

O endotélio vascular e seu papel-chave na fisiopatologia da pré-eclâmpsia

The vascular endothelium and its key role in preeclampsia physiopathology

Augusto Henriques Fulgêncio Brandão¹
Marcelo Araújo Cabral²
Antônio Carlos Vieira Cabral³

Palavras-chave

Endotélio vascular
Pré-eclâmpsia
Óxido nítrico

Keywords

Endothelium vascular
Pre-eclampsia
Nitric oxide

Resumo

À Pré-eclâmpsia (PE) atribui-se o maior número de óbitos maternos e perinatais no mundo. Apesar de ter sua etiologia ainda desconhecida, muito se sabe sobre sua fisiopatologia e o papel fundamental da lesão endotelial para a instalação da doença. O endotélio é uma estrutura parácrina com função de regular o tônus arterial através da produção e liberação de Óxido Nítrico (NO). Essa função é primordial para a boa evolução da gestação e da adequada perfusão placentária e nutrição fetal. Acredita-se que uma invasão trofoblástica inadequada gera uma resposta isquêmica placentária e, através da desregulação dos fatores de controle da angiogênese e do Sistema Renina-Angiotensina (SRA), ocorra uma progressiva lesão endotelial sistêmica e o fenômeno, antes localizado na placenta, propague-se por todo o organismo materno. O presente estudo teve como objetivo apresentar os resultados provenientes de uma revisão na literatura médica (Medline/Pubmed), no que diz respeito ao papel do endotélio na fisiopatologia da PE. Além da conclusão, foram apresentadas recomendações para diretrizes de pesquisas futuras e uma análise crítica dos métodos disponíveis e de sua aplicabilidade na avaliação da função endotelial em gestantes durante o pré-natal.

Abstract

Pre-eclampsia (PE) is the biggest responsible for maternal and perinatal deaths in the world. Despite its etiology is unknown, yet much is known about its pathophysiology and the fundamental role of endothelial injury for the installation of the disease. The endothelium is a paracrine structure that regulates arterial tone through the production and release of Nitric Oxide (NO). This function is vital to the proper development of gestation placental perfusion and adequate fetal nutrition. It is believed that an inadequate trophoblastic invasion manages a placental ischemic and a response via angiogenic controlling factors and Renin-Angiotensin System (RAS), a progressive systemic and endothelial injury turns the phenomenon, before located in placenta, propagate throughout the maternal body. This study aimed to present the findings from a review of medical literature (Medline/Pubmed) regarding the role of endothelium in the pathophysiology of PE. Apart from conclusion, it presents recommendations for future research guidelines and a critical analysis of available methods and their applicability in the assessment of endothelial function in pregnant women during prenatal care.

¹ Doutorando em Perinatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

² Acadêmico de Biomedicina pela Fundação Mineira de Educação e Cultura (FUMEC) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³ Professor Titular de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Augusto Henriques Fulgêncio Brandão – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Maternidade Otto Cirne-HC – Avenida Professor Alfredo Balena, 110 – 4º andar – Santa Efigênia – CEP 31130-100 – Belo Horizonte – (MG), Brasil – E-mail: augustohbrandao@hotmail.com

Introdução

O endotélio vascular é uma enorme estrutura parácrina responsável por grande parte do controle do tônus vascular na árvore arterial do organismo humano¹(B). Através de uma série de receptores de membrana, as células endoteliais regulam a produção de NO, potente vasodilatador que age relaxando a musculatura lisa da túnica média vascular através do Guanosina Monofosfato Cíclico (GMP)²(A).

Na gestante, uma série de adaptações fisiológicas promove o relaxamento vascular, sendo seu organismo programado para ser vasodilatado e hiperperfundido. Dessa adaptação depende o sucesso gestacional. Grande parte das modificações no organismo materno depende de uma função endotelial satisfatória, com boa produção e armazenamento de NO³(A), o que depende da correta regulação de várias substâncias endógenas, com papel de destaque para o SRA.

O endotélio lesado, por qualquer razão, perde a capacidade de produzir NO e a consequente regulação do tônus arterial. Esse mecanismo fisiológico é descrito como um dos eventos mais precoces na formação das placas ateroscleróticas, da lesão hipertensiva renal e da pré-eclâmpsia^{4,5}(A).

A lesão endotelial torna-se; portanto, um importante alvo de estudos por diversas especialidades médicas e biológicas, justificando grandes investimentos e uma procura por métodos de avaliação da função do endotélio e de fármacos que possam impedir ou reverter a lesão estabelecida.

A PE permanece como uma síndrome de etiologia desconhecida, responsável pela maior morbimortalidade materno e fetal no mundo. Em decorrência dessa doença, se reconhece a maior parte das mortes maternas e grande número dos óbitos perinatais⁶(A). Estudos demonstram que a lesão do endotélio é um evento fisiopatológico marcante, que segue a invasão trofoblástica deficiente e, de forma generalizada, acometa todo o organismo materno, particularmente os rins, o fígado (HELLP síndrome) e o sistema nervoso central (eclâmpsia)⁷(B).

Objetivos

O presente estudo teve como objetivo avaliar a literatura médica existente que aborda a disfunção endotelial no contexto da fisiopatologia da PE. Foram ainda avaliados métodos de estimativa da função endotelial e possíveis fármacos protetores ou “recuperadores” do endotélio.

Metodologia e seleção de estudos

No período de novembro e dezembro de 2010, foi realizada uma pesquisa na literatura utilizando a base de dados do Medline/

Pubmed. Utilizou-se como termos de busca “pré-eclâmpsia” e “endotélio”, foram selecionados somente artigos publicados nos últimos 5 anos, em inglês e em português. No total, foram encontrados 210 artigos, sendo 16 selecionados por melhor se relacionarem ao assunto de interesse, sendo dada preferência a estudos randomizados prospectivos (força de evidência A). Todos os artigos foram analisados em sua versão final e completa. Outros 9 trabalhos foram acrescentados a essa revisão devido à sua importância clássica ou por possuírem relevância teórica importante ao tema, particularmente os que abordam o uso de fármacos objetivando a diminuição na incidência de PE.

O endotélio vascular e a produção de óxido nítrico

Além de recobrir internamente os vasos sanguíneos, o endotélio é responsável por funções primordiais à homeostase, dentre elas a regulação do processo coagulativo e do tônus vascular. Já foram descritos diversos receptores de membrana que participam desses fenômenos, sendo particularmente interessantes os receptores de estrogênios⁸(C). Foi também demonstrado que a variação nos níveis de estrogênio, característica do ciclo menstrual, altera significativamente a função endotelial, assim como a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) pode melhorar a resposta do endotélio NO-mediada⁹(A).

O NO é produzido pela enzima NO-sintetase, localizada nas células endoteliais, usando como precursora a L-arginina. A NO-sintetase tem sua função controlada por mediadores circulantes no plasma ou por estímulos locais hipoxemiantes. Qualquer fenômeno que gere uma hipoperfusão tecidual estimula a produção e a liberação de NO pelo endotélio saudável, diminuindo o tônus vascular, com aumento da perfusão sanguínea, em tentativa de reverter a isquemia tecidual¹⁰(A).

A meia-vida do NO é extremamente curta, não durando mais que poucos segundos na circulação, o que dificulta sua dosagem direta. A quantificação do NO bioquimicamente se dá pela dosagem de seus metabólitos²(B), mas a função endotelial NO-dependente é melhor e mais facilmente avaliada pela dilatação fluxomediada da artéria braquial¹⁰(A).

Um dos importantes mecanismos reguladores da NO-sintetase endotelial é o SRA. A angiotensina II, agindo nos receptores AT1 é capaz de inibir a produção de NO, causando vasoconstrição. Em contrapartida, a angiotensina de 1-7 age no receptor, mas estimulando a produção de NO, levando à vasodilatação e à proteção endotelial secundária, uma vez que diminui o fluxo turbulento sanguíneo e diminui a lesão física da parede vascular. Estudos mais recentes demonstraram que na

fisiopatologia da PE, têm importante papel os autoanticorpos AT1, que agem como agonistas desse receptor^{11(B)}. O aumento nos níveis circulantes desses autoanticorpos é considerado um dos elementos que prejudicam a segunda onda de invasão trofoblástica, o que ocorre mesmo antes da lesão endotelial sistêmica^{12(B)}.

A lesão endotelial na pré-eclâmpsia

A teoria da placenta secundária deficiente explica de maneira satisfatória a lesão endotelial limitada a essa estrutura. O padrão de lesão e remodelamento vascular nas pacientes que desenvolvem PE e crescimento intrauterino restrito (CIUR) é, inclusive, capaz de explicar, em parte, o maior risco de eventos cardiovasculares em pacientes com história de PE^{13(B)}. O ponto ainda não completamente elucidado é como a lesão endotelial limitada aos vasos placentários assume proporções sistêmicas.

Em pacientes normotensas que não desenvolvem PE, o citotrofoblasto invade as artérias espiraladas, assumindo características de células endoteliais e diminuindo a resistência vascular placentária, fenômeno avaliado pelo Doppler de artérias uterinas. Caso esse processo seja deficiente, uma hipóxia tecidual gera um aumento na produção de substâncias antiangiogênicas, particularmente o soluble Fms-like receptor tirosinase quinase sFlt-1^{14(B)}. O descontrole entre as substâncias angiogênicas e antiangiogênicas é um fator crucial para a propagação da lesão endotelial. Estudos revelam que gestantes que desenvolvem proteinúria, mesmo sem o aumento da pressão arterial, possuem níveis mais elevados de sFlt-1, fato que corrobora a hipótese de que a proteinúria isolada possa ser uma forma de PE leve^{15(B)}.

Além do sFlt-1, exerce ação antiangiogênica o Endoglin solúvel (sENG), mas aparentemente, essa substância não tem sua produção decorrente da hipóxia placentária^{16(C)}. A dosagem e a relação entre os fatores antiangiogênicos (sFlt-1 e sENG) associada à dosagem dos fatores pró-angiogênicos (VEGF e PlGF), são um promissor método de predição da PE. Trabalhos demonstram que os níveis de sENG se alteram já no primeiro trimestre da gestação, sendo a quantificação de seu nível plasmático um precoce preditor das manifestações clínicas da PE^{17(A)}.

O aumento nos níveis circulantes de substâncias antiangiogênicas, associado intimamente a uma desregulação no SRA, comprometem a atividade da NO-sintetase, causando lesão endotelial^{18(B)}. Processo que, nesse momento, torna-se sistêmico e não mais localizado. A Figura 1 ilustra esse processo.

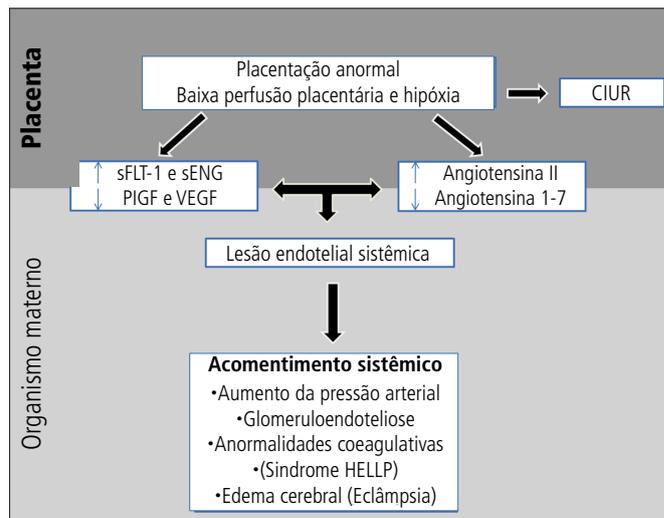


Figura 1 – Esquema representativo do processo de lesão endotelial na pré-eclâmpsia.

Métodos de avaliação da função endotelial

Devido à sua curta meia-vida, a quantificação plasmática de NO por meio bioquímico é de difícil execução. Dá-se preferência à sua dosagem de metabólitos, particularmente, o nitrito e o nitrato.

Descrita pela primeira vez por Anderson e Mark em 1989, a Dilatação Fluxo-mediada (FMD) da artéria braquial é o método mais simples de avaliação da função do endotélio^{19(B)}. Uma isquemia transitória provocada por uma pressão aplicada no membro superior provoca a liberação de NO pelo endotélio vascular, causando vasodilatação compensatória, calculada por avaliação ultrassonográfica. Têm-se, portanto, um interessante método de avaliação da função endotelial, demonstrada através da dilatação arterial endotélio-dependente. Apesar de atrativo pela facilidade e baixo custo, o FMD é um exame cuja técnica de realização deve ser executada cuidadosamente e por um profissional treinado, não existindo ainda consenso sobre vários aspectos da metodologia utilizada.

Esforços têm sido feitos com o objetivo de se padronizar esse método e permitir uma melhor reprodutibilidade dos estudos^{10(B)}.

A proteção e a recuperação do endotélio lesado

A grande importância do reconhecimento da lesão endotelial, como ponto central da fisiopatologia da pré-eclâmpsia, refere-se às novas possibilidades terapêuticas da doença. A proteção endotelial é o alvo terapêutico de várias especialidades médicas.

Vários fármacos são sabidamente protetores do endotélio vascular, atuando no estímulo da produção de NO. O grande desafio é que grande parte dessas drogas tem potencial teratogênico, sendo seu uso restrito na gestação. Incluem-se nessa descrição as estatinas, os bloqueadores do receptor AT1 (BRAs) e os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECAs)⁵(A).

Um desequilíbrio nos níveis de tromboxano e de prostaciclina é considerado um dos fatores para o desenvolvimento de PE. Sabe-se que se tomada em baixas doses, a aspirina é capaz de diminuir a produção plaquetária de tromboxano em relação às prostaciclina. O estudo *Perinatal Antiplatelet Review of International Studies* (PARIS) é uma meta-análise de 32.217 pacientes que demonstraram que o uso de aspirina é capaz de reduzir em 10% a incidência de pré-eclâmpsia²⁰(A). Uma revisão sistemática recente demonstrou uma redução da incidência de PE superior a 50% em mulheres com Doppler anormal de artérias uterinas, que tomaram aspirina antes de 16 semanas de gestação²¹(A). Outros estudos falharam em comprovar a ação benéfica da aspirina na redução da morbimortalidade materno e fetal em gestações de alto-risco, provavelmente devido a critérios diferentes de inclusão das pacientes²²(A). A aspirina parece exercer um pequeno papel na redução da incidência de pré-eclâmpsia, mas esses dados devem ser interpretados com cuidado, uma vez que os critérios de seleção das pacientes que se beneficiariam com o uso de aspirina variam significativamente na literatura.

A Insulina teve seu papel como estimuladora da NO-sintetase, recentemente demonstrado²³(B). Essa função também encontra embasamento em estudos que demonstraram redução na incidência de PE em gestantes diabéticas, se comparadas com aquelas controladas por dietoterapia²⁴(A).

Conclusões e recomendações

A lesão endotelial pode ser considerada o marco fisiopatológico que define o momento em que PE assume proporções sistêmicas. A produção de NO é um importante elemento da fisiologia endotelial e seu comprometimento é definitivo para o surgimento das manifestações clínicas da doença. Proteger o endotélio ou recuperá-lo de uma lesão estabelecida é uma animadora perspectiva em relação ao tratamento da PE. Entretanto, ainda não há embasamento suficiente que sustente o uso rotineiro de medicamentos “protetores de endotélio” com o objetivo de prevenir a PE.

Mesmo a avaliação da função endotelial através do FMD não encontra evidências suficientes que sustentem seu uso. É imperativo aguardar novos estudos que correlacionem os resultados do FMD com o prognóstico materno e fetal, antes de se indicar o exame na rotina de pré-natal, mesmo em gestantes consideradas de alto-risco para desenvolvimento de PE.

Leituras suplementares

- Münzel T. Endothelial dysfunction: pathophysiology, diagnosis and prognosis. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008;133(47):2465-70.
- Kuklinska AM, Mroczko B, Musial WJ, Usovicz-Szarynska M, Sawicki R, Borowska H. et al. Diagnostic biomarkers of essential arterial hypertension: the value of prostacyclin, nitric oxide, oxidized-LDL, and peroxide measurements. *Int Heart J.* 2009;50(3):341-51.
- Gant NF, Whalley PJ, Everett RB, Worley RJ, MacDonald PC. Control of vascular reactivity in pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 1987;9(4):303-7.
- Al-Qaisi M, Kharbada RK, Mittal TK, Donald AE. Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(3):647-52.
- Belinda J, Shuchita S, Tewabe K, Anjali AD. Hypertension in pregnancy: a comprehensive update. *Cardiology in Review* 2010;18:178-189.
- Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;365(9461):785-99.
- Huppertz B. Placental origins of pre-eclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension.* 2008;51(4):970-5.
- Hayashi T, Yamada K, Esaki T, Kuzuya M, Satake S, Ishikawa T. et al. Estrogen increases endothelial nitric oxide by a receptor-mediated system. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;214:847-855.
- Roh KK, Shen NS, Sakuma I, Ahn JY, Jin DK, Kim DS. et al. Effects of conventional or lower doses of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Arterioscler Tromb Vasc Biol.* 2004;24(8):1516-21.
- Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated Dilatation. *Hypertension.* 2010;55(5):1075-85.
- Athar HS, Roxanna AI, Sean CB, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibody is highly prevalent in pre-eclampsia correlation with disease severity. *Hypertension.* 2010;55:386-393.
- Brett CY, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of pre-eclampsia. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2010;5:173-92.
- Anne CS, Ralf D, Robert P. Learning from the placenta acute atherosclerosis and vascular remodeling in pre-eclampsia: novel aspects for atherosclerosis and future cardiovascular health. *Hypertension.* 2010;56:1026-1034.
- Takeshi N, Tomoyuki F, Maki K, et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of pre-eclampsia. *Endocrinology.* 2004;145(11):4838-4845.
- Alexander MH, Cong Q, Kai FY, et al. Circulating angiogenic factors in gestational proteinuria without hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(4):392.
- Carine M, Sophie L, Christel P, et al. Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) but not for soluble endoglin induction in villous trophoblast. *Human Reproduction.* 2008;23(6):1407-1415.
- Foidart JM, Munaut C, Chantraine F, Akolekar R, Nicolaidis KH. Maternal plasma soluble endoglin at 11-13 weeks' gestation in pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(6):680-7.
- Lauren A, David CM, Liomar AAN, et al. Angiotensin II and angiotensin-(1-7) decrease sFlt1 release in normal but not pre-eclamptic chorionic villi: an in vitro study. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2010;8:135.

19. Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation*. 1989;79(1):93-100.
20. Askie L, Duley L, Henderson-Smart D. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791-1798.
21. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguere Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009;31(9):818-826.
22. [No authors listed]. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet*. 1994;343(8898):619-29.
23. Katja HL, Mats R, Per-Henrik G, Risto JK. A relationship between insulin sensitivity and vasodilation in women with a history of preeclamptic pregnancy. *Hypertension*. 2008;52(2):394-401.
24. Nogueira AI. Diabetes e gravidez: avaliação dos fatores de prognóstico perinatal. [dissertação]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 1994.