

Endotélio e hipertensão arterial

The Endothelium and Arterial Hypertension

Cristina Alcântara*, Vítor Ramalhinho**

Resumo

A hipertensão arterial (HTA) essencial está associada à disfunção endotelial, a qual é causada pela produção de radicais livres de oxigénio que destroem o óxido nítrico (ON), impossibilitando os seus efeitos protectores na parede vascular.

O endotélio tem uma função autócrina/parácrina, reguladora da secreção de substâncias que controlam o tónus e estrutura vascular. Produz múltiplos factores relaxantes (ON e prostaciclina) e constritores (endotelinas isoformas 1, 2 3).

Por definição, disfunção endotelial é uma alteração funcional reversível da célula endotelial, resultando da disponibilidade de ON deficiente.

A interacção entre o sistema do ON e as substâncias vasoconstritoras endoteliais, essencialmente endotelina - 1 (ET-1) e angiotensina II, podem também participar na patogénese da disfunção endotelial.

Nos doentes hipertensos, a disfunção endotelial, embora pareça não estar directamente envolvida na elevação dos valores de pressão arterial (PA), ao actuar como promotor da lesão aterosclerótica e das principais complicações da HTA, torna-se um dos objectivos da terapêutica anti-hipertensiva.

A evidência disponível relativamente ao impacto prognóstico da disfunção endotelial em doentes com factores de risco cardiovasculares, incluindo a HTA essencial, é escassa. É actualmente difícil estabelecer se a terapêutica farmacológica desta entidade representa um efeito benéfico adjuvante, mas independente da normalização da pressão arterial, nomeadamente

na redução da morbidade e mortalidade.

Palavras chave: Hipertensão arterial, óxido nítrico, endotélio

Abstract

Essential hypertension is associated with endothelial dysfunction. This is caused by free oxygen radicals that destroy nitric oxide, impairing its protective effects on the vascular wall.

The endothelium has an autocrine/paracrine function, regulating the secretion of substances that control vascular tonus and structure. It produces relaxing factors, such as Nitric oxide and prostacycline, as well as constricting ones such as endothelin.

By definition, endothelial dysfunction is a reversible functional alteration of the endothelial cell, resulting from deficient availability of nitric oxide.

In hypertensive patients, endothelial dysfunction, although not directly responsible for the elevation of blood pressure, is a promoter for the atherosclerotic lesion and the main complications of hypertensive disease and thus becomes a goal for antihypertensive therapy.

So far, the evidence about the prognostic value of endothelial dysfunction in patients with cardiovascular risk factors, including hypertension, is scarce. This makes it difficult to establish if pharmacological therapy of this entity represents an adjuvant beneficial effect beyond that of blood pressure control, namely on morbidity and mortality reduction in the hypertensive population.

Key words: Arterial hypertension, nitric oxide, endothelium

Introdução

A hipertensão arterial (HTA) essencial está associada à disfunção endotelial, a qual é causada pela produção de radicais livres de oxigénio que destroem o óxido nítrico (ON), impossibilitando os seus efeitos protectores na parede vascular.¹

Na HTA essencial humana, a disfunção endotelial tem sido documentada nas circulações periférica, macro e microcirculações coronária e renal.²

Em estudos prospectivos, a disfunção endotelial está associada a maior incidência de eventos cardiovasculares, pelo que se torna um objectivo terapêutico na prevenção primária destes. No entanto, fármacos anti-hipertensores

*Médica do Internato Complementar de Medicina Interna

**Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina I do Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação 16/07/02

mostram efeitos díspares na melhoria ou restauro da função endotelial.

Função endotelial

O endotélio tem uma função autócrina/parácrina, reguladora da secreção de substâncias que controlam o tónus e a estrutura vascular. Produz múltiplos factores relaxantes (ON e prostaciclina) e constritores (Endotelinas isoformas 1, 2 e 3).

O factor relaxante melhor caracterizado e mais importante é o ON, derivado da L-arginina pela actividade da sintetase do ON endotelial. O ON tem uma produção e libertação basais, e uma outra dependente da influência de vários agonistas (acetilcolina, bradicinina, substância P e serotonina, entre outros).

O principal factor constritor derivado do endotélio é a endotelina 1 (ET-1), a isoforma predominante no sistema cardiovascular. Esta actua através de receptores específicos, chamados de ETA e ETB. Os receptores do tipo A encontram-se apenas no músculo liso, têm uma função promotora de factores de crescimento e medeiam a contracção. Os receptores de tipo B encontram-se nas células endoteliais e do músculo liso, tendo acções distintas. Os ETB das células musculares medeiam a contracção, induzindo os ETB das células endoteliais o relaxamento ao produzirem factores relaxantes derivados do endotélio, incluindo ON e prostaciclina. O efeito global da ET-1 no tónus e estrutura vascular vai depender do balanço entre o efeito directo via receptores ETA e ETB.³

Em condições como o envelhecimento, menopausa, HTA, diabetes, aterosclerose, vasospasmo e lesões de perfusão, a activação das células endoteliais leva à produção e libertação de factores constritores incluindo os derivados da ciclo-oxigenase, maioritariamente os prostanóides (tromboxano A2 e prostaglandina H2) e radicais livres de oxigénio, que vão contra-actuar na actividade relaxante do ON.⁴ Os radicais livres de oxigénio conseguem também desregular a função endotelial, causando a degradação do ON.⁵

A redução da síntese de ON e ou a sua crescente inactivação por radicais livres de oxigénio pode ser responsável pelo aumento da resistência vascular em doentes hipertensos, e contribuir para as consequências clínicas como a hipertrofia vascular e cardíaca, doença coronária e cerebrovascular.⁶

Disfunção endotelial na hipertensão essencial

Por definição, disfunção endotelial é uma alteração funcional reversível da célula endotelial, resultante da deficiente disponibilidade de ON.⁷

A interacção entre o sistema do ON e as substâncias vasoconstritoras endoteliais, essencialmente ET-1 e angiotensina II, podem participar na patogénese da disfunção endotelial.

O efeito inibitório do ON, mediado pelo receptor ETB,

na produção e actividade da ET-1 está deficiente nos doentes hipertensos, devido à diminuição de disponibilidade de ON. Deste modo, o equilíbrio fica alterado, levando a um aumento da actividade vasoconstritora e proliferativa da ET-1.

A angiotensina II também tem acções diferentes no sistema do ON. Este peptídeo, ao causar a destruição de ON via receptores AT1 e a consequente activação das oxidases dependentes do NAD (P)H, é responsável pela formação de superóxido. Pode, eventualmente, promover a síntese de ON nas células endoteliais via estimulação de receptores AT2.⁸

O ON e os factores constritores derivados do endotélio exercem um efeito oposto no tónus vascular, mas também inibem e activam, respectivamente, outros mecanismos como a agregação plaquetária, a proliferação e migração das células musculares lisas vasculares a adesão de monócitos e a expressão de moléculas de adesão, todos eles com papel importante na génese da trombose e da placa aterosclerótica.⁷

Um endotélio disfuncionante, característico da hipertensão essencial^{9,10,11} e da maioria dos factores de risco cardiovasculares (envelhecimento, menopausa, hipercolesterolemia, tabagismo, diabetes mellitus e hiper-homocistémia),⁷ é o maior promotor da aterosclerose e, consequentemente, dos eventos cardiovasculares.²

Disfunção endotelial e terapêutica anti-hipertensiva

Nos doentes hipertensos, a disfunção endotelial, embora não esteja directamente envolvida na elevação dos valores de pressão arterial (PA), ao actuar como promotor da lesão aterosclerótica e das principais complicações da HTA, torna-se um dos objectivos na terapêutica anti-hipertensiva.

São vários os mecanismos em que é possível actuar, incluindo

- a) Activação da sintase do ON;
- b) Eliminação do stress oxidativo;
- c) Destruição dos radicais livres de oxigénio (Quadro I).

Beta-bloqueadores

São escassos os estudos especificamente desenhados para testar a eficácia dos beta-bloqueadores na vasodilatação dependente do endotélio. O mais testado destes fármacos é o nebivolol. Em voluntários saudáveis, a infusão de concentrações supraterapêuticas de nebivolol na artéria braquial evoca uma ligeira vasodilatação dependente do endotélio.¹² No entanto, em doentes com HTA essencial, os resultados têm sido controversos, havendo trabalhos com resultados positivos¹³ e negativos.⁷

O atenolol tem sido usado como controlo de antagonistas dos canais de cálcio (ACC) e inibidores da ECA em vários estudos, tendo-se demonstrado que, apesar de eficácia semelhante no controlo da PA, o tratamento durante um¹⁴ e

Quadro I – Possíveis mecanismos responsáveis pelo efeito benéfico dos antihipertensores na disfunção endotelial⁷

Ativação do sistema L-arginina-ON

Nebivolol (doses supra terapêuticas)

Antagonistas dos receptores AT1

Efeito antioxidante

Destruição dos radicais livres de oxigênio

Carvedilol

Doxazosina

Melhoria do estado redox celular

Antagonistas dos canais de cálcio diidropiridínicos (Lacidipina, nifedipina, isradipina)

Antagonistas dos canais de cálcio fenilalquilamínicos (Verapamil, diltiazem)

Redução da produção de radicais livres de oxigênio

Inibidores do ECA

Antagonistas dos receptores AT1

ECA: Enzima de Conversão da Angiotensina; AT1 : Receptores tipo 1 da angiotensina; ON: Oxido Nítrico

três¹⁵ anos não melhoraram a vasodilatação dependente do endotélio, quer na microcirculação,¹⁶ quer nas artérias de resistência.¹⁵

Antagonistas dos canais de cálcio

Um efeito positivo dos ACC, essencialmente os do tipo diidropiridínico, na função endotelial tem sido documentado em doentes com HTA essencial. O tratamento com lacidipina (6 mg por dia, durante dois e oito meses), melhorou significativamente a vasodilatação provocada pela acetilcolina e bradicinina.¹⁷

O tratamento com a nifedipina GITS (30 a 60 mg, durante três meses), mostrou ter efeito positivo na vasodilatação provocada pela acetilcolina na circulação sistémica, em 12 doentes com HTA essencial.¹⁸ Nestes mesmos doentes, a nifedipina impediu o efeito vasoconstritor da fenilefrina e da ET-1.

Por outro lado, um resultado negativo com a amlodipina é reportado no estudo Brachial Artery Normalization of Forearm Function (BANFF). Embora não tenha sido efectuado em doentes com HTA, mas sim em doentes com doença coronária, a amlodipina, na dose de 5 mg dia, durante dois meses, não aumentou o fluxo mediado por vasodilatação.

Finalmente, também o tratamento com isradipina pode aumentar a resposta à acetilcolina na microcirculação do antebraço, em doentes hipertensos.¹⁹

Inibidores da ECA

Os inibidores da ECA têm sido o grupo mais extensivamente estudado e os seus efeitos benéficos em grandes artérias têm sido confirmados com vários estudos na circulação periférica.

A terapêutica com cilazapril (2,5 a 5 mg, durante dois e três anos) melhorou a resposta à acetilcolina na microcirculação cutânea de doentes com HTA essencial.^{16,17} Resultados semelhantes obtiveram-se com o tratamento com lisinopril durante três anos e ramipril, 10 mg durante quatro semanas.⁷

O estudo *TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction)* com desenho PROBE (aleatorizado, dupla ocultação e controlado e uso de placebo), avaliou o efeito do quinapril no diâmetro das artérias coronárias em resposta à infusão intracoronária de acetilcolina, em doentes normotensos com doença coronária. O quinapril (40 mg/dia, durante seis meses) diminuiu significativamente a vasoconstricção mediada pela acetilcolina nas artérias epicárdicas.

Em resumo, os inibidores da ECA podem restaurar a função endotelial nas grandes artérias coronárias e periféricas, embora o seu efeito na microcirculação periférica seja mais difícil de obter, exigindo um tratamento mais longo.

Antagonistas dos receptores da angiotensina II

A informação sobre os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA) é escassa e discordante. O tratamento com losartan (50 a 100 mg, durante um ano) de doentes com HTA essencial, restaurou o efeito vasodilatador da acetilcolina na microcirculação subcutânea.²⁰ No entanto, o candesartan (8 a 16 mg, durante um ano) não mostrou melhoria da resposta à acetilcolina na microcirculação do antebraço.²¹

Por outro lado, o candesartan reduziu o efeito vasodilatador do TAK-044, um antagonista não selectivo dos receptores da ET-1. O grau de vasodilatação em resposta a este agente é um índice indirecto da actividade vasoconstritora da ET-1. Previamente, Taddei & col. tinham já demonstrado que o efeito vasodilatador do TAK-044 está aumentado em doentes com HTA, em comparação com controlos saudáveis,²² sugerindo uma actividade vasoconstritora aumentada da ET-1 endógena na HTA.

Ainda não existem estudos, em doentes hipertensos, sobre os efeitos dos antagonistas dos receptores AT1 nas grandes artérias.

Conclusão

A disfunção endotelial ocorre na HTA e envolve a libertação de factores constritores derivados do endotélio, assim como a diminuição da disponibilidade de ON. Tem relevância clínica no sentido em que pode ser promotor de aterosclerose e lesão trombótica, as quais são complicações da HTA.

Os resultados disponíveis actualmente parecem mostrar

que os ACCs conseguem restaurar a vasodilatação dependente do endotélio em diferentes tipos de vasos, pela sua actividade antioxidante. Por outro lado, os inibidores da ECA melhoram a função endotelial nas circulações renal, epicárdica e subcutânea, enquanto os ARA podem ter efeito benéfico nas alterações funcionais e estruturais provocadas pela ET-1.

A evidência disponível relativamente ao impacto prognóstico da disfunção endotelial em doentes com factores de risco cardiovasculares, incluindo a HTA essencial, é escassa. Pelo que é difícil estabelecer se a terapêutica farmacológica desta entidade, em doentes hipertensos, representa um efeito benéfico adjuvante à normalização da pressão arterial, nomeadamente na redução da morbidade e mortalidade dos doentes com HTA essencial.

Bibliografia

1. Mattei P, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S, Salvetti A. Endothelial function in hypertension. *J Nephrol* 1997; 10(4): 192-197.
2. Perticone F, Ceravolo R, Puglia A et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-196.
3. Haynes WG, Webb DJ. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *J Hypertens* 1998; 16: 1081-1098.
4. Miller VM, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent contractions to arachidonic acid are mediated by products of cyclooxygenase. *Am J Physiol* 1985;248: H432-H37.
5. Katusic ZS, Vanhoutte PM. Superoxide anion is an endothelium-derived contracting factor. *Am J Physiol* 1989;257: H33-H37.
6. Tzemos N, Macdonald T. Endothelial dysfunction in human hypertension. *Cardiol* 2001;20 (2): 25-29.
7. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Effects of anti-hypertensive drugs on endothelium dysfunction. Clinical implications. *Drugs* 2002; 62 (2): 265-284.
8. Wiemer G, Scholkens BA, Busse R et al. The functional role of angiotensin II subtype AT2-receptors in endothelial cells and isolated ischemic rat hearts. *Pharm Pharmacol Lett* 1993; 3: 24-27.
9. 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: 22-27.
10. Egashira K, Suzuki S, Hirroka Y et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation of large epicardial and resistance coronary arteries in patients with essential hypertension. Different responses to acetylcholine and substance P. *Hyperten* 1995; 25: 201-206.
11. Taddei S, Viridis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilatation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertens* 1993; 21: 929-933.
12. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1067-1071.
13. Dawes M, Brett SE, Chowienczyk PJ et al. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 460-463.
14. Schiffrin LE, Deng LY. Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with a beta-blocker or a calcium channel antagonist. *J Hypertens* 1996; 14: 1247-1255.
15. Taddei S, Viridis A, Buralli S et al. Effect of calcium antagonist or beta blockade treatment on nitric oxide/dependent vasodilatation and oxidative stress in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19: 1-8.
16. Schiffrin E. Correction of remodeling and function of small arteries in human hypertension by cilazapril, an angiotensin I-converting enzyme inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27 (Supp. 2): S13-S18.
17. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L et al. Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilatation in essential hypertensive patients. *Hypertens* 1997; 30: 1606-1612.
18. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L et al. Restoration of nitric oxide availability after calcium antagonist treatment in essential hypertension. *Hypertens* 2001; 37: 943-948.
19. Perticone F, Ceravolo R, Maio R et al. Calcium antagonist isradipine improves abnormal endothelium-dependent vasodilatation in never treated hypertensive patients. *Cardiovasc Res* 1999; 41 (1): 299-306.
20. Schiffrin LE, Park JB, Intengan HD et al. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000; 101 (14): 1653-1659.
21. Ghiadoni L, Viridis A, Magagna A et al. Effect of angiotensin II type I receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension. *Hypertens* 2000; 35 (Pt2): 501-506.
22. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L et al. Vasoconstriction to endogenous endothelin-1 is increased in the peripheral circulation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1680-1683.