

MECANISMOS DE REDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

JOSIVAL ALVES DE OLIVEIRA FILHO¹; GABRIELLE LIMA TORRES²; JÚLIA SUSIN GUERRA³; MARÍLIA GABRIELA DE OLIVEIRA SOUSA; MAX DOS SANTOS AFONSO⁵; CAMILA PERELLÓ FERRÚA⁶;

¹*Universidade Católica de Pelotas – josival.filho@sou.ucpel.edu.br*

²*Universidade Católica de Pelotas – gabrielle.torres@sou.ucpel.edu.br*

³*Universidade Católica de Pelotas - julia.guerra@sou.ucpel.edu.br*

⁴*Universidade Católica de Pelotas - marilia.sousa@sou.ucpel.edu.br*

⁵*Universidade Católica de Pelotas - max.afonso@ucpel.edu.br*

⁶*Universidade Católica de Pelotas - camila.ferrua@ucpel.edu.br*

1. INTRODUÇÃO

O endotélio é uma fina camada de tecido epitelial pavimentoso simples que reveste a superfície interna dos vasos sanguíneos. As células endoteliais desempenham diversas funções e possuem características importantes para a homeostasia corporal, como a manutenção da circulação sanguínea, regulação do tônus vascular, permeabilidade microvascular, resposta inflamatória, sinalização e angiogênese vascular (KISELEVA et al., 2018). De acordo com Pagan e colaboradores (2018), o endotélio permite a conexão entre componentes da circulação sanguínea e os sistemas do organismo. Dessa forma, dependendo do estímulo recebido pelas células endoteliais, moléculas como o óxido nítrico (NO), prostaciclinas, prostaglandinas, tromboxano, angiotensina II, endotelina-1 e as espécies reativas de oxigênio (ROS) são responsáveis pela realização dos processos de contração e relaxamento da musculatura lisa presente na túnica média vascular (PAGAN et al., 2018).

Assim é notório que a disfunção endotelial configura um espectro de fenótipos associados a diversas alterações no tônus vascular, permeabilidade, inflamação e desdiferenciação, levando à perda das funções homeostáticas do endotélio. A disfunção endotelial também envolve alterações nas células formadoras de colônias endoteliais circulantes e em microvesículas derivadas do endotélio que impactam diretamente na diáde saúde-doença, sobretudo no âmbito cardiovascular (ALEXANDER et al., 2021).

Nesse ínterim, a disfunção endotelial relaciona-se intimamente a diversas doenças - aterosclerose, diabetes, hipertensão, doenças isquêmicas - altamente prevalentes em países como o Brasil (CARVALHO et al., 2006). De acordo com a Sociedade Brasileira de Clínica Médica, no período compreendido entre janeiro de 2012 e dezembro de 2016, foram atendidos no Brasil 474.608 casos de infarto agudo do miocárdio (IAM), sendo essa uma das principais causas de óbito da população de ambos os sexos (MOREIRA et al., 2018). Portanto, compreender os fatores que causam a disfunção endotelial e como preveni-la auxilia no tratamento de mazelas que se alastram pelo mundo. Não obstante, isso também representa uma possibilidade de retardar essas doenças sendo, portanto, uma vantagem aos cofres públicos já que, de acordo com Stevens e colaboradores (2018), o IAM e a hipertensão acarretaram, juntos, um custo financeiro de R\$ 30 bilhões ao Ministério da Saúde no Brasil.

Sendo assim, o objetivo do presente estudo consiste revisar de forma integrativa a literatura e identificar os potenciais mecanismos que visem reduzir o dano endotelial.

2. METODOLOGIA

Essa revisão integrativa foi realizada utilizando as bases de dados Pubmed e Scielo. Foram utilizadas as palavras chaves: ""disfunção endotelial", "células progenitoras endoteliais", "óxido nítrico", "aterosclerose" e "BH4 ". Não foram aplicados critérios de seleção quanto à idiomas e data de publicação dos estudos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca literária, evidencia-se que a prática regular de exercício físico é um fator crucial para melhoria da capacidade física, aumenta a resistência à insulina, redução da hipertensão arterial desempenhando efeitos positivos na função endotelial (PAGAN et al., 2018). Mota e colaboradores (2017), realizaram um estudo em modelo animal no qual observaram melhora na função endotelial, aumentando a síntese de óxido nítrico tanto no endotélio como na camada muscular lisa deles em animais expostos ao exercício resistido.

Num segundo momento, observou-se que o papel do NO na busca pela manutenção das funções endoteliais. O NO, produzido pelas células endoteliais (CERQUEIRA & YOSHIDA, 2002), exerce efeitos artero-protetores, bem como proteção contra estresse oxidativo, ativação e agregação plaquetária e proliferação de células musculares lisas. Com isso, evidencia-se que a diminuição da produção de NO em estados patológicos promove desequilíbrio endotelial e, por isso, inúmeras terapias têm sido realizadas no intuito de promover a liberação de NO (TOUSOULIS et al., 2012).

O exercício físico, como supramencionado, mostrou-se ser um importante mecanismo vasoprotetor. De acordo com Mota e colaboradores (2017), o exercício físico estimula fatores como distensão vascular, liberação de catecolaminas e hipoxia intermitente, que aumentam a produção de NO. O mesmo autor ainda sugere que o aumento na produção de NO foi proporcional ao volume de exercício físico, em detrimento a maior demanda de oxigênio e nutrientes aos tecidos periféricos (PAGAN et al., 2018).

Não menos importante, destaca-se o mecanismo que envolve co-fatores do NO, como a tetrahidrobiopterina (BH4). A BH4 quando insuficiente contribui para a produção de ROS (DEANFIELD, et al., 2007); MARTINS, (2015). A literatura sugere que mediante a administração de BH4 é possível restaurar a função endotelial em modelos animais com diabetes e insulino-resistentes , bem como em condições de hipercolesterolemia e hipertensão. Segundo Giugliani sugere em meados de 2010, seria possível realizar a suplementação de BH4 via oral.

Além disso, desde o século passado a comunidade científica destaca a relevância das células troncos e sua capacidade de diferenciação como aspectos positivos para manutenção da homeostasia endotelial (SILVA, 2021). Assahara e colegas (1997), mencionam que as células progenitoras endoteliais participamativamente na angiogênese em adultos, estabelecendo novas conexões vasculares. Ao analisar a migração dessas células da medula óssea para áreas isquêmicas, pode-se sugerir que as mesmas apresentam importante função no controle das doenças cardiovasculares (ASSAHARA et al., 1997). Assim, dadas as propriedades de migração e diferenciação deste tipo celular afirma-se que as mesmas são potenciais candidatas para terapias contra danos vasculares.

Em um estudo realizado por Tan, Li e Guo (2021) observou-se que o número de unidades formadoras de colônia de células endoteliais aumentou



significativamente no grupo que realizava exercícios em comparação ao grupo sem prática. Por fim, associando os potenciais mecanismos que visem reduzir o dano endotelial, a literatura afirma que é possível promover o aumento da produção de células progenitoras endoteliais através da prática de exercício físico (TAN, LI, GUO, 2021). Outros pesquisadores sugerem, ainda que com restrições, a possibilidade de injeção de células progenitoras endoteliais no local afetado após a sua proliferação *in vitro*, contribuindo assim na regeneração vascular (RAFI E LYDEN, 2003).

4. CONCLUSÕES

Dessa maneira, foi possível concluir que existem alternativas para melhorar a função endotelial dentre elas o exercício físico e sua correlação com o aumento de NO e células progenitoras endoteliais, além da suplementação de BH4 com intuito de promover a homeostasia endotelial. Todavia faz-se necessário aprofundar-se nesse assunto, haja vista que a melhoria da função endotelial a longo prazo possibilitaria a redução do número de mortes, no Brasil e no mundo.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEXANDER Y., OSTO E, SCHMIDT A., SHECHTER M., TRIFUNOVIC D., DUNCKER D.J., et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. **Cardiovasc Res.** Manchester v. 117, n1, p.29-42, 2021.
- ASAHARA T., MUROHARA T., SULLIVAN A., SILVER M., VAN DER ZEE R., LI T., WITZENBICHLER B., SCHATTEMAN G., ISNER J.M. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. **Science.** v 275 , n 5302 p. 964 - 966. 1997.
- CARVALHO M.H.C., ZULEICA A.L.C., FORTES B. Citoquinas, Disfunção Endotelial e Resistência à Insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab.** São Paulo, v 50, n 2, p. 304-312, 2006.
- CERQUEIRA N.F., YOSHIDA W.B. ÓXIDO NÍTRICO. REVISÃO, **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v 17 n 6 - p.417 - 423, 2002.
- DEANFIELD J.E., HALCOX J.P., RABELINK T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. **Circulation**, Philadelphia;v 115, nº10 p 1285–1295, 2007.
- KISELEVA R.Y., GLASSMAN P.M. , GREINEDER C.F., Hood E.D., SHUVAEV V. V., MUZYKANTOV V.R. Targeting therapeutics to endothelium: are we there yet?. **Drug Deliv. and Transl** , Filadélfia, v.8, p.883–902, 2018.



GIUGLIANI L. Hiperfenilalaninemia por deficiência de Fenilalanina Hidroxilase: Identificação de indivíduos responsivos à administração de tetrahidrobiopterina por via oral. 25/02/2010. Dissertação Mestrado - Programa de pós graduação na saúde da criança e do adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2010.

MARTINS A.C.C.F. Análise do polimorfismo gênico da enzima Óxido Nítrico Sintase Endotelial (eNOS) 894 G/T em indivíduos acometidos por acidente vascular encefálico hemorrágico e aneurisma intracerebral no Distrito Federal. 21/08/2015. Monografia Graduação - Programa de graduação, Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia, Brasília, 2015.

MOREIRA M.A.D.M., CUNHA M.L.D.M., NETO F.A.Ci, SOUTO J. G., JÚNIOR I.J.A.M. Perfil dos pacientes atendidos por infarto agudo do miocárdio. **Soc Bras Clí Méd**, Palmas, v 16 n 4 p. 212-214, 2018.

MOTA M.M., SILVA T.L.T.B.S, MACEDO F.N., MESQUITA T.R.R., JUNIOR J.Q., FILHO V. J.s., SANTOS S. L., SANTOS M. R. V. Effects of a Single Bout of Resistance Exercise in Different Volumes on Endothelium Adaptations in Healthy Animals. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 108, n5, p. 436-442, 2017.

PAGAN L.U., GOMES M.J.G., OKOSHI M. P. . Função Endotelial e Exercício Físico. **Arq. Bras. Cardiol.** São Paulo, v 111, n4, p.540-541, 2018.

RAFI S., LYDEN D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. **Nat. Med.** EUA ;V. 9 N.6 P.702-12. 2003.

SILVA C.G.S. Células Progenitoras Endoteliais e Exercício: Trabalhando Juntos Contra a Disfunção Endotelial na Síndrome Metabólica. **Arq Bras Cardiol.** Rio de Janeiro v 117, n 1 p.118-119, 2021.

STEVENS B., PEZZULLO L., VERDIAN L., TOMLINSON J., GEORGE A., BACAL FI. Os Custos das Doenças Cardíacas no Brasil. **ABC Cardiol.**, São Paulo, v 111, n 1, p. 29-36, 2018.

TAN Q, LI Y, GUO Y. Exercise Training Improves Functions of Endothelial Progenitor Cells in Patients with Metabolic Syndrome. **Arq Bras Cardiol.** 2021;117(1):108-117.

TOUSOULIS D, KAMPOLI AM, TENTOLOURIS C, PAPAGEORGIOU N, STEFANADIS C. The role of nitric oxide on endothelial function. **Curr Vasc Pharmacol.** 2012;10(1):4-18.