

ARTIGO DE REVISÃO

Endotélio vascular. Parte I: função e propriedade

Fernanda de Andrade Cardoso¹

Elenice Ramalho de Campos²

Eloisa Cristina de Mattos²

Armando Miguel Junior³

RESUMO

O endotélio vascular é uma camada de células finas que reveste a superfície luminal de todos os vasos sanguíneos. Atualmente observa-se que sua função não é de simples barreira de difusão passiva entre os elementos do sangue circulante e o tecido intersticial. O endotélio intacto provê uma interface não trombogênica entre o vaso e os componentes sanguíneos, favorece a vasodilatação em diferentes condições de fluxo e estresse parietal, além de promover reparos nas áreas lesadas. Sua integridade é essencial a regulação do fluxo sanguíneo e proteção contra a trombólise. O endotélio pode ser considerado o maior órgão paracrino do organismo, que responde a vários estímulos, produzindo e secretando localmente grande número de compostos metabolicamente ativos, que atuam nas células vizinhas. O objetivo deste trabalho é expor conceitos modernos deste importante sistema orgânico.

Unitermos: endotélio vascular-tendência, homeostase, sistema vasomotor, vasoconstritores, vasodilatadores.

INTRODUÇÃO

Durante muitos anos o endotélio vascular (EV) foi considerado como mero separador de superfícies, porém atualmente por sua situação peculiar entre o sangue e o tecido celular pudemos observar inúmeras atividades como: metabólicas, neuroendócrinas, proliferativas e imunológicas. Por estar presente em todos os órgãos e tecidos do organismo, pode ser considerado o maior de todos os sistemas, com funções vasomotoras, homeostática e de reparação tissular.

Em 1980, FURCHGOTT e ZAWADZKI¹¹, por causa de um erro em seu experimento, descobriram um fato que durante anos, foi o grande enigma da farmacologia: o porque da acetilcolina em algumas situações ser um vasoconstritor e em outras, agir como um vasodilatador⁶.

A simples verificação de que a acetilcolina só age como vasodilatador na presença de endotélio, propiciou o desenvolvimento de uma era de intensos trabalhos na década de 80, a qual estabeleceu o endotélio como a sede do desencadeamento da maioria das doenças cardiovasculares. Postulou-se, então, a existência de um fator

relaxante derivado do endotélio que foi denominado de *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF).

Uma grande contribuição, do ponto de vista científico, ocorreu em 1985, quando COCKS e ANGUS⁸ foram capazes de cultivar células endoteliais e instalá-las em circuito de perfusão. Isso permitiu a obtenção de grandes quantidades de EDRF para manipulação bioquímica e farmacológica.

Descobriu-se, então, que o relaxamento dependente do endotélio associava-se a uma elevação de GMP-c na musculatura lisa vascular, podendo ser inibido pelo azul de metileno e pela hemoglobina¹². Descobriu-se, também, que o EDRF podia ser destruído por anions superóxidos e outros radicais livres, suportando o conceito que o EDRF, por si só, era um radical²⁶.

Com o acúmulo de evidências que o EDRF tinha muitas das características dos nitrovasodilatadores, os autores propuseram que o EDRF era o próprio óxido nítrico.

As pesquisas direcionaram-se, no sentido de se determinar como o endotélio produz o radical e culminaram com a proposição de que a L-arginina é a fonte de óxido nítrico sob a ação de uma enzima, a óxido nítrico sintetase^{24,28}.

Todas estas experiências promoveram um amplo estudo do papel do endotélio no organismo humano.

⁽¹⁾ Interna do 6º ano do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da PUCAMP.
⁽²⁾ Médica Cardiologista do Serviço de Cardiologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro.
⁽³⁾ Professor Doutor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da PUCAMP.

RELAÇÃO DO ENDOTÉLIO COM OS LÍPIDES E COM AS PLAQUETAS

O ácido linoléico (C18:2n-6) é o principal ácido graxo poliinsaturado dos óleos de sementes vegetais, como óleo de cereais e açafrão. Contém duas duplas (insaturadas) ligações carbono-carbono, a primeira das quais se localiza no sexto átomo de carbono a partir da extremidade metil, donde a designação ácido graxo omega-6 ou n-6.

O ácido linoléico pode sofrer no organismo alongamento e dessaturação para produzir o ácido araquidônico (C20:4n-6) que é um dos precursores das prostaglandinas, tromboxanes e leucotrienos^{20,22}.

O ácido araquidônico é o ácido graxo mais abundante nos fosfolipídeos, os quais são encontrados principalmente no nível das membranas celulares²³.

O ácido araquidônico através de ação enzimática transforma-se nos leucotrienos, expressão cunhada para designar os produtos do metabolismo do ácido araquidônico (eicosatetraenóico) e de ácidos graxos poliinsaturados (eicosatrienóico e eicosatetraenóico)⁶.

O termo inclui produtos formados através do complexo, enzimático da ciclooxigenase nas plaquetas (tromboxanas) e nas células endoteliais (prostaglandinas), e das vias enzimáticas das lipoxigenases nos leucócitos (leucotrienos)^{9,10}.

O leucotrieno B4 produz um acúmulo de leucócitos na área isquêmica, através de sua ação quimiotáxica e aumento da permeabilidade vascular e, por este motivo, está envolvido em processos inflamatórios, alérgicos e respostas imunes, como artrite reumatóide, psoríase e asma.

Os leucotrienos C4 e D4 induzem a vasoconstrição coronariana e ativação plaquetária estimulando a produção de lesão endotelial.

Cerca de 50% do ácido araquidônico é convertido em leucotrienos, e os outros 50% são convertidos em endoperóxidos cíclicos, como a PGG2 e a PGH2, cuja propriedade funcional é de vasoconstrição.

Estes endoperóxidos através da tromboxane sintetase transforma-se em tromboxanas (TXA2) e outra pequena parte se converte em prostaglandinas E2, D2 e F2.

FUNÇÕES DO ENDOTÉLIO VASCULAR

Um dos fenômenos mais intrigantes da natureza é a fluidez do sangue no interior dos vasos, pois imediatamente fora deste se coagula, passando a estado gel-sólido.

Este fenômeno de formação de coágulo na região lesada do vaso é de extrema importância, impedindo a perda do precioso líquido que é o sangue humano. Neste contexto o endotélio tem participação fundamental, promovendo a homeostasia (coagulação-fibrinólise)

(função 1), regulando o calibre do vaso (função 2) e o reparo do tecido lesado^{2,15} (função 3).

1. FUNÇÃO DE HOMEOSTASIA

A homeostasia é resultante do equilíbrio entre a trombogênese e a fibrinólise.

A trombose é um fenômeno multifatorial no qual interferem elementos plasmáticos, vasculares e celulares, podendo ser considerada uma forma patológica de mecanismo hemostático fisiológico.

A estrutura, o tamanho e a localização do trombo são influenciados pela natureza do fluxo sanguíneo. Desta forma, em áreas de fluxo lento, como as veias, predominam os mecanismos de coagulação com formação de fibrina. Enquanto que nas áreas de fluxo rápido, como as artérias, a formação de trombo estará relacionada com a interação das plaquetas a uma superfície vascular lesada, como por exemplo placas de aterosclerose.

Na patogênese da trombose arterial destaca-se cinco etapas: a) *adesão das plaquetas ao subendotélio e ativação dos receptores de membrana nas plaquetas*; b) *liberação do conteúdo plaquetário*; c) *agregação plaquetária*; d) *adição de fibrina*; e) *formação de trombo fibrinoplaquetário branco-acinzentado*.

Após a lesão vascular, ficam expostos o colágeno da membrana basal e as microfibrilas, aos quais aderem as plaquetas circulantes. Este processo é mediado por substâncias aderentes: fibrinobênio, fibronectina, vitronectina e fator de Von Willebrand.

a) **Adesividade plaquetária** - a adesividade plaquetária como o próprio nome diz é a capacidade que tem as plaquetas de se aderir a uma superfície endotelial, geralmente ao colágeno exposto, ou a uma superfície endotelial anormal.

A adesão plaquetária é um fenômeno que depende de um fator de coagulação, chamado fator de Von Willebrand. Trata-se de uma proteína polimérica sintetizada exclusivamente por células endoteliais e megacariócitos, com peso molecular de 500 a 20.000 HDa (Kilo Daltons), que serve como transportador do fator VIII sanguíneo.

Papel da fibronectina - A fibronectina é uma glicoproteína encontrada na matriz extracelular do endotélio. É exposta a corrente sanguínea quando o revestimento endotelial é lesado e durante o processo de reparo da lesão endotelial é produzida em grande quantidade. Existe sob duas formas: a solúvel no plasma e sólida na matriz extracelular dos tecidos, especialmente do endotélio; existe também fazendo parte das plaquetas, onde é encontrada nos granulos alfa. Liga-se, avidamente ao colágeno e ao componente C1q do sistema do complemento; é liberada pelas plaquetas quando expostas ao colágeno, trombina e certas bactérias.

A fibronectina se incorpora ao trombo através da ligação cruzada com o fator XIII ativado e representa

4,4% da massa do coágulo sanguíneo. Liga-se covalentemente a fibrina, podendo ser importante na adesão e migração de fibroblastos, células endoteliais e monócitos no local da lesão³⁰.

b) Agregabilidade plaquetária - A agregabilidade plaquetária é um fenômeno que depende apenas do endotélio e da própria plaqueta. Não depende do fator Von Willebrand; depende de tromboxano 2 (TxA₂), do endoperóxido cíclico, do ADP e talvez do PAF (Platelet activating factor). Portanto, fenômeno totalmente distinto da adesividade⁴.

A mensuração da agregabilidade plaquetária é realizada através de um agregômetro, que consiste de um medidor de densidade óptica, acoplado a uma impressora que registra as mudanças ocorridas no material biológico, ao qual é adicionado um indutor de agregação¹.

c) Ativação plaquetária - A ativação das plaquetas ocorre após a aderência das plaquetas circulantes nas regiões dos vasos lesados onde ficam expostos o colágeno da membrana basal e as miofibrilas.

A ativação pode desenvolver-se através de três vias independentes, ainda que relacionadas entre si: a via do ácido araquidônico, a via do cálcio-calmodulina e a via do fator de ativação plaquetária (PAF)⁴.

Sua ativação se dá transformando-as em pequenas esferas com múltiplos pseudopodos. As plaquetas se depositam em forma de uma única camada e também aderem umas as outras formando agregados reversíveis.

A ativação plaquetária segue três vias possíveis:

- ativação do metabolismo do ácido araquidônico
- aumento dos íons de cálcio citoplasmático (via cálcio-calmodulina)
- liberação do fator de ativação plaquetária (PAF)

- Via metabolismo do ácido araquidônico

A partir do ácido araquidônico são produzidas as tromboxanas, através da transformação dos endoperóxidos (PGG₂ e PGH₂) pela ação do sistema enzimático tromboxane-sintetase existente nas plaquetas²³.

As tromboxanas são substâncias que produzem vasoconstricção no local da lesão vascular, agregação plaquetária e ativa a fosfolipase A, contribuindo para a desgranulação plaquetária. Exerce seus efeitos aumentando o cálcio iônico intracelular e pela união a receptores específicos dos granulos e provocando a inibição do AMPc.

Apresenta uma meia-vida muito curta, reduzindo-se a tromboxane B₂ e malondialdeído, compostos inativos.

- Via cálcio-calmodulina

Esta via de ativação plaquetária é mediada pelo colágeno e pela trombina, produzindo uma ativação direta pelo aumento brusco de cálcio iônico livre no citosol. O cálcio provém do meio externo da plaqueta e do sistema tubular denso. Forma um complexo com a

calmodulina, que atua como coenzima em diversas reações plaquetárias, iniciando, assim, a desgranulação e a contração actomiosina plaquetária por uma via independente do ácido araquidônico²³.

- Fator de ativação das plaquetas

O fator de ativação plaquetária (PAF) é um fosfolípido derivado da fosfatidilcolina da membrana plaquetária, que parece estar implicado na fisiopatologia de diferentes processos patológicos, como a asma, o choque anafilático, a psoríase, que é capaz de ativar as plaquetas por uma via independente, a do ácido araquidônico e/ou liberação de cálcio intracelular. Além disso, apresenta importante efeito sobre o tônus e a permeabilidade vascular^{13,21}.

Inibidores fisiológicos da coagulação - O sangue se mantém líquido graças a perfeita relação entre a trombogênese-fibrinólise e, sobretudo, a presença de substâncias cujo papel é inibir fisiologicamente a coagulação espontânea. Nesse mecanismo, são substâncias chaves no processo, a proteína C e a trombomodulina.

Proteína C - A proteína C é um inibidor fisiológico da coagulação, parecendo exercer também atividade fibrinolítica. Sua ativação é consideravelmente acelerada na superfície do endotélio por um cofator, a *trombomodulina*, sintetizada pelas células endoteliais, a qual constitui um dos sítios receptores da trombina na superfície do endotélio.

O complexo trombina-trombomodulina ativa a proteína C, enquanto a trombina é inativada por internalização do complexo e subsequente desagregação.

A proteína C ativada inibe os fatores Va e VIIIa.

As tromboxanas por suas propriedades acima descritas, são consideradas as "vilãs" na patogênese da aterosclerose e acidentes vasculares. O tratamento proposto é diminuir a produção através da aspirina que age inibindo a ciclooxigenase, ou então através de inibidores específicos da tromboxane-sintetase.

A esperança atual é um bloqueador específico do receptor da tromboxane ainda em desenvolvimento⁵.

ENDOTÉLIO - FUNÇÃO DE HOMEOSTASIA

1. Produção de fatores anticoagulantes e fibrinolíticos
 - a) ativador do plasminogênio tissular - tPA
 - b) pro coagulante
2. Receptor-modulador de substâncias vasoativas e envolvidas na agregação plaquetária e coagulação:
 - a) acetilcolina,
 - b) serotonina,
 - c) trombina,
 - d) nucleotídeos de adenosina,
 - e) ácido araquidônico,
 - f) bradicinina,
 - g) vasopressina

3. Metabolismo e inativação de catecolaminas, serotoninas e outros produtos plaquetários

FIBRINÓLISE

Plasminogênio - O plasminogênio é o precursor da plasmina (enzima responsável pela "digestão" da rolha de fibrina no sistema de coagulação).

As cadeias polipeptídicas que compõem o plasminogênio se distribuem em cinco estruturas curvadas internamente, cada uma ligada por três pontes dissulfeto.

Fator ativador do plasminogênio tissular - O fator ativador do plasminogênio tissular (t-PA) é o principal agente da fibrinólise fisiológica, sendo secretado pelas células endoteliais. Sua atividade fibrinolítica foi identificada na década de 40, mas não ocorreram grandes evoluções no entendimento do seu mecanismo de ação e de suas aplicações terapêuticas até 1980, quando conseguiu-se produzir 1 mg de t-PA de 5 Kg de tecido uterino humano e posteriormente, foram purificadas grandes quantidades de t-PA da linhagem de células de melanoma, e daí, o rt-PA (Recombinant tissue plasminogen activator). Posteriormente, provou-se que culturas de células ovarianas de hamster chinês é a melhor maneira biológica de expressão genética do t-PA.

O emprego de trombolíticos, visando reperfusão miocárdica precoce, tem sido utilizado, nos últimos anos, inicialmente por via intracoronária e, posteriormente, por via endovenosa, com resultados animadores. O t-PA obtido através de engenharia genética, por ter ação seletiva no trombo e consequentemente menores efeitos sistêmicos tem sido possível compreender sua ação e empregá-lo eficazmente no tratamento dos infartos do miocárdio recente (< 6 horas do início dos sintomas). Dessa forma, entendemos que através da produção de t-PA, o endotélio exerce sua atividade fibrinolítica, que é limitada a fibrina do trombo, pois não ativa o plasminogênio em fase líquida no sangue circulante^{19,27}.

FUNÇÕES ENDOTELIAIS LIGADAS A TROMBOGÊNESE

FUNÇÃO ANTI-TROMBOGÊNICA

Inibição da formação do trombo

- Repulsão eletrostática
- Heparansulfato
- Trombomodulina
- Ligação de trombina
- Inativação de ADP (ADPases)
- Prostaciclina (Pg12)
- Fator relaxante derivado do endotélio (EDRF)

Dissolução do trombo

- Ativador do plasminogênio tissular (t-PA)

FUNÇÃO TROMBOGÊNICA

Interação com as plaquetas

- Trombospondina
- Fibronectina
- Colágeno tipo IV
- Fator vW
- Fator ativador de plaquetas (PAF)
- ATP/ADP
- Ligação de fibrinogênio

Coagulação

- Fator V
- Fatores IX e X (ligação)

Inibição da Fibrinólise

- fator inibidor do ativador do plasminogênio (PAI)

2. FUNÇÃO VASORREGULADORA

O endotélio vascular tem importante função vasorreguladora, sobretudo, com fator de relaxamento, atuando de forma importante nas doenças isquêmicas do coração. Segundo alguns autores, estamos em constante vasoespasm, e o vasorelaxamento é fundamental para permitir o perfeito funcionamento dos sistemas^{7,12,19}. O quadro abaixo relaciona as várias substâncias produzidas pelo endotélio com função vasorreguladora.

ENDOTÉLIO - FUNÇÃO VASORREGULADORA

- Síntese de substâncias relaxantes das células musculares lisas (vasodilatadores):
 - fator de relaxamento dependente do endotélio - EDRF,
 - fator hiperpolarizante derivado do endotélio - EDHF,
 - prostaciclina.
- Síntese de substâncias vasoconstritoras, em resposta a estímulos apropriados:
 - endotelinas,

- Fator relaxamento dependente do endotélio: EDRF/ NO

O fator de relaxamento dependente do endotélio (EDRF) é o principal mediador da vasodilatação em presença de endotélio normal. Em 1987, o EDRF foi identificado como sendo o óxido nítrico (NO) ou composto que o contenha, metabólico responsável pela ação vasodilatadora dos nitratos orgânicos e nitroprussiato de sódio⁸.

Síntese - O EDRF é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina, que se transforma em citrulina e fornece a substância relaxante. Mais recentemente aventou-se a hipótese de que o EDRF liberado pelas células endoteliais não fosse o óxido nítrico livre, porém um nitrosotiol mais estável, a S-nitrosocisteína, que se dissociaria na membrana das células musculares lisas vasculares, com formação de óxido nítrico.

Várias evidências atestam a afirmação que o EDRF é um óxido nítrico:

1. Como o EDRF, os nitratos vasodilatadores aumentam a produção de GMPC na musculatura lisa vascular. Estas drogas são metabolizadas a óxido nítrico, o qual estimula a guanilato ciclase.

2. O NO produz uma ação relaxante dose dependente, na ausência do endotélio.

3. O relaxamento induzido pelo EDRF e pelo NO diminui na mesma proporção, com meia vida aproximada de 4 segundos.

4. Os efeitos de ambos, EDRF e NO, são inibidos pela hemoglobina (que se fixa ao NO) e são potencializados pelo corredor de radicais livres, o superóxido dismutase.

5. A bradicinina estimula a liberação do NO pelas células endoteliais em quantidades suficientes para explicar os efeitos observados do EDRF.

Ações do EDRF - As ações do EDRF assemelham-se as da prostaciclina. Ambos são potentes vasodilatadores e inibidores da ativação plaquetária e seus efeitos são sinérgicos. Entretanto, a meia-vida do EDRF é muito curta, da ordem de segundos, enquanto a da prostaciclina é da ordem de minutos.

Em artérias normais, o EDRF é liberado basalmente, através de uma grande variedade de estímulos fisiológicos (exercício, aumento de fluxo sanguíneo, aumento da tensão nas paredes) e de substâncias vasoativas, como a acetilcolina, histamina, bradicinina, substância P, serotonina, vasopressina, noradrenalina, ADP, ATP, trombina e fator de ativação plaquetária (FAP).

O EDRF é um potente inibidor da adesão e agregação plaquetária.

Bloqueadores da ação e da síntese do EDRF - Os bloqueadores da ação e da síntese do EDRF são elementos importantes para os estudos farmacológicos da função endotelial. Os bloqueadores conhecidos são os seguintes:

- bloqueio a nível do GMPC: azul de metileno;
- sequestrador de EDRF: hemoglobina;
- bloqueadores da enzima óxido nítrico sintetase:
 - formas nítricas da L-arginina - Ng nitro L-arginina,
 - formas metilada da L-arginina - Ng monometil L-arginina,

Achados nas patologias - O EDRF encontra-se diminuído na aterosclerose, hipertensão arterial, diabetes, cardiomiopatias dilatadas e em indivíduos com fatores de risco coronário, mas ainda com "coronárias normais".

Onde há lesão endotelial, o EDRF não é liberado, e fatores que normalmente o liberariam podem, ao contrário, apresentar efeitos vasoconstritores.

- Fator hiperpolarizante do endotélio (EDHF)

O fato da acetilcolina ser capaz de produzir hiperpolarização das células da musculatura lisa vascular, na presença de tecido endotelial, fato este que não ocorre na presença de prostaciclina ou óxido nítrico,

fala a favor da existência de um fator hiperpolarizante derivado do endotélio.

O EDHF tem sido encontrado em artérias sistêmicas ou pulmonares, tendo atividade relaxante, nas mesmas. O fenômeno deve-se a ativação da bomba de Na⁺/K⁺ ou de canais de K⁺ATP-sensíveis na membrana das células musculares lisas, o que tem levado a considerar o EDHF um ativador endógeno dos canais de K⁺.

- Prostaglandina

As prostaglandinas foram inicialmente identificadas no líquido seminal humano e na glândula prostática de carneiros, por GOLDBLATT e VON EULER, em 1934.

Posteriormente observou-se que as prostaciclina são compostos biologicamente ativos, produzidos em quase todos os tecidos do organismo, nos quais exercem seus efeitos. São chamados autacóides ou hormônios locais, não armazenados em células, liberados imediatamente após sua biossíntese, para agir no microambiente para regular várias funções celulares.

As prostaglandinas foram classificadas, de acordo com sua estrutura molecular, pelas letras A até I e por séries 1 a 3, que indicam o número de duplas ligações carbono-carbono na molécula.

As prostaglandinas da série 2, mais importantes para as funções humanas, são derivadas do ácido 5,8,11,14-eicosatetraenóico ou ácido araquidônico (C20:4n-6), obtido diretamente da alimentação ou indiretamente do metabolismo do ácido linoléico da dieta (C18:2n-6).

A prostaglandina I2, também chamada *prostaciclina*, é o mais potente inibidor da agregação plaquetária e com grande atividade vasodilatadora.

As prostaglandinas são rapidamente destruídas nos pulmões.

A *prostaciclina* ou prostaglandina I2 é sintetizada pelas células endoteliais a partir do ácido araquidônico. Uma vez liberada, esta substância produz vasodilatação local, constituindo o inibidor natural mais potente da adesão e agregação plaquetária.

Nos pontos de lesão vascular, a prostaciclina limita, localmente, uma excessiva ativação plaquetária. Fixa-se a receptores específicos da membrana, estimulando o sistema adenilato-ciclase e produzindo um aumento do AMPc, que inibe o metabolismo do ácido araquidônico e fluxo interno de cálcio. A prostaciclina é considerada a proteção natural contra os fenômenos trombóticos. O equilíbrio tromboxana A2 e prostaciclina determinará a tendência trombótica de um indivíduo.

As lipoproteínas de alta densidade (HDL) estimulam a síntese de prostaciclina, enquanto as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) a reduzem.

A prostaciclina-sintetase é inibida pelos peróxidos lipídicos ou lipoperóxidos.

FATOR VASOCONSTRITOR DO ENDOTÉLIO

Apesar de pouco conhecidos, e muitas vezes, não considerados tão importantes quanto os fatores relaxantes, o endotélio produz pelo menos 4 "grupos" de fatores constritores (endothelium-derived contracting factors - EDCF) que podem ser classificados em^{29,31,32}:

- a) EDCF 1s - dependentes da via da ciclo-oxigenase,
- b) EDCF 2s - família das endotelinas,
- c) EDCF 3s - vasoconstritores liberados durante hipóxia,
- d) EDCF 4s - radicais livres de Oxigênio independente da via ciclo-oxigenase.

- Endotelina

Endotelina é um peptídeo produzido pelo endotélio quando este fica sob condições de hipóxia aguda, baixa temperatura ou pressurização. A endotelina é um importante fator na autoregulação do tono vascular induzindo a vasoconstrição quando necessário.

A ação da endotelina no músculo liso vascular levaria ao aumento da corrente de cálcio pelos canais voltagem dependentes, ativação direta da fosfolipase C deflagrando a cascata dos mensageiros diacil glicerol-proteína C quinase e inositol-3-fosfato e, aumento da atividade simpática por sensibilização às catecolaminas.

FUNÇÕES ENDOTELIAIS LIGADAS A VASORREGULAÇÃO

PRODUZIDAS PELO ENDOTÉLIO

ADP
ATP
Acetilcolina
Substância P
Fator ativador de plaquetas (PAF)
Prostaciclina
Óxido nítrico
Fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF)
Fator de contração derivado do endotélio (EDCF)
Guanosina monofosfato cíclico (GMPc)
Endotelina

INATIVADAS PELO ENDOTÉLIO

ADP (via ADP ase)
Adenosina (MAO/Deaminase)
Angiotensina (via ECA)
Serotonina (via MAO)
Brdicicína (via ECA)
Castecolaminas
Acetilcolina

3. FUNÇÃO DE REPARO CELULAR E TISSULAR

O endotélio exerce importante papel na reparação das lesões tissulares, sendo que este mecanismo apresenta um auto controle extremamente eficaz, porém quando isto não ocorre, surgem as hipertrofias e hiperplasias patológicas irreversíveis como nos casos das hipertensões arteriais pulmonares e sistêmicas graves^{14,16}.

O quadro abaixo relaciona os componentes da função de reparo, sobretudo os fatores mitogênicos.

ENDOTÉLIO - FUNÇÃO DE REPARO

1. Síntese de componentes do tecido conjuntivo
 - a) Colágeno
 - b) Elastina
 - c) Proteoglicans (heparina e heparan sulfato)
 - d) Glicoproteínas (lamininas, fibronectina, trombospondina, fator VIII - complexo Von Willebrand)
2. Secreção de fatores mitogênicos

- Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)

O papel do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) na formação de tecido conjuntivo, fibrose e reparação de tecidos já vem sendo estudado há vários anos, desde sua identificação e isolamento. Até onde se sabe, parece ser o principal fator mitogênico para os fibroblastos, células musculares lisas e linhagem de fibroblastos.

Plaquetas, macrófagos, células endoteliais e musculares lisas podem ser consideradas como fontes de PDGFs para a parede vascular^{3,29}.

Os PDGFs constituem uma família de proteínas relacionadas, formadas por cadeias ligadas por pontes dissulfídicas originando dímeros de aproximadamente 30 kDa. As cadeias A e B combinam-se para constituir as isoformas AA, BB e AB. As cadeias são codificadas por dois genes distintos porém estruturalmente relacionados, localizados nos cromossomos 7 e 22. O gene que codifica a cadeia B constitui a contra-parte celular normal do oncogene v-sis do vírus de Sarcoma de Simios¹⁴.

No homem, três espécies de RNA mensageiro de 1,9; 2,3 e 2,9 kilobases relacionam-se com a cadeia A e uma espécie de 3,8 kilobases, com a cadeia B.

Sabe-se que as células musculares lisas, fenotipicamente alteradas pelo contato com a fibronectina, necessitam exposição ao PDGF para iniciar a síntese de DNA e replicação. O PDGF induz respectivamente, a expressão rápida e lenta dos proto-oncogêneses c-fos e c-muc, indispensáveis para o início do ciclo celular. Por outro lado, o PDGF é considerado um fator de "competência", requer a co-participação de fatores ditos de "progressão" como o IGP-i, para a passagem de G1 para S.

O dipiridamol parece ser útil na prevenção da agregação e das reações de liberação de substâncias plaquetárias no tratamento genérico das patologias vasculares onde estes elementos desempenham um papel conhecido.

Em estudo por técnica de análise "western blot" foi possível demonstrar que a maioria da atividade mitogênica presente no plasma dos indivíduos testados era dependente de PDGF e que esta poderia ser deprimida pelo menos 78% de sua atividade pela utilização de 300 mg/dia de dipiridamol.

- Fator de crescimento insulina-simile (IGF)

Os fatores de crescimento insulina-simile (IGF) são peptídeos mitogênicos estruturalmente homólogos a pro-insulina, descritos no homem sob duas formas IGF-I e IGF-II, de acordo com a análise de sequência de aminoácidos e caracterização de DNAs complementares. Embora o fígado tenha sido apontado como o principal local de síntese, evidências recentes sugerem que os IGFs estão distribuídos por um grande número de tecidos em mamíferos.

Os IGFs são constituídos por cadeias lineares semelhantes, possuindo o IGF-I e o IGF-II, respectivamente, 70 e 67 aminoácidos. Existem duas subespécies de RNA mensageiro para o IGF-I, designadas por IA e IB. Estas parecem constituir variantes de uma mesmo gene IGF-I, por "splicing" na região 3', conservando quatro domínios na região traduzida⁷.

A ação do IGF-I foi inicialmente concebida como endócrina e dependente do hormônio de crescimento. Hoje, admite-se entretanto, a produção local de IGF-I em diversos órgãos e tecidos, tendo nessas circunstâncias, atuação do tipo autocrina e paracrina, menos dependente do GH. Estudos recentes indicam que a proporção entre o IGF-I produzindo localmente e aquele derivado do sangue circulante varia consideravelmente de tecido para tecido. Isto comprova a heterogeneidade do seu efeito endócrino em diferentes órgãos. Há evidências indiscutíveis de produção local e ação autócrina do IGF-I em parede arterial.

Além da característica mitogênica que requer a presença de fatores de competência, IGF-I é capaz de induzir a síntese de tropolastina em tecido pulmonar, em células musculares lisas arteriais.

Por todas estas ações seria interessante especular a respeito da expressão dos IGFs e de seus receptores, assim como de sua ação elastogênica, em condições de desdiferenciação celular patológica como ocorre na doença vaso-oclusiva pulmonar.

- Fator de crescimento transformador tipo beta (TGF)

O fator de crescimento transformador (TGF) do tipo beta-1 é um homodímero com peso molecular 25 kDa (duas cadeias interligadas por ponte dissulfídicas), pertencente a uma grande família de proteínas homólogas. Esta família inclui, além dos TGF-beta de 1 a 5, uma série de outros peptídeos com cerca de 30% de homologia.

A sequência do DNA complementar é conhecida, sendo o RNA mensageiro expresso em diversos tipos celulares normais e malignos. A fim de que possa exercer sua atividade através de receptores específicos, o TGF-beta é liberado de complexos inativos por modificações do pH, ou atividade proteinolítica a partir da ativação do plasminogênio¹⁴.

O TGF-beta desempenha papel importante na

biologia e biopatologia vascular. Sabe-se que este fator apresenta intensa atividade angiogênica.

O TGF-beta induz a expressão de diversos componentes da matriz como pro-colágenos de tipos I, II, III e V, elastina, fibronectina além de vários receptores para estas substâncias.

Os efeitos do TGF-beta podem ser amplificados por outros fatores como o Fator de Crescimento Derivado de Plaqueta (PDGF-AA), uma vez que ambos tem a capacidade de aumentar mutuamente a expressão de RNA mensageiro.

- Participação em patologias do sistema cardiovascular

Com as múltiplas funções exercidas pelas células endoteliais é compreensível a extensa participação nas patologias do sistema cardiovascular como na hipertensão arterial pulmonar, provocando um remodelamento dos vasos pulmonares, na hipertensão arterial sistêmica, na aterogênese, na doença hipertensiva específica da gravidez, nas dislipemias, nas coronariopatias, nas doenças imunológicas, principalmente dos vasos (vale lembrar o fenômeno de Raynaud)^{17,18}.

Todas estas doenças vasculares com comprometimento local, como as placas ateromatosas, a tromboembolia, como as de comprometimento sistêmicos estão sendo revistas a luz deste novo conceito e participação dos elementos endoteliais, e muitas novidades deverão surgir tanto no campo da compreensão fisiopatológico, mas principalmente terapêutico.

SUMMARY

Vascular endothelium. Part I: function and property

The vascular endothelium is a layer of thin cells that covers the luminal surface of all the blood vessels. At present we have observed that its function is not only of a simple passive diffusion barrier between the elements of the circulating blood and the interstitial tissue. The intact endothelium provides a non-thrombogenic interface between the vessel and the blood elements, favors vasodilatation in different stream conditions and parietal stress, besides promoting repairs in injured areas. Its integrity is essential to the regulation of blood stream and protection against thrombolysis. The endothelium can be considered the largest paracrine organ of the whole body, which respond to many stimulus, locally producing and secreting a wide number of metabolically active compounds, which act in Neighboring cells. The objective of this revision is to expose modern concepts of this important organic system.

Keywords: endothelium vascular-tendency, vasomotor system, homeostasis, vasoconstrictor agents, vasodilator agents.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, P.J., PIRES, J.P.G., MARQUEZINI, A.J. et al. Platelets, vessels and coagulation: basic mechanisms and drug actions. *Journal of Drug and Development*, v.2, p.227-240, 1990.
2. BASSEGNE, F., HUCKSTOFF, C.H. Endothelium-mediated control of coronary circulation. *Acta Cardiologica*, Bruxelles, v.46, p.419-24, 1991.
3. BOES, M., DAKE, B.L., BAR, R.S. Interactions of cultures endothelial cells with TGF-beta, bTGF, PDGF and IGF-I. *Life Sciences*, Oxford, v.48, p.811-821, 1991.
4. BRAUNGARTNER, H.R., MUGGLI, R., TSCHOPP, T.B., TURRITTO, V.T. Platelet adhesion, release and aggregation in flowing blood: effects of surface properties and platelet function. *Thrombosis and Haemostasis*, Stuttgart, v.35, p.124-138, 1976.
5. BROWN, M.S., GOLDSTEIN, J.L. Areceptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, Washington, DC, v.232, p.34-47, 1986.
6. CANNON, P.J. Eicosanoids and the blood vessels wall. *Circulation*, Dallas, v.70, p.523, 1984.
7. CHEN, G., SUZUKI, H. Some electrical properties of the endothelium-dependent hyperpolarization in arterial smooth muscle cells of the rat. *Journal of Physiology*, London, v.421, p.521-534, 1989.
8. COCKS, T., ANGUS, J.A. Bioassay of the release of endothelium-derived relaxing factor (EDRF) from isolated endothelial cells in vitro. In: BEVAN, J.A., GODFRAND, Y., MAXWELL, R.A., STOCLET, J.S., WORCEL, M. (eds). *Vascular neuroeffects mechanisms*. Amsterdam : Elsevier, 1985. p.131-136.
9. DUSTING, G.J., MONCADA, S, VANE, J.R. Prostaglandins, their intermediates and precursors: cardiovascular actions and regulatory roles in normal and abdominal circulatory systems. *Progress in Cardiovascular Diseases*, New York, NY, v.21, p.405, 1980.
10. DYNERNMANM, J.L., MEHTA, J.L. Endothelium, platelet and leucocyt interactions in ischemic heart disease: insights into potential mechanisms and their clinical relevance. *Journal of the American College of Cardiology*, New York, NY, v.16, p.207-222, 1990.
11. FURCHGOTT, R.F., ZAWADZKI, J.V. The obligatory role endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, London, v.288, p.373-376, 1980.
12. GRIFFITH, T.M., EDWARDS, D.H., LEWIS, M.J. et al. Evidence that cyclic guanosine monophosphate (cGMP) mediates endothelium relaxation. *European Journal of Pharmacology*, Amsterdam, v.112, p.195-202, 1985.
13. HARKER, L.A., FUSTER, R.D., DETWILER, T.C. Pharmacology of platelet inhibitors. *Journal of American College of Cardiology*, New York, NY, v.8, p.21B-32B, 1986.
14. KOMURO, I., KURIKAWA, H., SUGIYAMA, T., TAKAFU, F., YASAKI, Y. Endothelin stimulates c-fos and c-myc expression and proliferation of vascular smooth muscle cells. *FEBs Letter*, Amsterdam, v.238, p.249-252, 1988.
15. KROLL, M.H., SCHAFER, A.L. Biochemical mechanisms of platelet activation. *Blood*, Duluth, v.74, p.1181-1195, 1989.
16. LAIHO, M. KESKI-OJA, J. Growth factors in the regulation of pericellular proteolysis: a review. *Cancer Research*, Baltimore, v.49, p.2433-2553, 1989.
17. LUSCHER, T.F., BOCK, H.A., YANG, Z. et al. Endothelium-derived relaxing and contracting factors: perspectives in nephrology. *Kidney International*, New York, NY, v.39, p.575-590, 1991.
18. _____, DIEDERICH, D. et al. Endothelium-dependent responses in carotid arteries of normotensive and hypertension. *Hypertension*, Dallas, v.11, p.573-578, 1988.
19. MEHTA, J. Plaquetas and prostaglandins in coronary heart disease: rationale for use of platelet-suppressive drugs. *JAMA*, Chicago, v.249, p.2818, 1983.
20. MEHTA, P., MEHTA, J., LAWSON, D., KROP, L., LETTS, L.G. Leukotrienes potentiate the effects of epinephrine and trombin on human platelet aggregation. *Thrombosis Research*, Elmsford, v.41, p.731, 1986.
21. MONCADA, S., VANE, J.R. Physiology in medicine arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *New England Journal of Medicine*, Boston, v.298, p.1122, 1978.
22. MULLANE, K.M., SALMON, J.A., KRAEMER, R. Leukocyte-derived metabolites of arachidonic acid in ischemic-induced myocardial injury. *Pediatric Progress*, v.46, p.2422, 1987.
23. NEEDLEMAN, P., TURK, J., JAKSCHIK, B.A. MORRISON, A.R., LEFKOWITH, J.B. Arachidonic acid metabolism. *Annual Review of Biochemistry*, Palo Alto, v.69, p.102, 1986.
24. PALMER, R.M., ASHTON, D.S., MONCADA, S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, London, v.333, p.664-666, 1988.
25. PHOL, V., BUSSE, R. Endothelium-dependent modulation of vascular tone and platelet function. *European Heart Journal*, London, v.11, p.35-42, supplement B, 1990.
26. RUBANYI, G.M., LOREMZ, R.R., VANHOUTTE, P.M. Bioassay of endothelium-derived relaxing factor(s): inactivation by catecholamines. *American Journal of Physiology*, Bethesda, v.249, p.H95-H101, 1985.
27. SAKSELLA, O., RIFKIN, D.B. Release of basic fibroblast growth factor-heparan sulfate complexes from endothelial cells by plasminogen activator-mediated proteolytic activity. *Journal of Cell Biology*, New York, NY, v.110, p.767-775, 1990.
28. VALLANCE, P., COLLIER, J., MONCADA, S. Effects of endothelium derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet*, London, v.2, p.997-1000, 1989.

29. VANE, J.R., ANGGARD, E.E., BOTTING, R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium. *New England Journal of Medicine*, Boston, v.323, p.27-35, 1990.
30. VERMYLEN, J., VERSTRAETE, M., FUSTER, V. Role of platelet activation and fibrin formation in thrombogenesis. *Journal of the American College of Cardiology*, New York, NY, v.8, p.2B-9B, 1986.
31. VRINTS, G., GERMAN, A.G. Role of endothelium in the regulation of coronary artery tone. *Acta Cardiologica*, Bruxelles, v.46, p.399-418, 1991.
32. YANAGISAWA, M., KURIHARA, H., KIMURA, S. et al. A novel potent vasoconstrictor peptide by vascular endothelial cells. *Nature*, London, v.332, p.411-415, 1988.