻³⁰.

Interações entre endotelinas e fatores de relaxamento dependentes do endotélio

As interações entre os fatores de contração e relaxamento, tanto no endotélio como nas células musculares lisas, são complexas e serão aqui sintetizadas²⁷.

O NO ativa a guanilato ciclase solúvel, induzindo a formação de 3'-5'-monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Nas células musculares lisas, o GMPc provoca relaxamento, enquanto nas células endoteliais inibe a produção de

Tabela 1 – Efeitos biológicos das endotelinas

Efeitos hemodinâmicos

Vasodilatação e hipotensão inicial seguida de vasoconstrição potente e efeito pressor sustentado

Efeitos cardíacos

Inotropismo e cronotropismo miocárdico positivos
Vasoconstrição das artérias coronárias

Efeitos renais

Aumento da resistência vascular renal
Redução do fluxo plasmático renal, ritmo de filtração glomerular e do coeficiente de ultrafiltração glomerular
Aumento da reabsorção de Na⁺ através de efeitos hemodinâmicos
Redução da reabsorção de Na⁺ via inibição da Na⁺ K⁺-ATPase

Efeitos neuroendócrinos

Aumento dos níveis plasmáticos de catecolaminas, renina, aldosterona e fator natriurético atrial
Modulação da transmissão sináptica

Efeitos nas células musculares lisas

Contração das células musculares lisas vasculares; veias possivelmente mais sensíveis que artérias
Contração da musculatura lisa não-vascular

Efeitos pró-mitogênicos e na transcrição de genes

Estimulação da mitogênese de células musculares lisas vasculares, fibroblastos 3T3 e células mesangiais glomerulares
Estimulação da síntese de colágeno, por diminuir a atividade de collagenase e metaloproteinases e por regular a migração e adesão celular por indução de moléculas de adesão
Regulação superior da expressão do RNAm do gene VL30 e dos protoncogenes *c-fos* e *c-myc*

endotelina. Essa inibição manifesta-se particularmente em relação à geração de endotelina estimulada pela trombina e angiotensina II. Assim, durante a estimulação simultânea da geração de NO e endotelina por tais agonistas, aquele inibe a produção desta, via mecanismo dependente do GMPc. Esse fenômeno implica novo mecanismo de ação dos nitratos vasodilatadores, ou seja, inibição da produção vascular de endotelina. De fato, a nitroglicerina e o metabólito ativo da molsidomina (SIN-1), que são ativadores da guanilato ciclase solúvel, previnem a produção de endotelina induzida pela trombina. Por outro lado, porém, certos agonistas da produção de endotelina, como as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) oxidadas, são insensíveis à inibição dependente do GMPc, indicando que o NO e os nitrovasodilatadores interferem com algumas, porém não todas, vias de produção da endotelina³¹.

Em grandes artérias humanas isoladas, o NO liberado pela acetilcolina ou bradicinina inibe as contrações induzidas pela endotelina-1. Esse efeito, porém, é menos pronunciado que o observado em relação às contrações provocadas pelo tromboxano A₂.

A prostaciclina, por meio da ativação do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), inibe a produção de endotelina. Em artérias mamárias internas humanas, a prostaciclina reverte a contração induzida pela endotelina-1. A potência desse efeito, porém, é acentuadamente menor que a observada com o óxido nítrico.

O peptídeo natriurético atrial (PNA) reduz a síntese de endotelina por mecanismo dependente do GMPc.

EDCFs dependentes da ciclooxigenase

Os fatores de contração dependentes do endotélio, que não as endotelinas, são derivados da via da ciclooxigenase. Em condições fisiológicas,

o endotélio forma pequenas quantidades de prostanóides vasoconstritores, como a PGH₂ e o tromboxano A₂³². Nessas condições, o efeito vasoconstritor desses eicosanóides é inibido pelo efeito relaxante dos vasodilatadores dependentes do endotélio.

Em aortas de ratos espontaneamente hipertensos (SHR), acetilcolina, serotonina, ADP e endotelina provocam contrações dependentes do endotélio, que são prevenidas pelos inibidores da ciclooxigenase e antagonistas dos receptores de tromboxano A₂ e PGH₂^{33,34}, porém não pelos inibidores da tromboxano sintetase. Em veias sáfnas humanas, contrações dependentes do endotélio induzidas pela acetilcolina são prevenidas pela indometacina e por inibidores da tromboxano sintase³⁵. Nessa mesma preparação, indometacina e um antagonista dos receptores *versus* inibidores da sintase sugerem que o principal eicosanóide vasoconstritor derivado da via da ciclooxigenase seja a PGH₂^{33,34}.

Espécies reativas de oxigênio

Em condições inflamatórias, ou como consequência de hipoxia, ocorre aumento da atividade ciclooxigenase, fundamentalmente devido ao incremento da ciclooxigenase-2 (induzível), que é indetectável em condições fisiológicas, porém que se expressa acentuadamente em resposta a vários fatores e citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF α) e a interleucina-1^{36,37}. Nessas condições, o endotélio produz grandes quantidades de ânions superóxido (O₂⁻) e também hidroxila^{38,39}. Essa geração de radicais livres depende principalmente da atividade peroxidase. Em condições fisiológicas, a superóxido dismutase (SOD) inibe a ação oxidante do O₂⁻, reduzindo-o a peróxido de hidrogênio (H₂O₂). Em condições de estresse oxidativo, contudo, quantidades signifi-

cativas de O₂⁻ reagem com o NO para formar peroxinitrito (ONOO)⁴⁰, que atua como radical livre. Em consequência, diminui a biodisponibilidade de NO endotelial e seu efeito vasodilatador, além de manifestarem-se o efeito vasoconstritor do O₂⁻ e os efeitos deletérios do ONOO⁴¹.

Angiotensina II

A transformação da angiotensina I em angiotensina II ocorre no plasma e em vários tecidos, como rins, cérebro, adrenais, músculo liso vascular e, também, nas células endoteliais. Atualmente, são conhecidos três tipos de receptor para angiotensina II: AT1A, AT1B e AT2. A maioria dos efeitos biológicos da angiotensina II é mediada pela ativação de receptores AT1; alguns efeitos, geralmente opostos aos induzidos pela ativação AT1, têm sido atribuídos à ativação de receptores AT2.

Entre as múltiplas ações da angiotensina II incluem-se contração e proliferação de células musculares lisas vasculares, aumento da contratilidade e indução de hipertrofia cardíaca, estimulação da secreção de aldosterona e consequente formação de colágeno e outros elementos da matriz extracelular, liberação de vasopressina e estimulação do sistema nervoso simpático⁴².

Disfunção endotelial e hipertensão arterial

Os mecanismos envolvidos na disfunção endotelial associados à hipertensão arterial são múltiplos e estão relacionados ao tipo e à duração da hipertensão, bem como ao leito vascular investigado. Entre os mecanismos propostos incluem-se: 1) diminuição da liberação de fatores de relaxamento derivados do endotélio: NO, EDHF e/ou prostaciclina; 2) diminuição da biodisponibilidade desses fatores, prin-

principalmente NO, por inativação oxidativa; 3) disfunção nas vias de transdução dos sinais dos fatores de relaxamento endoteliais; 4) diminuição da sensibilidade da musculatura lisa vascular aos fatores de relaxamento; 5) aumento da produção de fatores de contração produzidos pelo endotélio: endotelina-1, PGH₂, tromboxano A₂, e/ou ânions superóxido.

Investigações em modelos experimentais de hipertensão arterial mostraram que a vasodilatação dependente do endotélio encontra-se acentuadamente reduzida na maioria deles, embora os mecanismos envolvidos na disfunção endotelial variem conforme o modelo utilizado^{43,33}. Em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) observa-se aumento da liberação de fatores contráteis derivados da ciclooxigenase, como a PGH₂, em resposta à acetilcolina e à angiotensina II⁴⁵. De outra parte existe aumento da eNOS, dependente de Ca⁺⁺, ainda que a vasodilatação dependente do endotélio esteja diminuída⁴⁶. Apesar da produção basal aumentada de NO, a expressão e a atividade da guanilato ciclase solúvel na musculatura lisa vascular foram descritas em SHR⁴⁷.

Na hipertensão sensível ao sal (ratos Dahl), a redução da vasodilatação dependente do endotélio é primordialmente devida à diminuição da responsividade das células musculares lisas vasculares ao NO, bem como ao declínio da produção de NO, conseqüente à diminuição da atividade da eNOS⁴⁸.

O papel crucial do NO na regulação da circulação foi claramente demonstrado com a inibição crônica de sua síntese, durante algumas semanas. Estudos diversos mostraram, nessa condição, efeito vasoconstritor de grande magnitude e de natureza progressiva⁴⁹⁻⁵¹. A pressão arterial elevou-se progressivamente, o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular reduziram-se acentuadamente, enquanto a pressão hidráulica intra-

glomerular elevou-se em igual medida. Essas alterações hemodinâmicas renais eram provocadas por aumento importante da resistência vascular renal em decorrência de vasoconstrução intensa. Tais achados corroboram a hipótese de que o NO exerce efeito relaxante tônico sobre a musculatura lisa vascular, inclusive da microcirculação renal, e sugerem que a produção contínua de NO endotelial constitui mecanismo fundamental de modulação da atividade vasoconstritora junto à microcirculação.

A administração aguda de análogos de arginina, como a Ng-monometil-L-arginina (L-NMMA) e Nw-nitro-L-arginina (L-NAME), é capaz de inibir a eNOS e, conseqüentemente a biossíntese de NO, bloqueando os efeitos vasorrelaxantes do endotélio⁹.

Investigações experimentais indicam também importante papel do O₂⁻ na fisiopatologia da hipertensão arterial. Em células endoteliais e segmentos de aorta de SHR estimulados com angiotensina II, ocorreu aumento da produção de O₂⁻. O tratamento com a enzima superóxido dismutase normalizou a produção de O₂⁻ na aorta e a pressão arterial⁵². A estimulação da microcirculação de SHR pela acetilcolina induz diminuição do relaxamento dependente do endotélio, simultaneamente ao aumento da produção de O₂⁻^{40,53}.

Os estudos em humanos confirmaram a relevância da disfunção endotelial na hipertensão. A resposta microvascular à acetilcolina, cujo efeito é primariamente mediado pelo NO, está diminuída em pacientes hipertensos⁵⁴. A resposta vasodilatadora à acetilcolina e à bradicinina, vasodiladores dependentes do endotélio, é menor em hipertensos do que em indivíduos normais⁵⁵. Resultados semelhantes foram observados em pacientes com hipertensão renovascular e outras formas de hipertensão arterial secundária⁵⁶. A inibição da síntese de NO em voluntários sadios, pela administração

de L-NMMA, induz aumento transitório da pressão arterial, com aumento da resistência vascular periférica⁵⁷.

Endotelina e hipertensão arterial

A administração de ET-1 provoca efeito hipotensor inicial transitório, relacionado com a ativação de receptores ETB, localizados nas células endoteliais e que modulam a síntese de NO e prostaciclina⁵⁸. Segue-se vasoconstrução e aumento significativo e sustentado da pressão arterial, conseqüente à ativação de receptores ETA das células musculares lisas vasculares. Esse efeito é dependente da dose e apresenta potência muito maior que a de qualquer outro hormônio vasoconstritor. Ademais, a ET-1 pode ativar áreas específicas do sistema nervoso central, resultando em aumento do tono simpático e/ou maior liberação de hormônios vasoconstritores, como catecolaminas adrenais e arginina vasopressina, e secreção de aldosterona. A ET-1 potencializa as ações de outras substâncias vasoconstritoras, como noradrenalina e serotonina⁵⁹. Por outro lado, a ET-1 estimula a secreção de noradrenalina e inibe a secreção de renina, a atividade da Na⁺/K⁺-ATPase e a ação da vasopressina no rim. Essas ações, em adição à ação vasodilatadora via receptores ETB nas células endoteliais, podem contribuir para o efeito inicial de redução da pressão arterial⁶⁰.

Níveis séricos elevados de ET-1 têm sido detectados em algumas formas de hipertensão secundária. Nos hemanjoendoteliomas, tumores malignos que cursam com hipertensão arterial grave, os níveis séricos de endotelina, previamente altos, normalizam-se após a remoção cirúrgica do tumor⁶¹.

A ciclosporina aumenta a liberação de ET-1 nas células endoteliais em cultura. Na hipertensão induzida pela ciclosporina, a endotelina sérica encontra-se elevada e seria responsável pela intensa vasoconstrução

periférica e da vasculatura renal, além da nefrototoxicidade⁶².

Após eclâmpsia e a síndrome HELLP apresentam também aumento de endotelina sérica, e esse aumento é mais acentuado nos casos que cursam com hemólise, consumo de plaquetas e coagulação intravascular disseminada⁶³. A endotelina poderia explicar o vasoespasmoprogressivo e a redução dos fluxos renal e uteroplacentário nessa condição.

O papel da endotelina na hipertensão arterial essencial não está ainda suficientemente elucidado. Alguns estudos evidenciaram níveis circulantes elevados de endotelina, enquanto em outros os valores eram normais. Admite-se que as diferenças observadas nos resultados poderiam resultar de problemas metodológicos na dosagem do peptídeo, ou que os níveis circulantes de endotelina não refletiriam sua produção total, uma vez que parcela importante seria liberada diretamente nas células musculares lisas adjacentes, e não na luz do vaso⁶⁴.

Embora a endotelina circulante possa apresentar níveis normais ou discretamente elevados na hipertensão arterial leve ou moderada, valores efetivamente elevados são encontrados nas formas malignas de hipertensão e estão geralmente associados a insuficiência renal e/ou aterosclerose⁶⁵. A ação mitogênica da endotelina nas células musculares lisas vasculares sugere importantes efeitos crônicos na estrutura vascular⁶⁶.

Considerando as ações vasculotrópicas potentes, sua localização vascular estratégica e os recentes achados com antagonistas específicos dos receptores de endotelina, é provável

que a endotelina esteja envolvida na regulação da homeostasia hemodinâmica e na patogênese da hipertensão arterial essencial e secundária.

Em síntese, existe um grande volume de evidências sobre o papel central desempenhado pelo endotélio na fisiopatologia da hipertensão arterial, sobretudo pela participação de fatores de relaxamento e de contração, fatores anti-proliferativos e de crescimento, secre-

tados pelas células endoteliais, e seus respectivos mediadores (Figura 3). Embora não se possa implicar a disfunção endotelial como fator etiológico primário na hipertensão arterial, essa disfunção contribui com o desenvolvimento e o agravamento do quadro hipertensivo, inclusive aumentando a proliferação de células musculares lisas e induzindo hipertrofia/hiperplasia da parede vascular.

ENDOTÉLIO	
Fatores relaxantes EDRF/NO EDHF Prostaciclina Bradicinina	Fatores constritores Endotelinas PGH ₂ , TxA ₂ Radical O ₂ [•] Angiotensina II
CÉLULA MUSCULAR LISA VASCULAR	
Mediadores GmPc, AmPc	Mediadores PLC, PKC, Ca²⁺, pH
Fatores inibidores do crescimento EDRF/NO Sulfato de heparan TGF-β1	Fatores inibidores do crescimento Endotelinas Angiotensina II PDGF _s FGF _s IGF-IL _s
HIPERTENSÃO	

Figura 3 – Fatores de relaxamento e contração derivados do endotélio (acima), fatores envolvidos nos processos de inibição e proliferação celular (abaixo) e respectivos mediadores (centro).

EDRF/NO = fator de relaxamento dependente do endotélio/óxido nítrico; EDHF = fator de hiperpolarização dependente do endotélio; PGI₂ = prostaciclina; TxA₂ = tromboxano A₂; O₂[•] = radical superóxido; GmPc = monofosfato de guanosina cíclico; AMPc = monofosfato de adenosina cíclico; TGF-β = fator de crescimento transformador beta; PLC = fosfolipase C; PKC = proteinocinase C; AII = angiotensina II; PDGF_s = fatores de crescimento derivados das plaquetas; FGF_s = fatores de crescimento derivados dos fibroblastos; IGF-1 = fator de crescimento insulina-símile 1; IL = interleucina.

Abstract

Endothelium and hypertension

The endothelial integrity is a key element to the maintenance of the blood vessel tonus and structure, to regulate the tissue perfusion and to protect against spasm, thrombus formation and development of atherosclerosis. Among its vary functions, some of the endothelium actions are related to the motricity of the vessel, and they include:

1) Synthesis of vasodilators, antiproliferative and antiplatelet factors, such as the endothelium derived relaxation factor (EDRF/NO), endothelium derived hyperpolarizing factor (EDHF), prostacyclins, along with prostagladins and bradikynin.

2) Synthesis of vasoconstrictors substances that also promote cellular growth and activate platelets, such as endothelins, cyclic endoperoxides (prostaglandins H₂ and

thromboxane A₂), leukotriens, angiotensin II and reactive forms of oxygen.

3) Modulation, mediated by receptor, of a number of vasoactive factors involved in platelet activation and blood coagulation, such as acetylcholine, serotonin, thrombin, adenoside nucleotides and vasopressin.

In several cardiovascular disorders, including hypertension, there is endothelial dysfunction. A number of experimental and clinical studies highlighted the central role played by the endothelium in hypertension, particularly due to the imbalance between the production and the secretion of the vasodilators/antiproliferative agents and the vasoconstrictors/proliferative factors. In the presence of endothelial dysfunction there is predominance of the vasoconstrictor factors, that promote increase of the peripheral vascular resistance and hypertrophy/hyperplasy of the vessel wall.

Keywords: Endothelium; Endothelial dysfunction; Hypertension.

Rev Bras Hipertens 8: 328-38, 2001

Referências

- Vane Jr., Angard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 323: 27-36, 1990.
- Vrints G, Herman AG. Role of the endothelium in the regulation of coronary artery tone. *Acta Cardiol* 46: 399-418, 1991.
- Bassenge E, Huckstorf CH. Endothelium-mediated control of coronary circulation. *Acta Cardiol* 46: 419-24, 1991.
- Molho-Sabatier P. Endothelium et thrombose. *Rev Méd Interne* 8: 389-94, 1987.
- Dzau VJ. Significance of endothelial derived vasoactive substances. *J Vasc Med Biol* 1: 43-55, 1989.
- Gryglewski R, Botting R, Vane JR. Mediators produced by the endothelial cell. *Hypertension* 12: 530-48, 1988.
- Furchgott RF, Cherry PD, Zawadzki JV. Endothelial cells as mediators of vasodilations of arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 6(Suppl 2): S336-S344, 1984.
- Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 3: 2007-18, 1989.
- Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxid from L-arginine. *Nature* 333: 664-6, 1988.
- Pollock JS, Fostermann U, Mitchell JA, Warner TD, Schmidt HHHW, Nakane N, Murad F. Purification and characterization of particulate endothelium-derived relaxing factor synthase from culture and native bovine aortic endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 88(10): 480-4, 1991.
- Janssens SP, Shimouchi A, Quertermous T, Bloch DB, Bloch KD. Cloning and expression of a cONS encoding human endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 267(14): 519-22, 1992.
- Busse R, Mulsch A. Induction of nitric oxide synthase by cytokine in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 275: 87-90, 1990.
- Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovascular Dis* 38: 87-104, 1995.
- Rapaport RM, Draznin MB, Murad F. Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP-dependent protein phosphorylation. *Nature* 306: 174-6, 1983.
- Forstermann V, Mulsch A, Bohme E, Busse R. Stimulation of soluble granulate cyclase by acetylcholine-induced endothelium-derived factor from rabbit and canine arteries. *Circ Res* 58: 531-8, 1986.
- Garg Uc, Hassid A. Inhibition of rat mesangial cell mitogenesis by nitric oxide generating vasodilators. *Am J Physiol* 257(1 pt 2): F60-6, 1989.
- Garg UC, Hassid A. Nitric oxide generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 83(5): 1774-7, 1989.
- Rizvi MA, Myers PR. Nitric oxide modulates basal and endothelin-1-induced coronary artery vascular smooth muscle cell proliferation and collagen levels. *J Mol Cell Cardiol* 29: 1779-89, 1997.
- Pollman MJ, Yamada T, Horiuchi M, Gibbons GH. Vasoactive substances regulate vascular smooth muscle cell apoptosis. Countervailing influences of nitric oxide and angiotensin II. *Circ Res* 79: 748-56, 1996.
- Mombouli JM, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarizing

- factor(s): updating the unknown. *Trends Pharmacol Sci* 18: 252-6, 1997.
21. Chen G, Suzuki H. Some electrical properties of the endothelium-dependent hyperpolarization in arterial smooth muscle cells of the rat. *J Physiol (London)* 421: 521-34, 1989.
 22. Urakami-Harasawa L, Shimokawa H, Nakashima M, Egashira K, Takeshita A. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries. *J Clin Invest* 100: 2793-9, 1997.
 23. Needleman P, Turk J, Jakschik BA, Morrison AR, Lefkowitz JB. Arachidonic acid metabolism. *Ann Rev Biochem* 55: 69-102, 1986.
 24. Mombouli JM, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 31: 61-74, 1999.
 25. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimuras S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332: 411-5, 1988.
 26. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 2863-7, 1989.
 27. Lüscher TF, Boulanger CM, Yang Z, et al. Interactions between endothelium-derived relaxing and contracting factors in health and cardiovascular disease. *Circulation* 87(suppl V): V36-V44, 1993.
 28. Arai H, Hori S, Aramori I et al. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature* 348: 730-2, 1990.
 29. Hafizi S, Allen SP, Goodwin AT, Chester AH, Yocoub MH. Endothelin-1 stimulates proliferation of human coronary smooth muscle cells via the ETA receptor and is co-mitogenic with growth factors. *Atherosclerosis* 146: 351-9, 1999.
 30. Coessens BC. Endothelin: an endothelium-derived vasoactive peptide. *J Reconstr Microsurg* 10: 405-10, 1994.
 31. Boulanger CM, Lüscher TF. Differential effect of cyclic GMP on the release of endothelin from cultured endothelial cells and intact porcine aorta. *J Cardiovasc Pharmacol* 17(suppl 7): 264-6, 1991.
 32. Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A2 and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 30: 293-331, 1979.
 33. Pohl U, Bresse R, Bassenge G. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension* 8: 37-44, 1986.
 34. Chesebro JH, Fuster V, Webster MWI. Endothelial injury and coronary vasomotion. *J Am Coll Cardiol* 14: 1191-2, 1989.
 35. Ohesen SP, Clapham DE, Davies P. Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells. *Nature* 331: 168-70, 1988.
 36. López S, Vila L, Breviário F, de Castellarnau C. Interleukin-1 increases 15-hydroxyeicosatetraenoic acid formation in cultured human endothelial cells. *Biochem Biophys Acta* 1(170): 17-24, 1993.
 37. Maier JAM, Hla T, Maciag T. Cyclooxygenase immediate-early gene induced by interleukin-1 in human endothelial cells. *J Biol Chem* 265(10): 805-8, 1990.
 38. Gryglewski RJ, Korbut R, Uracz W, Malinski T. Crossroads of L-arginine/arachidonate metabolism. *Thromb and Haemostasis* 78: 191-4, 1997.
 39. Di Rosa M, Lalenti A, Lanaro A, Sautebin L. Interaction between nitric oxide and cyclooxygenase pathways. *Prostaglan Leuk Essen Fatty Acids* 54: 229-38, 1996.
 40. Rubany GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 250: H822-H827, 1986.
 41. Auch-Schwelk W, Katusic ZS, Vanhoutte PM. Contractions to oxygen-derived free radical are augmented in aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 13: 859-64, 1989.
 42. Krieger EM, Santos RAS. Angiotensinas. Aspectos fisiológicos. *Hipertensão* 1: 7-10, 1998.
 43. Carvalho MHC, Scivoletto R, Fortes ZB, Nigro D, Cordellini S. Reactivity of aorta and mesenteric microvessels to drugs in spontaneously hypertensive rats: role of the endothelium. *J Hypertens* 5: 377-82, 1987.
 44. Vanhoutte PM, Boulanger CM. Endothelium-dependent responses in hypertension. *Hypertens Res* 18: 87-9, 1995.
 45. Côrtes SF, Andriantsitohaina R, Stoclet JC. Alterations of cyclo-oxygenase products and NO in responses to angiotensin II of resistance arteries from the spontaneously hypertensive rat. *Br J Pharmacol* 119: 1635-41, 1996.
 46. Hayakawa H, Raji L. The link among nitric oxide synthase activity, endothelial function and aortic and ventricular hypertrophy in hypertension. *Hypertension* 29: 235-41, 1997.
 47. Bauersachs J, Bouloumié A, Mülsch A. Vasodilator dysfunction in aged spontaneously hypertensive rats: changes in NO synthase III and soluble guanylyl cyclase expression, and, in superoxide anion production. *Cardiovasc Res* 37: 772-9, 1998.
 48. Lüscher TF, Raji L, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent responses in normotensives and hypertensives Dahl rats. *Hypertension* 9: 157-63, 1987.
 49. Baylis C, Mitruka B, Deng A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *J Clin Invest* 90: 278-81, 1992.
 50. Ribeiro MO, Antunes E, De-Nucci G et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: a new model of arterial hypertension. *Hypertension* 20: 298-303, 1992.
 51. Yamada SS, Zatz R. Endotélio e hipertensão arterial. *RSCESP* 6: 217-23, 1996.
 52. Kodja G, Harrison D. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res* 43: 562-71, 1999.
 53. Jameson M, Dai FX, Lüscher TF, Skopec J, Diederich A, Diederich D. Endothelium-derived contracting factors in resistance arteries of young spontaneously hypertensive rats before development of overt hypertension. *Hypertension* 21: 280-8, 1993.
 54. Calver A, Collier J, Moncada S et al. Effect of local intra-arterial N^G-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J Hypertens* 10: 1025-31, 1992.
 55. Panza JA, Garcia CE, Kilcoyne CM et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. Evidence that nitric oxide abnormality is not localized to a single signal transduction pathway. *Circulation* 91: 1732-8, 1995.
 56. Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension* 21: 929-33, 1993.

57. Haynes WG, Noon JP, Walker BR et al. Inhibition of nitric oxide synthesis increases blood pressure in healthy humans. *J Hypertens* 11: 1375-80, 1993.
58. Miller WL, Redfield MM, Burnett Jr. JC. Integrated cardiac, renal and endocrine actions of endothelin. *J Clin Invest* 83: 317-20, 1989.
59. Yang Z, Richard V, von Segesser L et al. Threshold concentrations of endothelin-1 potentiate contractions to norepinephrine and serotonin in human arteries: a new mechanism of vasospasm? *Circulation* 186: 239-45, 1990.
60. Francischetti EA, Fagundes VGA, França MF. Endotélio vascular. Um importante sistema cibernético vasomodulador e modulador cuja disfunção participa do processo hipertensivo. *Arq Bras Cardiol* 64: 53-68, 1995.
61. Yokokawa K, Tahara H, Kohno M et al. Hypertension associated with endothelin-secreting malignant hemangioendothelioma. *Ann Int Med* 14: 213-5, 1991.
62. Bunchman TE, Brookshire CA. Cyclosporine-induced synthesis of endothelin by cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 88: 310-4, 1991.
63. Florijn KW, Derckx FHM, Vesser W et al. Elevated plasma level of endothelin in pre-eclampsia. *J Hypertens* 9: S166-7, 1991.
64. Frelin C, Guedin D. Why are circulating levels of endothelin-1 so low? *Cardiovasc Res* 28: 1613-22, 1994.
65. Vanhoutte PM. Is endothelin involved in the pathogenesis of hypertension? *Hypertension* 21: 747-51, 1993.
66. Naruse M, Naruse K, Demura H. Recent advances in endothelin research on cardiovascular and endocrine systems. *Endocr J* 41: 491-507, 1994.