

01 a 04 de outubro de 2018

Evento: XXVI Seminário de Iniciação Científica

**COMO O HIPOESTROGENISMO E A DISFUNÇÃO ENDOTELIAL
PREDISPÕEM MULHERES PÓS-MENOPÁUSICAS À HIPERTENSÃO¹
HOW HYPERSTROGENISM AND A ENDOTHELIAL DISEASE PREDICT
POST-MENOPAUSE WOMEN TO HYPERTENSION**

**Clarissa Chavez Ortiz Roberto², Aline Schneider³, Daiana Meggiolaro
Gewehr⁴, Lílian Corrêa Costa Beber⁵, Luana Cecconello⁶, Mirna Stela
Ludwig⁷**

¹ Pesquisa desenvolvida na disciplina de Fisiopatologia das Doenças Crônicas não transmissíveis do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Atenção Integral à Saúde da UNIJUI/UNICRUZ.

² Médica, Mestranda do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Atenção Integral à Saúde da UNIJUI/UNICRUZ - draclarissaroberto@gmail.com

³ Farmacêutica, Mestranda do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Atenção Integral à Saúde da UNIJUI

⁴ Farmacêutica, Mestranda do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Atenção Integral à Saúde da UNIJUI/UNICRUZ, Bolsista PROSUP/CAPES/UNICRUZ/UNIJUI.

⁵ Bióloga, Mestranda do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Atenção Integral à Saúde da UNIJUI/UNICRUZ

⁶ Fisioterapeuta, Mestranda do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Atenção Integral à Saúde da UNIJUI/UNICRUZ

⁷ Enfermeira. Doutora e Docente do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral a Saúde (PPGAIS). Departamento de Ciências da Vida (DCVida). Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI). Grupo de Pesquisa em Fisiologia- GPeF.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), atinge cerca de 32% da população adulta e é responsável por 50% das mortes relacionadas a doenças crônicas (Malachias, 2016).

Estudos evidenciam que mulheres na faixa etária de 50-60 anos apresentam níveis pressóricos superiores (Son *et al.*, 2015; Yeasmin *et al.*, 2017) à mulheres jovens (20-30 anos) e 41% das mulheres pós-menopáusicas se tornam hipertensas (Kearney *et al.*, 2005). Os níveis pressóricos estão relacionados à função endotelial, devido a liberação de fatores vasoativos pelo endotélio que controlam o tônus vascular. A vasoconstrição é um dos principais fatores que desencadeiam a HAS (Guyton, 2006).

O endotélio é secretor, receptor e efetor de inúmeros sinais químicos e mecânicos. Agentes vasodilatadores como bradicinina, óxido nítrico (NO), prostaciclina, serotonina e histamina são produzidos pelo endotélio, bem como agentes vasoconstritores como a endotelina, angiotensina (ANG) e espécies reativas de oxigênio (ERO) e de nitrogênio (ERN) (Luz, 2016). A disfunção endotelial começa quando ocorre desequilíbrio entre essas funções vasomotoras (Teixeira, 2014).

A disfunção endotelial que eleva a pressão arterial no climatério, se deve, em parte, à perda progressiva da proteção promovida pelo 17 β -estradiol (E2), cuja produção ovariana torna-se

01 a 04 de outubro de 2018

Evento: XXVI Seminário de Iniciação Científica

reduzida a níveis praticamente nulos a partir dessa fase da vida da mulher. O E2 é um hormônio que apresenta importante papel vasoprotetor e a privação desse hormônio está relacionada a disfunção endotelial (Lima-Mendoza *et al.*, 2014). Possui efeitos regulatórios sobre o sistema reprodutivo e o equilíbrio energético, além de apresentar ação antioxidante e cardioprotetora (Bansal e Chopra, 2014). No entanto, ainda não se sabe exatamente como isso ocorre. Assim, objetivou-se avaliar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na disfunção endotelial, que estão associados à hipertensão arterial em mulheres na pós-menopausa.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. Foram selecionados artigos originais, publicados no período de 2013 a 2017, nos idiomas Português, Espanhol e Inglês. As bases de dados consultadas foram: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) a qual abrange as bases de dados LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). A coleta de dados foi realizada no período de novembro e dezembro de 2017, utilizando-se os seguintes descritores: hipoestrogenismo, disfunção endotelial, hipertensão (nos três idiomas).

RESULTADOS

Os mecanismos pelos quais o hipoestrogenismo pode afetar a função endotelial são diversos e podem ocorrer em associação. Dentre eles, destaca-se a quebra da homeostase endotelial com o comprometimento da síntese de fatores vasodilatadores e vasoconstritores, bem como a disfunção de receptores de membrana desses fatores vasoativos produzidos pelo endotélio.

No que se refere a função vasoconstritora, o hipoestrogenismo está caracterizado por um aumento na produção e resposta à ANG (Borges *et al.*, 2017), a qual estimula a síntese de endotelina, um potente vasoconstritor. A atividade da endotelina depende da ação dos receptores de endotelina A (ETA) e dos receptores de endotelina B (ETb) que apresentam ação vasoconstritora e vasodilatadora respectivamente (Ballew e Fink, 2001). Estudo envolvendo mulheres jovens e pós-menopáusicas mostrou que parte da disfunção endotelial após a menopausa está relacionada a disfunção do receptor ETb, visto que o bloqueio desse receptor por antagonistas causa vasoconstrição (Wenner *et al.*, 2017).

A endotelina tem ação vasoconstritora direta e indireta. Diretamente, age sobre as células do músculo liso vascular induzindo sua contração e induz a produção de ERO. Indiretamente, age sobre os rins, elevando a absorção de sódio e a pressão arterial. Ambos, ANG e endotelina, podem contribuir para o estresse oxidativo (Reckelhoff e Romero, 2003). Uma das principais ERO produzidas na parede vascular é o íon superóxido ($O_2^{\cdot-}$), que reage com o óxido nítrico produzindo peroxinitrito, uma ERN que reduz a biodisponibilidade do NO (Luz, 2016). A biodisponibilidade de NO depende do equilíbrio entre sua síntese e inativação por ERO. Desse modo, o estresse oxidativo e a disfunção endotelial são os principais mecanismos que reduzem a capacidade vasodilatadora dos vasos sanguíneos.

A avaliação de como o hipoestrogenismo pode comprometer a homeostase endotelial e levar a hipertensão já foi avaliado em estudos com modelos animais de ovariectomia (Lima-Mendoza *et al.*, 2014). Baixas concentrações de E2 estão associadas a menor vasodilatação dependente e independente do endotélio e há indício sustentado pela menor biodisponibilidade de NO (Bendale *et al.*, 2013), que leva a menor vasodilatação em resposta ao fluxo sanguíneo (Klawitter *et al.*,

01 a 04 de outubro de 2018

Evento: XXVI Seminário de Iniciação Científica

2017). Essa redução é devido, principalmente, a menor biodisponibilidade de L-arginina, o substrato da óxido nítrico sintase (NOS) que produz o NO.

Outro mecanismo que contribui para a disfunção endotelial é o aumento da interleucina 6 (IL-6), que está associada a várias doenças cardiovasculares, incluindo HAS. Muitos dos efeitos da IL-6 na função e estrutura vascular são representativos de perda ou redução na biodisponibilidade do NO (Didion, 2017).

Em condições de homeostasia o endotélio produz prostaglandinas vasodilatadoras e vasoconstritoras, através da prostaglandina H/sintase (PGHS). O balanço entre elas determina a saúde vascular. Estudos com modelo animal hipertenso e ovariectomizado apontou para a maior síntese de prostaglandinas vasoconstritoras, verificado pela maior expressão de mRNA para PGHS-2 (isoforma induzível), mas não de PGHS-1. Foi observado aumento na resposta vasodilatadora dos animais ovariectomizados em resposta ao tratamento com inibidores de prostaglandinas, como o diclofenaco (Dantas *et al.*, 2004).

De modo geral, os resultados mostram que o hipoestrogenismo favorece o aumento da produção de fatores vasoconstritores pelo endotélio, como a endotelina, ANG, prostaglandinas e ERO, e redução da produção de vasodilatadores, como o NO. Além disso, essas mulheres podem ser acometidas por disfunção nos receptores para a endotelina, favorecendo sua ação vasoconstritora. Também podem apresentar redução na ativação da eNOS a oxidação do substrato necessário. Todos os fatores contribuem para a redução da produção e/ou biodisponibilidade de NO, principal envolvido na vasodilatação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O hipoestrogenismo está relacionado a uma ação vasoconstritora prevalente, associada ao estresse oxidativo e à redução da biodisponibilidade de NO, tornando mulheres pós-menopáusicas mais suscetíveis a HAS.

PALAVRAS-CHAVE: hipoestrogenismo, óxido nítrico, endotelina, espécies reativas de oxigênio, hipertensão.

KEY-WORDS: hypoestrogenism, nitric oxide, endothelin, reactive oxygen species, hypertension.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALLEW, J. R.; FINK, G. D. Role of ET(A) receptors in experimental ANG II-induced hypertension in rats. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 281, n. 1, p. R150-4, Jul 2001. ISSN 0363-6119 (Print)

0363-6119 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11404288> >.

BANSAL, S.; CHOPRA, K. Distinct role of estrogen receptor-alpha and beta on postmenopausal diabetes-induced vascular dysfunction. **Gen Comp Endocrinol**, v. 206, p. 51-9, Sep 15 2014. ISSN 1095-6840 (Electronic)

0016-6480 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24967951> >.

BENDALE, D. S. et al. 17-beta Oestradiol prevents cardiovascular dysfunction in post-menopausal metabolic syndrome by affecting SIRT1/AMPK/H3 acetylation. **Br J Pharmacol**, v. 170, n. 4, p. 779-95, Oct 2013. ISSN 1476-5381 (Electronic)

01 a 04 de outubro de 2018

Evento: XXVI Seminário de Iniciação Científica

0007-1188 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23826814> >.

BORGES, C. C. et al. Ovariectomy modify local renin-angiotensin-aldosterone system gene expressions in the heart of ApoE (-/-) mice. **Life Sci**, v. 191, p. 1-8, Dec 15 2017. ISSN 1879-0631 (Electronic)

0024-3205 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28987631> >.

DANTAS, A. P. et al. Relative contribution of estrogen withdrawal and gonadotropins increase secondary to ovariectomy on prostaglandin generation in mesenteric microvessels. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 43, n. 1, p. 48-55, Jan 2004. ISSN 0160-2446 (Print)

0160-2446 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14668567> >.

DIDION, S. P. Cellular and Oxidative Mechanisms Associated with Interleukin-6 Signaling in the Vasculature. **Int J Mol Sci**, v. 18, n. 12, Nov 29 2017. ISSN 1422-0067 (Electronic)

1422-0067 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29186034> >.

GUYTON, A. C. H., J. E. . **Tratado de fisiologia médica**. . 11^a. Rio de Janeiro: 2006.

KEARNEY, P. M. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. **Lancet**, v. 365, n. 9455, p. 217-23, Jan 15-21 2005. ISSN 1474-547X (Electronic)

0140-6736 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15652604> >.

KLAWITTER, J. et al. A relative L-arginine deficiency contributes to endothelial dysfunction across the stages of the menopausal transition. **Physiol Rep**, v. 5, n. 17, Sep 2017. ISSN 2051-817X (Electronic)

2051-817X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28904082> >.

LIMA-MENDOZA, L. A. et al. Vascular damage in obese female rats with hypoestrogenism. **J Physiol Biochem**, v. 70, n. 1, p. 81-91, Mar 2014. ISSN 1877-8755 (Electronic)

1138-7548 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23996133> >.

LUZ, P. L. M., F. R.; CHAGAS, A. C. P. . **Endotélio e doenças cardiovasculares: biologia vascular e síndromes clínicas**. . São Paulo: 2016.

LI. M. V. B. E. A. 7^a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, 2016.

RECKELHOFF, J. F.; ROMERO, J. C. Role of oxidative stress in angiotensin-induced hypertension. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 284, n. 4, p. R893-912, Apr 2003. ISSN 0363-6119 (Print)

0363-6119 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12626356> >.

01 a 04 de outubro de 2018

Evento: XXVI Seminário de Iniciação Científica

SON, M. K. et al. Difference in blood pressure between early and late menopausal transition was significant in healthy Korean women. **BMC Womens Health**, v. 15, p. 64, Aug 22 2015. ISSN 1472-6874 (Electronic)

1472-6874 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26296869> >.

X. B. C. L., A. L.; MACEDO, R. C. O; CORREA, C. S.; RAMIS, T. R.; RIBEIRO, J. L.; REISCHAK-OLIVEIRA, A. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 13, n. 2, p. 108-115, 2014.

WENNER, M. M. et al. ETB receptor contribution to vascular dysfunction in postmenopausal women. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 313, n. 1, p. R51-R57, Jul 1 2017. ISSN 1522-1490 (Electronic)

0363-6119 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28438762> >.

YEASMIN, N. et al. Association of Hypertension with Serum Estrogen Level in Postmenopausal Women. **Mymensingh Med J**, v. 26, n. 3, p. 635-641, Jul 2017. ISSN 1022-4742 (Print)

1022-4742 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28919621> >.