

Disfunção Endotelial e Hipertensão Arterial

Endothelium Dysfunction and Arterial Hypertension

Juan Carlos Yugar-Toledo¹, Lara Buonalumi Tácito Yugar², Lúcia Helena Bonalume Tácito¹, José Fernando Vilela-Martin¹

RESUMO

O papel do endotélio vascular na fisiopatologia das doenças cardiovasculares tem sido amplamente difundido. Alguns estudos demonstraram que a alteração da função endotelial constitui um importante mecanismo fisiopatogênico da hipertensão arterial, enquanto outros afirmam que hipertensão arterial provoca alteração da função endotelial. Disfunção endotelial (DE) caracteriza qualquer alteração de atividade normal do endotélio incluindo atividade vasomotora, proliferação celular, adesão/agregação plaquetária, permeabilidade vascular e a interação leucócitos–parede vascular. Contudo, em repouso o leito arterial exibe um estado basal de vasoconstrição (tônus vascular) modulado por mecanismos de controle central (sistema nervoso–simpático), periférico (sistema renina–angiotensina–aldosterona) e um mecanismo local (endotelial), cuja potência é superior às anteriores. DE na hipertensão está relacionada à diminuição da biodisponibilidade de NO por redução da síntese e liberação pela sintase endotelial do óxido nítrico (eNOS) influenciada por fatores genéticos e ambientais como hipóxia, hipofluxo, forças de cisalhamento, redução do substrato L-arginina e seus cofatores, ou inativação do NO resultado da sua ligação com diferentes moléculas como hemoglobina, albumina e, principalmente, sua interação com espécies reativas de oxigênio (estresse oxidativo). DE na hipertensão pode ainda, estar associada à liberação de substâncias vasoconstritoras derivadas do endotélio como tromboxano-A₂, prostaglandina-H₂, endotelina-1 e angiotensina-II.

PALAVRAS-CHAVE

Endotélio; hipertensão; óxido nítrico; estresse oxidativo.

ABSTRACT

The role of the vascular endothelium in the pathophysiology of cardiovascular disease has been widely discussed. Some studies have shown that changes in endothelial function are an important pathophysiological mechanism in hypertension, while others claim that high blood pressure causes changes in the endothelial function. Endothelial dysfunction (ED) includes any change in the normal activity of the endothelium including vasomotor activity, cell proliferation, platelet adhesion/aggregation, vascular permeability and leukocyte–vascular wall interactions. However, at rest, the arterial bed exhibits a baseline vasoconstriction (vascular tone) modulated by central control (sympathetic–nervous system), peripheral (renin–angiotensin–aldosterone system) and local mechanisms (endothelial); the effect of the latter is the greatest. ED in hypertension is related to decreased NO bioavailability due to reduced synthesis and release by endothelial NO synthase (eNOS). This condition is influenced by genetic and environmental factors such as hypoxia, low flow, shear stress, diminished L-arginine substrate and its cofactors or inactivation of NO after binding with molecules such as hemoglobin, albumin, and especially its interaction with reactive oxygen species (oxidative stress). ED in hypertension may also be associated with the release of vasoconstrictor endothelium-derived substances such as thromboxane-A₂, prostaglandin-H₂, endothelin-1 and angiotensin-II.

KEYWORDS

Endothelium; hypertension; nitric oxide; oxidative stress.

Recebido em 02/05/2015. Aprovado em 30/07/2015.

¹Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

²Instituto de Cardiologia e Endocrinologia de São José do Rio Preto (ENDOCOR) – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Correspondência para: Juan Carlos Yugar-Toledo – Avenida Francisco das Chagas Oliveira 244 – ENDOCOR – CEP: 15091-330 – São José do Rio Preto (SP), Brasil – E-mail: yugarjuan@uol.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) por sua alta prevalência e gravidade de suas complicações, constitui o principal fator de risco independente e modificável relacionado à doença cardiovascular. Apesar do importante avanço no conhecimento da sua fisiopatogenia e da disponibilidade de métodos efetivos para diagnóstico e tratamento, a correta determinação da sua causa ainda representa um enorme desafio.

Nas últimas três décadas, o acúmulo de evidências experimentais e de ensaios clínicos sugerem que a hipertensão arterial primária (95% dos casos) resulta de uma complexa interação entre fatores genéticos e fatores ambientais como os fatores sociais (globalização, urbanização, longevidade, educação, habitação, renda familiar), os fatores comportamentais (dieta não saudável, consumo excessivo de sal, tabagismo, etilismo, inatividade física) e os fatores metabólicos (obesidade, diabetes e dislipidemia) (Figura 1).¹

Entretanto, independente dos mecanismos envolvidos na fisiopatogenia da hipertensão está claro que HA é uma doença das pequenas artérias de resistência. Sabe-se que na fase inicial há importante comprometimento do tônus vascular arteriolar e diversos trabalhos comprovaram a presença de alterações morfológicas na microcirculação de pacientes hipertensos, caracterizadas por alteração da relação lúmen/espessura parietal. No entanto, discute-se o real papel dessa alteração morfológica que tanto pode ser causa ou consequência da doença hipertensiva e não explica todas as alterações encontradas em pacientes hipertensos. A participação de um mecanismo dinâmico, como alteração do tônus vascular (vasoconstrição) ou a redução da vasodilatação, constitui a hipótese mais provável.

O ENDOTÉLIO

A camada interna de células que reveste o leito vascular denominada "endotélio" constitui um verdadeiro órgão multifuncional essencial para manutenção da homeostase cardiocirculatória. Além disso, é responsável pela preservação da integridade da parede vascular e modulação do tônus em todo o sistema vascular.²⁻⁶

Essa monocamada contínua de células endoteliais, estrategicamente localizada entre a parede dos vasos e o conteúdo intravascular, proporciona uma superfície vascular interna não trombogênica, com capacidade de monitoração, integração e tradução de sinalizações pela expressão dos receptores de superfície (tirosina quinase, proteína G quinase e integrinas) para várias substâncias como as citocinas, interleucinas 1 α e 1 β , (IL-1 α , e IL-1 β), fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa), interferon γ (IFN γ), fator transformador do crescimento β (TGF β), fator de crescimento fibroblástico (FGF), molécula-1 de adesão intercelular (ICAM-1), molécula-1 de adesão vascular (VCAM-1), fator endotelial de crescimento vascular (VGEF), fator de permeabilidade

vascular, e outros, como a insulina e os fatores *Insulina-like*, ou ainda os produtos bacterianos como as endotoxinas e suas proteínas de ligação que regulam importantes respostas teciduais.⁷⁻⁹

A propriedade antitrombótica do endotélio é mediada pela síntese de óxido nítrico, que inibe a agregação, a adesão e a ativação das plaquetas, bem como interage com sistemas fibrinolíticos e substâncias trombogênicas, tais como fatores da coagulação, moléculas de adesão, inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) e tromboxano A₂ (TxA₂).^{3,10,11}

O endotélio também participa da inibição da proliferação das células da musculatura lisa vascular, impedindo a migração celular por meio de mecanismos, entre eles, a síntese de óxido nítrico, que inibe a proliferação celular, a secreção de fatores de crescimento e de outras citocinas capazes de exercerem controle autócrino e/ou parácrino da multiplicação celular.¹²

Além dessas ações, o endotélio participa da degradação e transformação metabólica de numerosos fármacos endógenos, como norepinefrina, 5-hidroxitriptamina, prostaglandinas E e F, leucotrienos, nucleotídeos de adenina, adenosina e outros.^{13,14}

O mecanismo vasodilatador endotelial é mediado por substâncias vasoativas, principalmente pelo óxido nítrico (NO), mas também pela prostaciclina (PGI₂), bradicinina, fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), peptídeo natriurético-C, metabólitos das monoxigenases e outras substâncias.¹⁵⁻²⁰ Por outro lado, o mecanismo vasoconstritor é mediado por diversas substâncias, tais como a angiotensina II (formada por ação da enzima conversora da angiotensina presente no endotélio vascular), que,

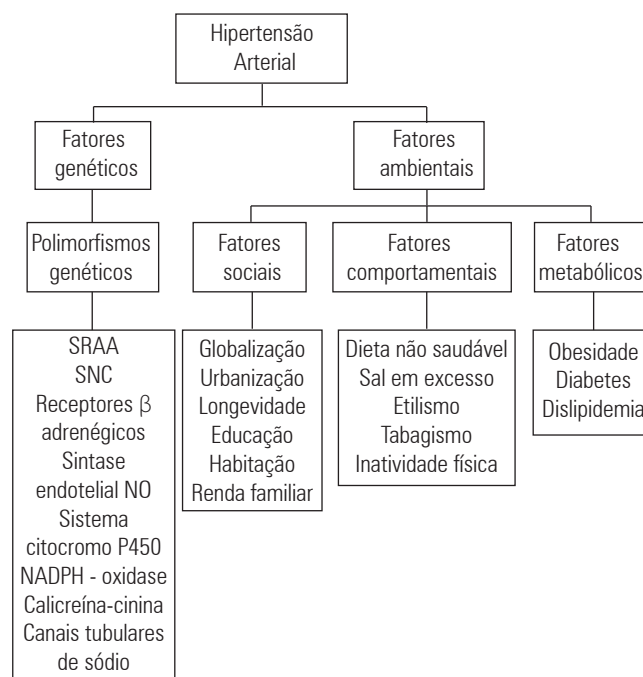


Figura 1. Fatores que contribuem para o desenvolvimento de hipertensão arterial e suas complicações.

além de exercer atividade de conversão de angiotensina I em angiotensina II, atua também na degradação do peptídeo vasodilatador bradicinina pela cininase II, enzima idêntica à enzima conversora da angiotensina. Por sua vez, a bradicinina é um indutor da liberação endotelial de óxido nítrico, prostaciclina e fator hiperpolarizante derivado do endotélio. Finalmente, a enzima conversora da endotelina (ECE), presente na superfície endotelial, produz um potente vasoconstritor, a endotelina-1 (ET-1), por ação catalítica sobre a *big*-endotelina-1.²¹ Outras moléculas vasoconstritoras, como o tromboxano A₂ (TxA₂) e o endoperóxido PGH₂, estão envolvidas na fisiopatologia do controle vasomotor. As principais moléculas sintetizadas pelo endotélio e seus efeitos vasoativos, hemostáticos, de modulação do crescimento celular e de ações inflamatórias são apresentadas na Tabela 1.

A Figura 2 mostra a ativação endotelial mediada por estímulos bioquímicos: e estímulos biomecânicos (pressão hidrostática, estiramento cíclico e “forças de cisalhamento”).

O conceito de regulação do tônus vascular surgiu com os trabalhos de Furchgott e colaboradores, que demonstraram a importância da integridade do endotélio vascular na resposta vascular à acetilcolina e a outros agonistas. A descoberta do principal modulador do tônus vascular, o óxido nítrico (NO), levantou a hipótese da participação da disfunção endotelial como importante mecanismo envolvido na fisiopatogenia da hipertensão arterial.

Os estudos iniciais, realizados na década de 1980, investigaram o comportamento da vasodilatação dependente do endotélio em anéis de aorta de ratos espontaneamente hipertensos e de ratos normais,²² assim como em outros tipos de modelos de hipertensão experimental, como os ratos DOCA sal sensíveis, ratos com hipertensão renovascular (1 clip em artéria renal) e ratos com coarctação de aorta por bandagem cirúrgica, nos quais foi observada redução da resposta vasodilatadora à acetilcolina.²³ Essa alteração manteve-se inalterada mesmo após a remoção do clip renal ou da bandagem da aorta, levantando a hipótese de que a alteração da função endotelial seria secundária à elevação da pressão arterial.²⁴ Os mesmos resultados foram observados com outros modelos experimentais.^{25,26}

Além disso, trabalhos com indivíduos hipertensos demonstraram alteração da vasodilatação dependente do endotélio em resposta à infusão de acetilcolina e manutenção da resposta não dependente do endotélio após infusão de nitrodilatores em diferentes leitos vasculares, como artéria braquial, artérias coronárias, microcirculação cutânea, etc..²⁷⁻³⁰

Assim, a importância da disfunção endotelial como fenômeno primário ou secundário na hipertensão arterial foi documentada por Taddei et al.³¹ que demonstraram alteração da resposta vasodilatadora à acetilcolina em descendentes de indivíduos hipertensos. Porém, esse efeito não foi observado em filhos de normotensos. Posteriormente, demonstrou-se redução da biodisponibilidade

de óxido nítrico entre descendentes de pacientes hipertensos quando comparados a filhos de normotensos.³² Essas observações reforçaram a participação da disfunção endotelial e da redução da biodisponibilidade de óxido nítrico na fisiopatogenia da hipertensão arterial. Esses achados tiveram respeitável repercussão após a publicação de estudos que demonstraram a capacidade de anti-hipertensivos em aumentar a biodisponibilidade de NO e restaurar a disfunção endotelial.^{33,34}

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

O termo disfunção endotelial (DE) tem sido amplamente utilizado para caracterizar qualquer forma de alteração de atividade normal do endotélio como as alterações da resposta vasomotora, da proliferação celular, da adesão e agregação de plaquetas, da permeabilidade vascular e da interação de leucócitos com a parede vascular. Além disso, representa a primeira alteração funcional detectável na evolução da doença aterosclerótica que apresenta excelente correlação com eventos cardiovasculares.

A DE tem sido documentada em quase todas as condições associadas a aterosclerose e doença cardiovascular. Em humanos, DE tem sido observado em pacientes com hipertensão arterial,^{2,27} em indivíduos normotensos com história familiar de hipertensão,³¹ em sujeitos tabagistas,³⁵⁻³⁷ em tabagistas passivos;³⁸ em portadores de dislipidemia,^{39,40} diabetes,^{41,42} obesidade,⁴³

Tabela 1. Principais propriedades funcionais do endotélio vascular e as moléculas envolvidas nesses processos.

Vasodilatação	Vasoconstrição
Óxido Nítrico (NO)	Endotelina – 1 (ET-1)
Prostaciclina (PGI ₂)	Angiotensina II (A II)
Fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF)	Tromboxano A ₂ (TxA ₂)
Peptídeo Natriurético- C (C-NP)	Endoperóxido (PGH ₂)
Anti-trombótica	Pró-trombótica
Ativador do plasminogênio tecidual (TPA)	Inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1)
Prostaciclina (PGI ₂)	Tromboxano A ₂ (TxA ₂)
Óxido Nítrico (NO)	
Inibidores do crescimento celular	Estimulantes do crescimento celular
Óxido Nítrico (NO)	Ânions superóxido O ⁻
Prostaciclina (PGI ₂)	Fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa)
Peptídeo Natriurético- C (C-NP)	Angiotensina II (A II)
Anti-inflamatório	Pró-inflamatório
Óxido Nítrico (NO)	Ânions superóxido O ⁻
	Fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa)
	Angiotensina II (A II)

NO: óxido nítrico; ET-1: endotelina-1; PGI₂: prostaciclina; A II: angiotensina II; EDHF: fator hiperpolarizante derivado do endotélio; TxA₂: tromboxano A₂; C-NP: peptídeo Natriurético- C; PGH₂: endoperóxido; TPA: ativador do plasminogênio tecidual; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio tecidual PAI-1; TNF alfa: fator de necrose tumoral alfa; O⁻: ânions superóxido.

hiperhomocisteinemia,⁴⁴ assim como, no envelhecimento⁴⁵ e em indivíduos com doenças inflamatórias e infecciosas.^{46,47}

Comumente, DE é apresentada como um desequilíbrio entre substâncias vasodilatadoras e vasoconstrictoras que afeta diretamente a função vascular. Todavia, a principal manifestação da DE é caracterizada por diminuição da biodisponibilidade de NO secundária a redução da síntese e liberação pela sintase endotelial do óxido nítrico (eNOS) ou aumento da degradação por espécies reativas de oxigênio (ERO).

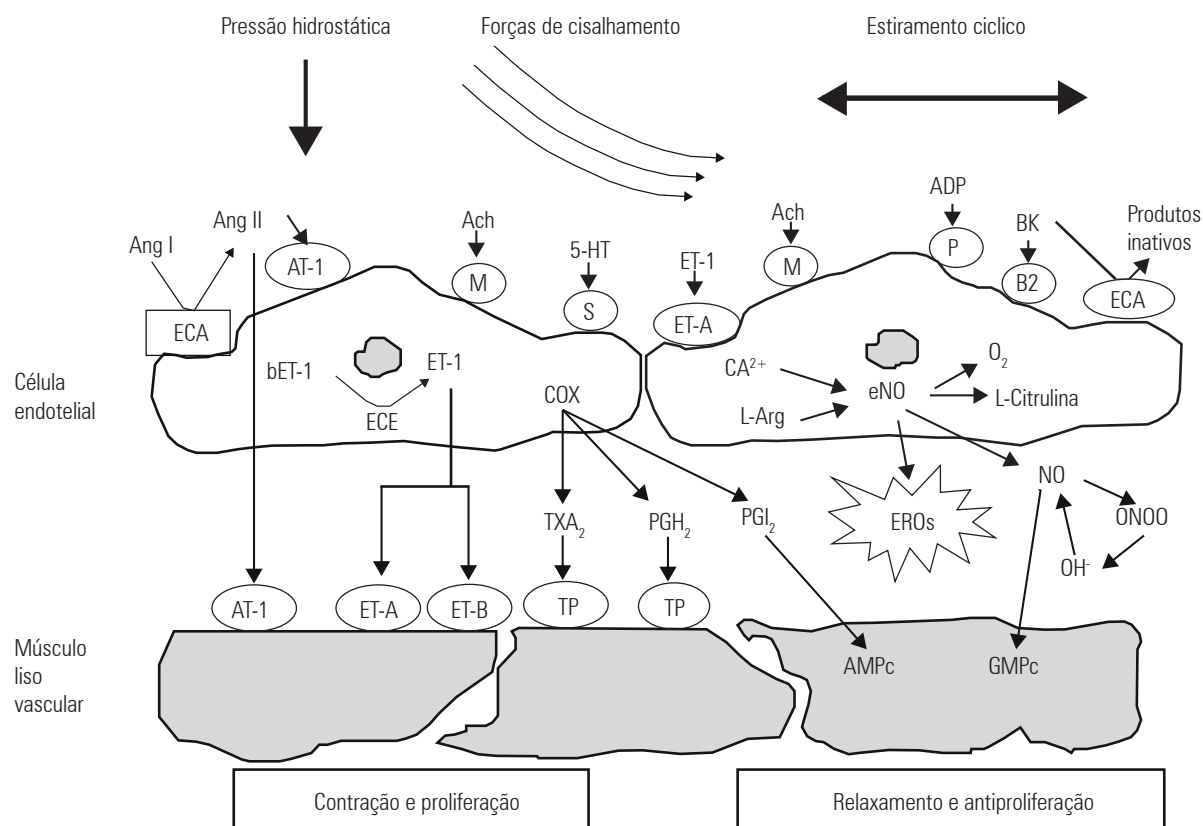
A redução da biodisponibilidade de NO pode ser consequência da diminuição da atividade da eNOS por fatores genéticos, como os polimorfismos dos genes que codificam a eNOS⁴⁸ ou por fatores ambientais, tais como hipóxia, diminuição do fluxo, forças de cisalhamento, redução da biodisponibilidade do substrato L-arginina, deficiência de cofatores como tetra-hidrobiopterina (BH4), alteração dos sinais de tradução da fosforilação enzimática e a própria interação com proteínas como a proteína de choque (HSP90) e da calmodulina que modula a atividade da eNOS, ou por inibição da função da eNOS induzida por inibidores endógenos como a dimetil-arginina assimétrica (ADMA). Concentrações elevadas de

ADMA foram encontradas em pacientes com hipercolesterolemia,⁴⁹ indivíduos com hipertensão arterial⁵⁰⁻⁵² e pacientes com insuficiência renal.⁵³ Além disso, ADMA parece ser um excelente preditor de eventos coronarianos agudos⁵⁴ e mortalidade cardiovascular.⁵⁵

ADMA é degradada seletivamente pela enzima dimetil-arginina dimetil-amino hidrolase (DDAH)⁵⁶ e eliminada via excreção renal. Esta enzima parece ser extremamente sensível ao estresse oxidativo, um efeito que é provavelmente responsável pela elevação de ADMA no plasma em pacientes com hipercolesterolemia, hipertensão arterial, diabetes mellitus e outras condições associadas com a doença cardiovascular.

A inativação do NO ocorre também como consequência da ligação com várias moléculas como a hemoglobina, albumina e, principalmente, sua interação com espécies reativas de oxigênio (ânions superóxido).

O termo “estresse oxidativo” descreve condições que envolvem aumento de espécies reativas de oxigênio, também chamadas radicais livres ou “oxidantes”. Essas moléculas são produtos intermediários da reação de oxidação-redução de O_2 e água (H_2O) e compreendem dois grupos principais, radicais livres como anion



Ang I: angiotensina I; Ang II: angiotensina II; ECA: enzima conversora da angiotensina I; AT-1: receptor AT-1 de angiotensina II; ACh: acetilcolina; M: receptor muscarínico de acetilcolina; 5-HT: serotonina; S: receptor de serotonina; ET-1: endotelina-1; ET-A: receptor ET-A de endotelina-1; ADP: adenosina difosfato; P: receptor P de adenosina difosfato; BK: bradicinina; B2: receptor B2 de bradicinina; bET-1: big-endotelina-1; ECE: enzima conversora da endotelina; COX: ciclooxigenase; Ca^{++} : cálcio; L-Arg: L-arginina; eNOS: sintase endotelial do óxido nítrico; O_2^- : ânion superóxido; ET-B: receptor ET-B de endotelina-1; TXA2: tromboxano A2; TP: receptores tromboxano/prostanoide; PGH2: Prostaglandina H2; PGI2: Prostaciclina; EROs: espécies reativas de oxigênio; NO: óxido nítrico; OH·: radical hidroxila; ONOO: peroxinitrito; AMPc: adenosina monofosfato cíclico e GMPC: guanosina monofosfato cíclico.

Figura 2. Esquema representativo da ativação endotelial por estímulos bioquímicos e biomecânicos e a resposta da célula muscular lisa.

superóxido (SO_2^-), radical hidroxila ($\text{OH}^\bullet$) e NO, assim como, derivados não radicais como peróxido de água (H_2O_2) e peroxinitrito (ONOO^-).⁵⁷

Em condições fisiológicas a magnitude da formação de oxidantes é contrabalançada pela ação das enzimas antioxidantes endógenas superóxido dismutase (SOD), catalase e glutatona peroxidase (GSH), que limitam a interação entre NO e radicais livres. As principais fontes e vias de formação de espécies reativas de oxigênio são apresentadas na Figura 3.

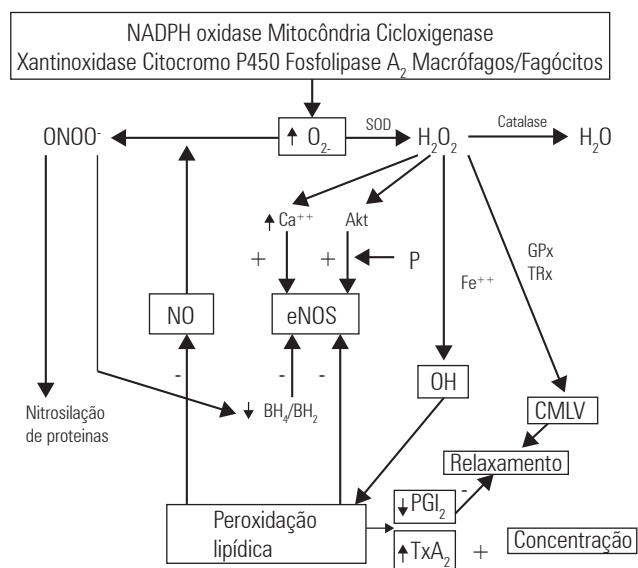
DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E HIPERTENSÃO ARTERIAL

Alteração da função vasomotora é uma importante característica do leito vascular em hipertensos. Contudo, em condições de repouso, o leito arterial exibe um estado basal de vasoconstrição denominado tônus vascular modulado por mecanismos de controle centrais (sistema nervoso simpático), periféricos (com participação do sistema renina angiotensina-aldosterona) e um mecanismo local (endotelial), cuja potência é superior à dos anteriores.

Desse modo, o endotélio participa da fisiopatogenia da hipertensão arterial e, a diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico é o principal marcador dessa alteração funcional.^{2,58} Entretanto, os mecanismos envolvidos na disfunção endotelial diferem de acordo com o modelo experimental, o tipo de hipertensão humana e o leito vascular avaliado, micro ou macrocirculação.

Os principais estudos de avaliação da disfunção endotelial em indivíduos hipertensos foram realizados na microcirculação periférica com pletismografia venosa e técnica de perfusão da artéria braquial com infusão local de substâncias vasoativas e

Esquema representativo das principais fontes e vias de formação de espécies reativas de oxigênio



EROs: Espécies reativas de oxigênio; NO: óxido nítrico; ONOO⁻: peroxinitrito; O₂⁻: espécies reativas de oxigênio; SOD: superóxido dismutase; H₂O₂: peróxido de hidrogênio; Ca⁺⁺: cálcio; Akt: serina/treonina proteína quinase; P: fósforo; Fe⁺⁺: ferro; GPx: glutatona peroxidase; Trx: tioredoxina; NO: óxido nítrico; BH: hidrobiopterina; eNOS: óxido nítrico sintase; OH: radical hidroxila; CMLV: célula muscular lisa vascular; PGI₂: prostaciclina e TxA₂: tromboxano A₂.

Figura 3. Espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico.

observação da resposta vasodilatadora ou vasoconstritora às diferentes substâncias administradas.²⁷ Essa técnica foi responsável pela incontestável demonstração da importante associação entre disfunção endotelial NO mediada e hipertensão arterial.

Assim, a disfunção endotelial no indivíduo hipertenso pode estar relacionada à diminuição da biodisponibilidade de NO por redução da síntese e liberação pela sintase endotelial do óxido nítrico (eNOS) ou aumento da degradação por espécies reativas de oxigênio (EROs). Pode, ainda, estar associada à liberação de substâncias vasoconstritoras derivadas do endotélio como endoperóxidos, tromboxano A₂, prostaglandina H (PGH₂), ET-1 e Ang II.

Condições que envolvem aumento de espécies reativas de oxigênio (envolvidas na inativação de NO) estão presentes em pacientes com hipertensão arterial primária, hipertensão renovascular, hipertensão maligna e pré-eclâmpsia. Todavia, nessas condições, uma complexa interação entre NO e ET-1 parece contribuir para o estabelecimento da disfunção endotelial e, efetivamente a ET-1 desempenha um importante papel na elevação da pressão arterial e remodelamento vascular em hipertensos de grau moderado a grave, principalmente, nos hipertensos sensíveis a sal e em hipertensos Afro-descendentes.⁵⁹

Ainda, o papel do estresse oxidativo na disfunção endotelial induzida por hipertensão em seres humanos também é sustentada por dados que mostram que a vitamina C restaura a produção de NO e melhora a função endotelial na hipertensão arterial primária.⁶⁰ Assim, o estresse oxidativo é, provavelmente, um dos principais mecanismos para o desenvolvimento de disfunção endotelial, se não o seu principal colaborador.

Essa redução da biodisponibilidade de NO, resultado de aumento do “estresse oxidativo”, pode ser compensada parcialmente pela ativação de vias alternativas, incluindo a produção e liberação de prostaciclina derivada da via das ciclooxigenases (COX) e dos fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio, que contribuem para manutenção da dilatação dependente do endotélio. Entretanto, essa mesma via da COX parece estar envolvida na síntese e liberação de prostanóides vasoconstritores, que atuam de forma independente e não são produzidos em condições basais. Assim, a presença de fatores de risco, tais como hipertensão arterial, diabetes e o processo de envelhecimento, estimulam a liberação de substâncias vasoconstritoras derivadas do ciclo da COX, como tromboxano A₂ e prostaglandina H₂ (endoperóxido). Essas substâncias ao atuarem sobre receptores tromboxano/prostanóide (TP) da célula muscular lisa promovem vasoconstrição e contribuem para sustentação da disfunção endotelial.⁶¹

Estudos experimentais e em seres humanos demonstraram que a inibição da COX-1 e não da COX-2 está associada à reversão da disfunção endotelial induzida por prostanóides vasoconstritores. Mais ainda, as recentes demonstrações da reversibilidade da

disfunção endotelial com inibidores dos receptores TP e da COX-1 levantam a possibilidade de sua interferência na progressão da doença e/ou no restabelecimento da função endotelial normal, diminuindo o risco de eventos cardiovasculares.^{62,63}

MICROPARTÍCULAS

Vesículas extracelulares constituem uma população heterogênea de pequenos fragmentos de membrana liberadas para circulação a partir de vários tipos celulares em condições normais e, principalmente, patológicas.⁶⁴ De acordo com seu tamanho, conteúdo e mecanismo de formação essas partículas são divididas em três categorias: exossomos (40 – 100 µm de diâmetro), corpos apoptóticos (1 – 5 µm de diâmetro) e micropartículas¹ (0,1 – 1,0 µm de diâmetro). No passado, as MPs eram consideradas detritos inertes. Atualmente, representam uma importante via de trocas e sinalização biológica, com capacidade de transferir informações a partir da célula-mãe para diversas células-alvo por contato direto (célula-célula) ou, alternativamente, por meio da secreção de mediadores solúveis e moléculas efetoras.

Em humanos, as MPs tem origem, principalmente, nas plaquetas e, em menor extensão, a partir de leucócitos e de células endoteliais. Concentrações aumentadas de MPs estão associadas à lesão vascular e inflamação e constituem biomarcadores de doenças cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio, diabetes, hipertensão arterial, pré-eclâmpsia e síndrome metabólica.

O endotélio é um dos principais alvos das MPs circulantes. A resposta endotelial à elevação de MPs circulantes pode ser aguda, resultando em liberação de vários fatores ou prolongando a alteração da expressão de genes envolvidos na regulação funcional e estrutural da parede vascular. Todavia, em condições normais, atua como auxiliar na regulação dessas funções. Entretanto, em condições patológicas, as MPs sofrem modificações fenotípicas das funções passando a ter ação pró-coagulante, pró-inflamatória e apoptótica, levando à disfunção endotelial e ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

MPs com origem em linfócitos T diminuem a produção de NO e aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), com a consequente alteração do tônus vascular. Esses efeitos estão relacionados à redução da atividade da eNOS, que depende de fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), quinase reguladora extracelular (ERK 1/2), e do fator nuclear kappa beta (NFkB), os quais sofrem interferência direta das MPs. Elevação da concentração de MPs também promove disfunção endotelial em artérias de condutância e em pequenas artérias de resistência em resposta a agonistas e às forças de cisalhamento, agravando a condição patológica existente.

Estratégias de remoção das MPs podem representar indicação terapêutica preventiva. Nesse sentido, inibidores da

3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (3-HMG-CoA-redutase), por meio do seu efeito anti-inflamatório, promovem redução da liberação de MPs de origem endotelial. Da mesma forma, agonistas do receptor ativados pelo proliferador do peroxissomo (ppar), como a rosiglitazona, inibem a liberação de MPs de origem leucocitária e, assim, reduzem atividade inflamatória e a disfunção vascular mediada por leucócitos e pelo aumento da expressão do fator NFkB.

Os bloqueadores dos canais de cálcio diidropiridínicos melhoraram a função endotelial em parte devido à redução das MPs circulantes. Administração de nifedipina em pacientes com diabetes tipo 2 mostrou significativa redução das concentrações de MPs endoteliais.

MPs circulantes, tanto de origem plaquetária como endotelial, estão aumentadas em pacientes hipertensos com diabetes tipo 2. Administração de um bloqueador do receptor AT2 (losartana) diminui a concentração de MPs circulantes de origem endotelial e plaquetária.

Essas observações apontam para uma série de intervenções farmacológicas com a finalidade de reduzir ou eliminar a produção patológica de MPs e, assim, prevenir ou retardar a progressão da disfunção endotelial e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Portanto, redução de MPs representa um novo alvo com potencial terapêutico no tratamento de doenças com comprometimento do endotélio vascular.

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL

VASODILATAÇÃO MEDIADA PELO FLUXO

O princípio da avaliação da vasodilatação mediada pelo fluxo é bastante simples. As grandes artérias de condutância, como as artérias braquial e radial, são submetidas, inicialmente, à privação temporária do fluxo sanguíneo por oclusão da artéria (usando-se um manguito de pressão arterial insuflado a valores acima da pressão arterial sistólica e, posteriormente, desinsuflado). As artérias normais respondem com hipermia reativa ou vasodilatação mediada pela modificação do padrão de fluxo (alteração do fluxo laminar para fluxo turbilhonado), denominado de vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF). Esse estímulo é suficiente para promover a liberação de NO e/ou de outras substâncias vasodilatadoras a partir do endotélio vascular do segmento avaliado, na presença de endotélio funcionalmente intacto. Celermajer et al.⁶⁶ introduziram essa técnica no arsenal de ferramentas de avaliação da função endotelial.

A variação percentual do diâmetro da artéria braquial ou radial, em resposta às forças de cisalhamento induzidas durante a hipermia reativa, representa a vasodilatação mediada pelo fluxo (resposta dependente do endotélio mediada pela liberação

do NO), que apresenta excelente correlação com a função endotelial coronariana avaliada com técnica invasiva.⁶⁷ No entanto, apesar da técnica ser relativamente simples, são necessários padronização, treinamento e execução adequada do método, obedecendo às diretrizes e protocolos das sociedades amplamente divulgados para validação dos resultados.⁶⁸ Outro exame utilizado para avaliar a função endotelial periférica é a tonometria arterial periférica, um método não invasivo e não dependente do examinador, que apresenta excelente correlação com a função endotelial.

PLETISMOGRAFIA DE OCLUSÃO VENOSA

Essa técnica é limitada pela natureza semi-invasiva do procedimento, exigindo cateterismo da artéria braquial e pletismografia venosa do antebraço. Entretanto, tem a vantagem de permitir infusão de fármacos vasoativos, como acetilcolina (ACh) ou nitroglicerina (NTG) e, dessa maneira, quantificar a vasodilatação dependente e não-dependente do endotélio, respectivamente. Permite também infundir agonistas e antagonistas simultaneamente em baixas doses e comparar a resposta vasomotora no membro examinado com o contralateral mediante pletismografia bilateral, servindo esse membro como controle. Os resultados são expressos como variação de fluxo nos membros avaliados em relação ao estímulo aplicado.⁴⁵ Embora o leito vascular avaliado seja a microcirculação do antebraço, parece que a resposta à ACh tem um valor preditivo independente para futuros eventos cardiovasculares.⁴

AValiação DA RIGIDEZ ARTERIAL

Alterações das propriedades estruturais e funcionais da parede vascular modificam as propriedades visco-elásticas do leito arterial, fato que pode conduzir à rigidez vascular. O enrijecimento da parede arterial ocorre devido a uma complexa interação entre fatores genéticos, metabólicos, hormonais e exposição a fatores de risco cardiovascular. A modulação fisiopatológica desse equilíbrio é mediada por um balanço entre a produção e degradação de elastina e colágeno influenciados por fatores pró-inflamatórios, ação de metaloproteínas e de fatores reológicos. Nesse contexto, apesar de não ser o único contribuinte, a função endotelial desempenha um papel importante na fisiopatogenia do enrijecimento da parede arterial.

A avaliação da rigidez arterial pode ser realizada mediante aplicação de métodos não invasivos como a mensuração da velocidade da onda de pulso (VOP), análise do perfil da onda de pulso arterial e avaliação da pressão sistólica central e do índice de incremento (AI).

A VOP arterial, por definição, representa a velocidade de deslocamento da onda de pulso no leito arterial e é

resultante da distância percorrida pela onda de fluxo sanguíneo dividido pelo tempo que leva para percorrer essa distância, expressa em metros por segundo (m/s). Quanto menor a VOP maior a elasticidade e menor a rigidez parietal. Atualmente, esse método é considerado “padrão ouro” na aferição da rigidez arterial. Vários estudos epidemiológicos reforçaram a importância desse método. Dados do estudo de *Framingham* sugeriram forte associação entre rigidez arterial e fatores de risco para doenças cardiovasculares; da mesma forma, resultados do *Copenhagen Heart Study* demonstraram associação entre elevação da VOP e um aumento de 50% no risco de eventos cardiovasculares.

Outro método, como a tonometria de aplanção, permite analisar a forma da onda de pressão resultante da soma da onda de pulso anterógrada (ejetada pelo VE) e retrógrada (gerada por reflexão na interface entre as artérias de grande calibre e dos vasos de resistência – artérias e arteríolas). Com a aplicação de uma função de transferência integral, a análise da forma de onda permite inferir as pressões centrais e calcular o índice de incremento (*augmentation index*), indicador da rigidez arterial e da função endotelial.

CONCLUSÃO

Essa breve revisão mostrou alguns dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatogenia da hipertensão arterial, especialmente o da disfunção endotelial. (DE) que se caracteriza por qualquer alteração da atividade normal do endotélio e, na hipertensão arterial, está associada à diminuição da biodisponibilidade de NO e à liberação de substâncias vasoconstritoras derivadas do endotélio. Também discutiu meios de avaliação da DE e de seus marcadores, como a rigidez arterial. Abordou assuntos novos, tal como a presença de micropartículas, que podem atuar tanto como reguladores de processos fisiológicos quanto como biomarcadores de doenças cardiovasculares. Por fim, examinou aspectos de tratamento da DE e, consequentemente, da própria hipertensão arterial com anti-hipertensivos capazes de reverter ou minimizar o desequilíbrio do mecanismo de vasoconstrição/vasodilatação presente na disfunção endotelial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al., A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.
2. Panza JA. Endothelium-dependent vasodilatation and essential hypertension. *N Engl J Med*. 1994;331(14):951.
3. Becker BF, Heindl B, Kupatt C, Zahler S. Endothelial function and hemostasis. *Z Kardiol*. 2000;89(3):160-7.
4. Deanfield J, Donald A, Ferri C, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005;23(1):7-17.

5. Aird WC. Endothelium in health and disease. *Pharmacol Rep.* 2008;60(1):139-43.
6. Flammer AJ, Lüscher TF. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:w13122.
7. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(11):4651-5.
8. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest.* 1995;96(1):60-8.
9. Walpole PL, Gotlieb AI, Cybulsky MI, Langille BL. Expression of ICAM-1 and VCAM-1 and monocyte adherence in arteries exposed to altered shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15(1):2-10.
10. Loscalzo J, Pasche B, Ouimet H, Freedman JE. Platelets and plasminogen activation. *Thromb Haemost.* 1995;74(1):291-3.
11. Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med.* 1996;47:315-31.
12. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al., Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood.* 1998;91(10):3527-61.
13. Vanhoutte PM. COX-1 and vascular disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86(2):212-5.
14. Gryglewski, R.J., Prostacyclin among prostanoids. *Pharmacol Rep.* 2009;86(2):212-5.
15. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288(5789):373-6.
16. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J.* 1989;3(9):2007-18.
17. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991 Jun;43(2):109-42.
18. Moncada S. Nitric oxide. *J Hypertens Suppl.* 1994;12(10):S35-9.
19. Moncada S, Higgs A, Furchgott R. International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research. *Pharmacol Rev.* 1997 Jun;49(2):137-42.
20. Cooke JP, Dzau VJ. Derangements of the nitric oxide synthase pathway, L-arginine, and cardiovascular diseases. *Circulation.* 1997 Jul 15;96(2):379-82.
21. Khalil RA. Modulators of the vascular endothelin receptor in blood pressure regulation and hypertension. *Curr Mol Pharmacol.* 2011 Nov;4(3):176-86.
22. Konishi M, Su C. Role of endothelium in dilator responses of spontaneously hypertensive rat arteries. *Hypertension.* 1983;5(6):881-6.
23. Lockette W, Otsuka Y, Hirt E. The endothelium and cyclic guanosine monophosphate in hyperthyroid-induced hypertension. *Agents Actions Suppl.* 1987;22:125-32.
24. Lüscher TF, Vanhoutte PM, Raij L. Antihypertensive treatment normalizes decreased endothelium-dependent relaxations in rats with salt-induced hypertension. *Hypertension.* 1987;9(6 Pt 2):III193-7.
25. Miller MJ, Pinto A, Mullane KM. Impaired endothelium-dependent relaxations in rabbits subjected to aortic coarctation hypertension. *Hypertension.* 1987;10(2):164-70.
26. Lüscher TF. The endothelium. Target and promoter of hypertension? *Hypertension.* 1990 May;15(5):482-5.
27. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med.* 1990;323(1):22-7.
28. Lüscher TF, Dohi Y, Tanner FC, Boulanger C. Endothelium-dependent control of vascular tone: effects of age, hypertension and lipids. *Basic Res Cardiol.* 1991;86 Suppl 2:143-58.
29. Almeida PJ, Bisoli NS, Carvalhinho FB, Cabral AM. Endothelium-dependent and endothelium-independent effects of adenosine diphosphate in renovascular hypertension. *Hypertension.* 1992;19(2 Suppl):II224-30.
30. Lüscher TF, Dohi Y, Tschudi M. Endothelium-dependent regulation of resistance arteries: alterations with aging and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;19 Suppl 5:S34-42.
31. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Arzilli F, Salvetti A. Endothelium-dependent forearm vasodilation is reduced in normotensive subjects with familial history of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20 Suppl 12:S193-5.
32. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation.* 1996;94(6):1298-303.
33. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation.* 1996;94(3):258-65.
34. Giugliano D, Marfella R, Acampora R, Giunta R, Coppola L, D'Onofrio F. Effects of perindopril and carvedilol on endothelium-dependent vascular functions in patients with diabetes and hypertension. *Diabetes Care.* 1998;21(4):631-6.
35. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation.* 1993;88(5 Pt 1):2149-55.
36. Zeiher AM, Schächinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation.* 1995;92(5):1094-100.
37. Yugar-Toledo JC, Tanus-Santos JE, Sabha M, et al., Uncontrolled hypertension, uncompensated type II diabetes, and smoking have different patterns of vascular dysfunction. *Chest.* 2004;125(3):823-30.
38. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med.* 1996;334(3):150-4.
39. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation.* 1993;88(6):2541-7.
40. Spieker LE, Sudano I, Hürliemann D, et al. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men. *Circulation.* 2002;105(12):1399-402.
41. Mäkimattila S, Virkamäki A, Groop PH, et al. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation.* 1996;94(6):1276-82.
42. Mäkimattila S, Virkamäki A, Malmström R, Utriainen T, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance in type I diabetes mellitus: a major role for reduced glucose extraction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(2):707-12.
43. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1996;97(11):2601-10.
44. Virdis A, Ghiadoni L, Cardinal H, et al. Mechanisms responsible for endothelial dysfunction induced by fasting hyperhomocystinemia in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):1106-15.
45. Linder L, Kiowski W, Bühler FR, Lüscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. *Circulation.* 1990 Jun;81(6):1762-7.
46. Hürliemann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2002;106(17):2184-7.
47. Flammer AJ, Vo NT, Ledergerber B, et al. Effect of atazanavir versus other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy on endothelial function in HIV-infected persons: randomised controlled trial. *Heart.* 2009;95(5):385-90.
48. Tsukada T, Yokoyama K, Arai T, et al., Evidence of association of the eNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;245(1):190-3.
49. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation.* 1998;98(18):1842-7.
50. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, et al., Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999;33(4):652-8.
51. Böger RH, Vallance P, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a key regulator of nitric oxide synthase. *Atheroscler Suppl.* 2003;4(4):1-3.
52. Wang D, Strandgaard S, Iversen J, Wilcox CS. Asymmetric dimethylarginine, oxidative stress, and vascular nitric oxide synthase in essential hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296(2):R195-200.
53. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):170-6.
54. Valkonen VP, Päivä H, Salonen JT, et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet.* 2001;358(9299):2127-8.
55. Dayoub H, Achan V, Adimoolam S, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates nitric oxide synthesis: genetic and physiological evidence. *Circulation.* 2003 Dec 16;108(24):3042-7.
56. MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, et al., Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Br J Pharmacol.* 1996;119(8):1533-40.
57. Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 2:S170-80.
58. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension: evidence that the abnormality is not at the muscarinic receptor level. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Jun;23(7):1610-6.
59. Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: mechanisms and treatment. *Hypertension.* 2012;59(2):367-74.
60. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation.* 1998;97(22):2222-9.

61. Tang EH, Vanhoutte PM. Prostanoids and reactive oxygen species: team players in endothelium-dependent contractions. *Pharmacol Ther.* 2009;122(2):140-9.
62. Félétou M, Vanhoutte PM, Verbeuren TJ. The thromboxane/endoperoxide receptor (TP): the common villain. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;55(4):317-32.
63. Félétou M, Huang Y, Vanhoutte PM. Endothelium-mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products. *Br J Pharmacol.* 2011;164(3):894-912.
64. Lovren F, Verma S. Evolving role of microparticles in the pathophysiology of endothelial dysfunction. *Clin Chem.* 2013;59(8):1166-74.
65. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986;315(17):1046-51.
66. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-5.
67. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(5):1235-41.
68. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-65.
69. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Restoration of nitric oxide availability after calcium antagonist treatment in essential hypertension. *Hypertension.* 2001;37(3):943-8.
70. Lupo E, Locher R, Weisser B, Vetter W. In vitro antioxidant activity of calcium antagonists against LDL oxidation compared with alpha-tocopherol. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;203(3):1803-8.
71. Haug C, Voisard R, Baur R, Hannekum A, Hombach V, Gruenert A. Effect of diltiazem and verapamil on endothelin release by cultured human coronary smooth-muscle cells and endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;31 Suppl 1:S388-91.
72. Ding Y, Vaziri ND. Nifedipine and diltiazem but not verapamil up-regulate endothelial nitric-oxide synthase expression. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;292(2):606-9.
73. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358(9287):1033-41.
74. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145-53.