

CENTRO UNIVERSITÁRIO BARÃO DE MAUÁ
CURSO DE FARMÁCIA

JOSÉ HENRIQUE DE CARVALHO SILVA

**NOVOS ACHADOS SOBRE O PAPEL FISIOPATOLÓGICO DA ENDOTELINA 1
NA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA EM HUMANOS: UMA REVISÃO**

Ribeirão Preto
2020

JOSÉ HENRIQUE DE CARVALHO SILVA

**NOVOS ACHADOS SOBRE O PAPEL FISIOPATOLÓGICO DA ENDOTELINA 1
NA HIPERTENSÃO AERTERIAL SISTÊMICA EM HUMANOS - UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitário Barão
de Mauá como exigência para a obtenção
do título de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Dra. Maria Olívia Barboza
Zanetti.

Ribeirão Preto

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

S58n

Silva, José Henrique de Carvalho
Novos achados sobre o papel fisiopatológico da Endotelina 1 na hipertensão arterial sistêmica em humanos: uma revisão/ José Henrique de Carvalho Silva - Ribeirão Preto, 2020.

42p.il

Trabalho de conclusão do curso de Farmácia do Centro Universitário Barão de Mauá

Orientador: Maria Olívia Barbosa Zanetti

1. Hipertensão arterial 2. Endotelina 3. Antagonista do receptor de endotel
I. Zanetti, Maria Olívia Barbosa II. Título

CDU 615.2

Bibliotecária Responsável: Iandra M. H. Fernandes CRB⁸ 9878

JOSÉ HENRIQUE DE CARVALHO SILVA

**NOVOS ACHADOS SOBRE O PAPEL FISIOPATOLÓGICO DA ENDOTELINA 1
NA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA EM HUMANOS: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitário Barão
de Mauá como exigência para a obtenção
do título de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Dra. Maria Olívia Barboza
Zanetti.

Data de aprovação: 01/12/2020

BANCA EXAMINADORA

Dra. Maria Olívia Barboza Zanetti
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

Me. Julio Cesar Alves
Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto

Dra. Andrea Queiroz Ungari
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

Ribeirão Preto

2020

Dedico este trabalho a minha mãe.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me fez entender que para tudo na vida tem um tempo certo e me fez nunca desistir dos meus sonhos.

Agradeço a minha mãe Divina Aparecida de Carvalho Silva por sempre ter acreditado em mim e nunca ter medido esforços, muitas vezes, se colocando em segundo plano para que eu pudesse concluir a graduação. Sem ela eu jamais teria conseguido.

Agradeço a meu pai José Donizetti da Silva (*in memoriam*) que em vida também fez possível para ver seus filhos formados.

Agradeço às minhas irmãs Lidiane Carvalho Silva e Liziane Carvalho da Silva pelo apoio durante os anos de curso.

Agradeço a meu sobrinho, Arthur Augusto Carvalho Silva de Souza, que veio neste mundo para encher nossas vidas de alegria e com sua doçura e carinho tornou essa jornada mais leve.

Também quero agradecer a minha avó Diva Martins da Silva que sempre esteve disposta a ajudar minha família e a mim, por todo amor, carinho e torcida para que eu me formasse.

Agradeço também a minha prima e melhor amiga Cristiane Anhezini da Silva pela amizade de uma vida inteira, pelo companheirismo, cumplicidade e por todo apoio e amor que sempre tive de sua parte.

Agradeço aos meus orientadores Maria Olívia Barbosa Zanetti, Julio Alves Neto e Andrea de Queiroz Ungari por toda paciência e suporte durante a elaboração deste trabalho de conclusão de curso.

RESUMO

O presente trabalho de conclusão de curso tem como objetivo relacionar a hipertensão arterial com os efeitos fisiopatológicos da endotelina. Este peptídeo é um potente vasoconstritor e está amplamente distribuído pelo corpo. Ele exerce sua ação através da ligação com seus receptores A e B. Em decorrência de sua ampla distribuição, vários órgãos e tecidos do corpo são afetados pela vasoconstrição e muitas vezes são desenvolvidas patologias mediadas pela endotelina. Estudos demonstram que antagonistas dos receptores de endotelina tem se mostrado eficientes no controle da hipertensão arterial quando o uso de medicamentos clássicos para essa doença não é suficiente para a manutenção de níveis pressóricos adequados.

Palavras-chave: Hipertensão. Hipertensão arterial. Endotelina. Antagonista do receptor de Endotelina.

ABSTRACT

The present course conclusion paper aims to relate hypertension with the pathophysiological effects of endothelin. This peptide is a potent vasoconstrictor and is widely distributed throughout the body. It exerts its action through the connection with its receptors A and B. Due to its wide distribution, various organs and tissues of the body are affected by vasoconstriction and endothelin-mediated pathologies are often developed. Studies show that endothelin receptor antagonists have been shown to be effective in controlling arterial hypertension when the use of classic drugs for this disease is not sufficient to maintain adequate blood pressure levels.

Keywords: Hypertension. Arterial hypertension. Endothelin. Endothelin receptor antagonist.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma parcial de inclusão de artigos.	20
Figura 2 – Fluxograma final de inclusão de artigos.	21
Figura 3 – Ativação da ET – 1	23
Figura 4 – Etiologia do processo inflamatório.....	25
Figura 5 – Processo de formação de ET	27
Figura 6 – Representação esquemática dos efeitos da endotelina-1 em diferentes tipos de células	28
Figura 7 – Regressão da nefropatia com o uso de Darusentan	30
Figura 8 – Histopatologia e expressão dos receptores de ET-1.....	31
Figura 9 - Respostas fisiológicas desencadeadas ao bloquear receptores de ET tipo A e B	34
Figura 10 – Representação do bloqueio de endotelina pelos antagonistas de receptores de endotelina tipo A.....	37
Quadro 1 – Locais de produção de endotelinas 1, 2 e 3	16
Quadro 2 – Ações Biológicas da Endotelina	27

LISTA DE TABELA

Tabela 1 – Expressão e função dos receptores ET-1 em condições fisiológicas 32

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	18
3	METODOLOGIA	19
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
5	CONCLUSÃO	38
	REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

A pressão arterial é a resultante de forças que o sangue faz sobre a parede das artérias, correspondendo a um fenômeno necessário para a perfusão sanguínea de órgãos e tecidos. O aumento sustentado da pressão arterial surge com o aumento da idade e corresponde a um fator de risco para doenças cardiovasculares potencialmente fatais como o acidente vascular encefálico, a insuficiência renal, a hipertrofia cardíaca e as doenças arteriais coronarianas. Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2016), a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é considerada um problema de saúde que está relacionado com a morbimortalidade de doenças cardiovasculares. Do ponto de vista da atenção clínica a saúde, considera-se HAS a pressão arterial (PA) acima de 140mmHg na sístole e 90mmHg na diástole em três medições ambulatoriais consecutivas em um período de 4 semanas, utilizando-se o método auscultatório (uso de um manômetro e um estetoscópio) ou pelo método oscilométrico, como é feito no monitoramento da pressão arterial (MAPA).

A HAS é classificada em 3 estágios (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2016):

- ✓ Estágio 1: 140 a 159 mmHg na sístole e 90 a 99mmHg na diástole;
- ✓ Estágio 2: 160 a 179 mmHg na sístole e 100 a 109 mmHg na diástole;
- ✓ Estágio 3: acima de 180 mmHg na sístole e acima de 110 mmHg na diástole.

A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020) apontou que em 2016 as doenças cardiovasculares representaram cerca de 31,4% do total de mortes no mundo. No mesmo ano, no Brasil, 27,9% das mortes foram por doenças cardiovasculares, tornando-as a principal causa de morte no país. Um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares é a HAS (MARTINS *et al.*, 2020).

Os sistemas de saúde do mundo todo encontram um desafio permanente em relação a morbimortalidade da HAS devido ao fato desta doença permanecer assintomática em uma grande porcentagem da população que a possui. Em torno de 45% das mortes por cardiopatia e 51% das mortes por Acidente Vascular Encefálico (AVE) são decorrentes da hipertensão (FIÓRIO *et al.*, 2020).

Segundo a OMS (2020) a hipertensão arterial está presente de 20 a 40 % da população adulta, tendo sua prevalência maior em países de média e baixa renda e na população masculina.

Dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) mostraram que em 2013 no Brasil a prevalência de hipertensos era de 21,4 %, sendo 18,3% nos homens e 21,4% nas mulheres. Com o avançar da idade, nota-se também o aumento da prevalência da doença: 20,6% em indivíduos entre 30 e 59 anos; 44,4% entre 60 e 64 anos e 52,7% entre 65 e 74 anos. Há ainda uma maior prevalência em populações de baixa renda, residentes no sudeste do Brasil e em áreas urbanas (FIÓRIO *et al.*, 2020).

Os medicamentos mais utilizados para o tratamento da hipertensão arterial no Brasil são os diuréticos, como a hidroclorotiazida (23,9%), a clortalidona (1,8%) e a furosemida (2,4%), os antagonistas do receptor de angiotensina II, como a losartana (20,1%), os inibidores da enzima conversora de angiotensina, como o captopril (11,2%) e o enalapril (10,5%), os antagonistas dos adrenoreceptores do tipo beta, como o atenolol (9%) e o propranolol (4,1%), os bloqueadores de canais de cálcio, como o anlodipino (6%) e a nifedipina (1,8%), e outros medicamentos (9,3%) (MENGUE *et al.*, 2016).

Em termos gerais, a terapia farmacológica da hipertensão ocorre com fármacos que modificam a reabsorção renal, o sistema nervoso simpático ou o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Este último é responsável pela manutenção da pressão arterial, pela regulação do balanço hídrico e de sódio, controlando o volume e a contratilidade dos vasos sanguíneos. Teoricamente, sua ativação dá-se pela hipotensão arterial renal e diminuição da carga de sódio no túbulo distal. Estas ações provocam a secreção da renina no aparelho justaglomerular e ativa o Sistema Nervoso Simpático pela diminuição da PA (GONSALEZ *et al.*, 2018).

A renina cliva o angiotensinogênio (AGT) produzido pelo fígado em Angiotensina I (Ang I), que por ação da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) é transformada em Angiotensina II (Ang II). Os receptores de Ang II do tipo 1 (AT₁ R) promovem: liberação de vasopressina e aldosterona, fibrose e proliferação celular, vasoconstrição, antidiurese e antinatriurese. Em contrapartida, os receptores de Ang II do tipo 2 (AT₂ R) produzem efeitos contrários (GONSALEZ *et al.*, 2018).

O eixo cardiorrenal possui todos os componentes do SRAA, seja sistêmico/clássico (SRAA ativado pela liberação no aparelho justaglomerular da

renina, que terá efeito sobre o angiotensinogênio local) ou tecidual/local (ativado pela renina tecidual, o SRAA atua sobre o angiotensinogênio produzido localmente).

O eixo ECA, composto por Ang II/ AT₁ R, é responsável pela antidiurese, antinatriurese, vasoconstrição e lesão tecidual. Já o eixo ECA 2, promove vasodilatação, diurese, natriurese e proteção aos órgãos. Isso explica o decréscimo de sódio corporal e a influência que ele tem sobre a volumetria extracelular. Estas ações provocam ativação simpática renal, através de barorreceptores vasculares pré-ganglionares (GONSALEZ *et al.*, 2018).

Fatores ligados às mudanças vasculares caracterizadas por disfunção do endotélio, aumento da contração vascular e remodelamento arterial estão relacionados com o aumento da PA. Mecanismos que regulam o cálcio intracelular e a homeostase são prejudicados na hipertensão, com a concentração de cálcio anormal ou aumentada. O aumento do influxo, a liberação reticular, a diminuição da recaptação reticular e o aumento da sinalização de cálcio, provocam distúrbios no endotélio e na musculatura lisa, fazendo com que ocorra a contração. O influxo de cálcio provoca contração nas células do músculo liso vascular, aumentando o tônus miogênico e provocando o aumento da PA (TOUYZET *et al.*, 2018).

A importância dos bloqueadores dos canais de cálcio na hipertensão é observada através da redução de PA ao se usar esta classe de medicamentos. A sensibilidade aos bloqueadores do canal de cálcio é mais evidente em indivíduos hipertensos do que em normotensos (TOUYZET *et al.*, 2018).

O Sistema Simpático Adreno-medular (SAM) tem importante papel na regulação da PA. Quando hiperestimulado torna-se um fator etiológico para a HAS (PEREIRA; RIBEIRO, 2012).

A ativação do SRAA pelas catecolaminas faz com que ocorra um aumento da renina circulante, o que gera a formação de Ang II e aldosterona. Esses efeitos associados a vasopressina, aumentam o volume de sangue, a pressão venosa central e o débito cardíaco. Também são observados os efeitos renais que desencadeiam diminuição da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), reabsorção de sódio e água e vasoconstrição (CHAPMAN; SPOSITO, 2008).

No coração, por ação principal da adrenalina nos receptores β , ocorre estimulação direta, gerando aumento do débito cardíaco, o que desencadeia o aumento da PA. Os receptores α aumentam a sensibilidade dos miofilamentos de cálcio, o que provoca vasoconstrição, principalmente em vasos e pré-capilares. Isto

provoca aumento da Resistência Vascular Periférica (RVP), causando diminuição da TFG, excreção de sódio, potássio e cloro e consecutivo aumento da PA (ALDEMOVA; ABDELLATIF; DHALLA, 2009; PEREIRA; RIBEIRO, 2012).

Diante das ações descritas acima, a estimulação do Sistema Nervoso Simpático gera liberação de catecolaminas e estas aumentam tanto a pressão sistólica quanto diastólica e a frequência cardíaca (PEREIRA; RIBEIRO, 2012).

Um importante componente relacionado a contratilidade de artérias é o sistema endotelina, pois, ele é capaz de se autorregular, produzir vasoconstrição e vasodilatação, mas o saldo final é uma ação vasoconstritora. A endotelina foi inicialmente descrita na década de 1980 (YANAGISAWA *et al.*, 1988) e é uma família de 3 peptídeos análogos, com 21 aminoácidos cada: endotelina 1 (ET-1), endotelina 2 (ET-2) e endotelina 3 (ET-3). Todos estes peptídeos possuem propriedades vasoconstritoras e vasopressoras. A endotelina 1 é a isoforma mais abundante produzida em humanos e contribui para a manutenção do tônus basal (JANDELEIT-DAHNM a b; WATSON a, 2012). A ET-2 é produzida principalmente pelos rins e pelo intestino (RAUTUREAU; SCHIFFRIN, 2012) e a ET-3 tem sido relacionada a sinalização de vasodilatadores endógenos envolvendo óxido nítrico (NO) e prostaciclina (MEYERS; SETHNA, 2013).

A endotelina e seus peptídeos análogos são produzidas nas células endoteliais vasculares (ET-1), nos dutos coletores medulares internos, córtex da medula adrenal, rins, intestino (ET-2) e endotélio e células vasculares (ET-3). Quando liberadas, podem ativar os receptores ETA e ETB (SPEED; POLLOCK, 2013), que são receptores de sete domínios de membrana. Estes receptores estão distribuídos nas células epiteliais e no músculo liso, sendo que a ET-1 e ET-2 tem afinidade praticamente igual e maior pelo receptor ETA do que a ET-3, entretanto, as três isoformas tem afinidade igual pelo receptor ETB (BOESEN, 2015).

O Quadro 1 apresenta os principais locais de produção das ETs.

Quadro 1 – Locais de produção de endotelinas 1, 2 e 3.

ENDOTELINA	LOCAIS DE PRODUÇÃO
ET-1	• Células endoteliais • Coração • Células do músculo liso vascular • Células epiteliais renais • Hepatócitos • Estroma neural • Células dos astrócitos • Pituitária posterior • Células mensagiais renais • Células de sertoli • Células endometriais • Células epiteliais da mama • Monócitos • Neutrófilos • Macrófagos • Células do túbulo renal • Olhos • Cerebelo • Queratinócitos • Neuromas pós ganglionares
ET-2	• Células epiteliais renais • Células do estroma gastrointestinal • Intestino • Coração • Placenta • Útero • Ovário
ET-3	• Neuroma • Glia • Células adrenais • Intestino células epiteliais renais • Plasma • Coração

Fonte: (VALDEZ, 2013, p.67).

Desta forma, a ET-1 e seus respectivos receptores ETA e ETB podem desempenhar um papel importante na fisiopatologia da HAS e estão sendo estudados como alvos terapêuticos para o tratamento de HAS resistente ou de difícil controle.

2 OBJETIVOS

Objetivo Geral: Essa pesquisa tem como objetivo realizar uma revisão da literatura científica sobre o estado da arte do papel das endotelinas e seus respectivos receptores na fisiopatologia da hipertensão arterial sistêmica (HAS) em humanos.

Objetivos Específicos

1. Correlacionar as endotelinas com o desenvolvimento da HAS em humanos;
2. Descrever a ação da ET-1 na fisiologia do sistema cardiovascular e da HAS;
3. Descrever a interação entre a ET-1 e seus receptores, os locais em que é produzida, os tipos de respostas desencadeassem os danos e benefícios decorrentes de sua ação.
4. Relatar os resultados do uso de antagonistas dos receptores de endotelina no controle da HAS resistente/de difícil controle.

3 METODOLOGIA

A revisão da literatura foi realizada utilizando o motor de busca PubMed (*National Center for Biotechnology Information- NCBI*), que tem livre acesso a base de dados MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*). Foram selecionadas publicações que respondiam a teoria central do presente estudo: “Novos achados sobre o papel fisiopatológico da endotelina 1 na hipertensão arterial sistêmica em humanos: Uma revisão”.

Os termos utilizados para a pesquisa inicial foram: “(“endothelins”[MeSHTerms] OR “receptor, endothelin b”[MeSHTerms] OR “receptor, endothelin a”[MeSHTerms] AND “hypertension”[MeSHTerms]) AND (“2010/04/28”[PDat]: “2020/04/24”[PDat] AND “humans”[MeSHTerms])” e “{endothelin[TI] OR endothelin antagonist[TI] OR endothelin receptor[TI] AND hypertension[TI] AND (hasabstract[text] AND “2015/04/26”[PDat]: “2020/04/23”[PDat] AND “humans”[MeSHTerms])”.

Foram incluídos estudos experimentais e observacionais que descreviam o efeito dos subtipos de endotelinas e seus receptores na fisiopatologia da HAS e a farmacodinâmica dos antagonistas de ET. Também foram incluídos trabalhos que avaliavam o papel das endotelinas e seus receptores na hipertensão arterial renal, hipertensão arterial em diabéticos, hipertensão arterial pulmonar, lesão vascular, hipertensão arterial em obesos e portadores de insuficiência cardíaca. Foram selecionados apenas artigos publicados nos últimos 10 anos e com resultados em humanos.

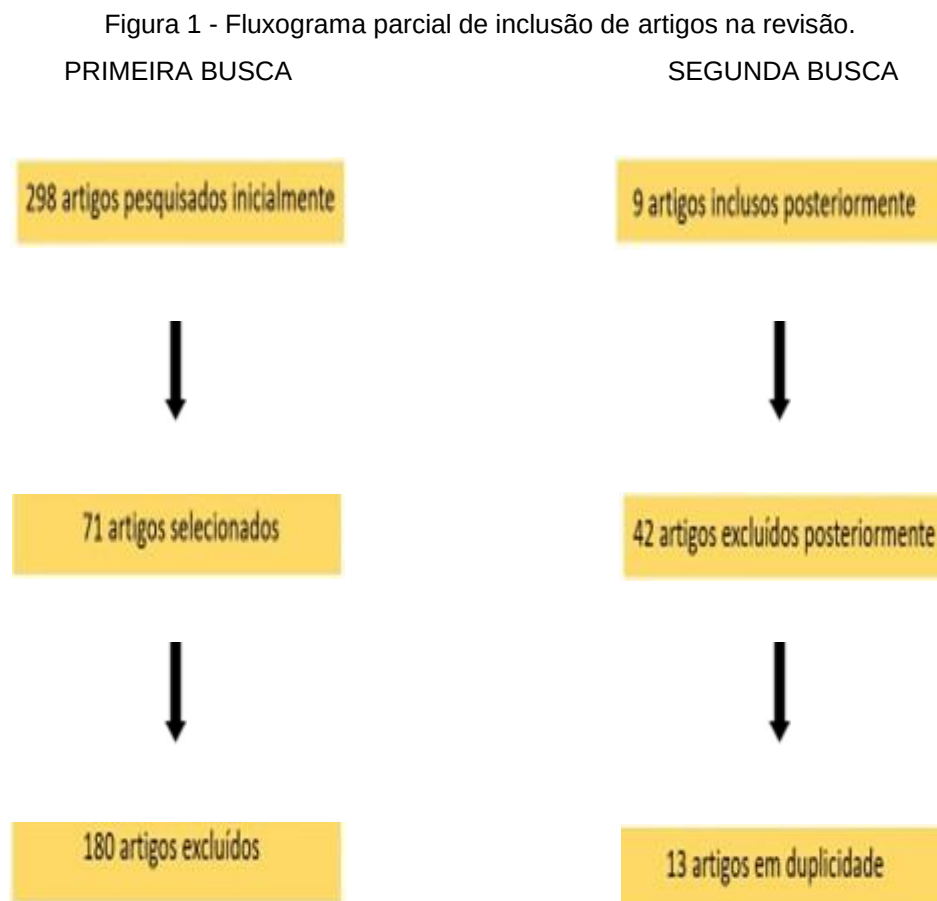
Os critérios de exclusão estabelecidos foram:

- Artigos encontrados na busca que não respondiam a teoria do estudo;
- Estudos feitos em etnias específicas;
- Estudos realizados em animais e sem a inclusão de resultados em seres humanos;
- Hipertensão arterial em gestantes, fetos, prematuros e neonatos;
- Artigos encontrados em duplicidade nas buscas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão e aplicação da estratégia de busca, obteve-se um total de 298 selecionados para triagem inicial, conforme a leitura dos títulos e resumos. Na busca inicial, obteve-se 71 artigos que correspondiam aos critérios de inclusão e 180 artigos que não se encaixavam na teoria do estudo. Em uma busca adicional, 9 artigos foram incluídos e 42 artigos foram excluídos. Destes 42, 13 artigos foram encontrados em duplicidade em ambas as pesquisas.

. Optou-se por fazer uma segunda busca, pois, na busca inicial não foram incluídos estudos que tratassem de antagonistas dos receptores de endotelina. A triagem encontra-se descrita na Figura 1.

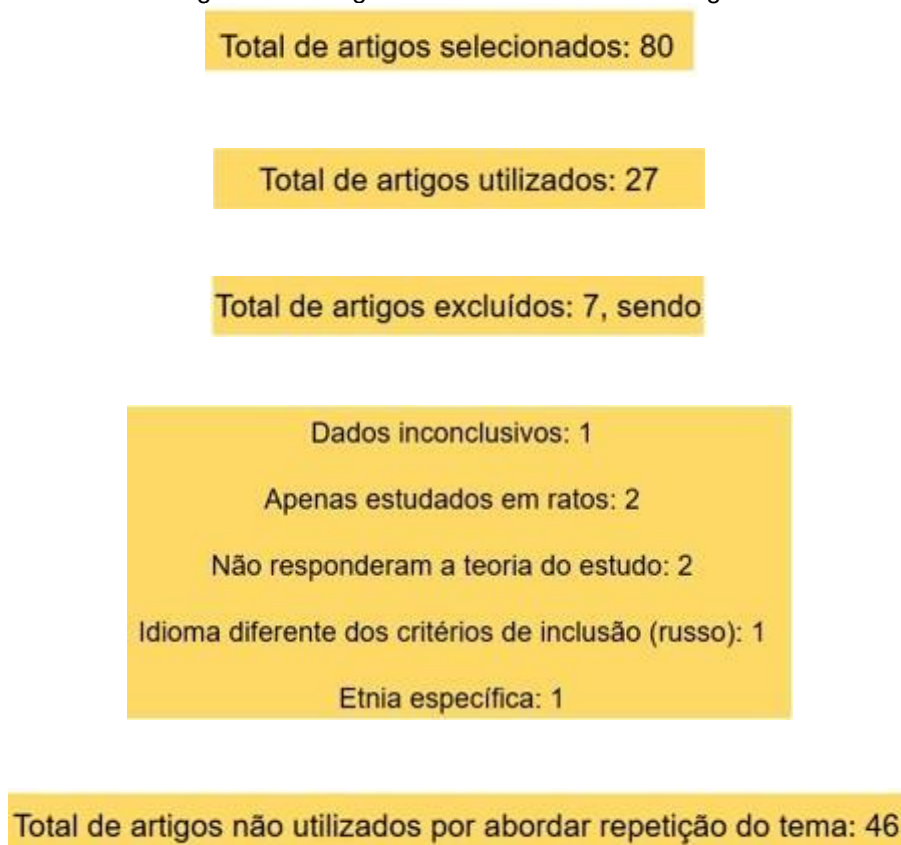


Fonte: Próprio autor.

Ao fazer a junção dos resultados das duas buscas, obteve-se um total de 80 artigos selecionados, destes, 27 foram incluídos na revisão, 8 foram excluídos (2 artigos mostravam resultados apenas em modelos animais, 2 artigos não respondiam

a teria o estudo, 1 artigo estava em idioma russo, 1 artigo mostrava dados inconclusivos e 1 artigo trata de etnia específica) e 45 artigos não foram utilizados por não abordarem uma abordagem semelhante aos utilizados anteriormente, conforme ilustrado na Figura 2.

Figura 2: Fluxograma final de inclusão de artigo.



Fonte: Próprio autor.

A seleção dos artigos foi de extrema importância para a elaboração desta revisão, visto que, ao definir uma estratégia de busca, pode-se filtrar os artigos que seriam de maior valia para a composição deste trabalho. Em uma busca inicial obteve-se um número elevado de artigos, porém nem todos seriam úteis para a composição da pesquisa. Ao se analisar os títulos e fazer a leitura dos resumos, pode-se selecionar aqueles estudos que tratavam do assunto principal da presente revisão. Foram utilizados os artigos que passaram nos critérios de inclusão e que abordavam o tema “endotelina” tratando-o de forma completa, descrevendo suas ações, locais de produção e ação, tipos de receptores e as patologias por elas causadas e

relacionando-as com a HAS. Definir a estratégia de busca concedeu a esta revisão um direcionamento mais acertado e pode nortear a escrita.

A discussão apresentada a seguir reúne os principais achados e análises dos 27 artigos incluídos nesta revisão da literatura.

As células do endotélio vascular desempenham um importante papel na regulação pressão arterial ao liberarem substâncias vasoativas que interferem na regulação vasomotora. Tanto o óxido nítrico (NO) (vasodilatador) quanto a endotelina (vasoconstritor) são sintetizados e liberados pelas células endoteliais que, em metabolismo mútuo, mantém o tônus vascular normal. Em pacientes com hipertensão, os níveis de endotelina estão muito maiores do que em indivíduos normotensos. Os níveis séricos aumentados de ET-1 e a diminuição da razão entre NO/ET-1 levam ao aumento da resistência periférica, o que resulta em elevação da pressão arterial. Isto sugere que o aumento indevido da ET-1 tem um importante papel na fisiopatologia da hipertensão (TENG *et al.*, 2015).

A produção de ET também pode ser feita por macrófagos, leucócitos cardiomiócitos e células mensageiras, sendo que a ET-1 é predominantemente produzida por células epiteliais e as variações ET-2 e ET-3 são produzidas por uma grande variedade de tipos celulares. A ET-1 não é armazenada em grânulos secretores, com isso, um estímulo específico e as células endoteliais rapidamente induzem a transcrição do RNAm da endotelina em ET-1. A meia vida do RNAm no plasma é de 15 a 20 minutos e a meia vida da endotelina é de 4 a 7 minutos.

Em relação aos receptores, ETA são encontrados em artérias pulmonares, cardiomiócitos e células do músculo liso, enquanto ETB pode ser encontrado tanto em células endoteliais e em células do músculo liso (músculo liso de vias aéreas, capilares e parede alveolar). Por este motivo, os pulmões são um dos órgãos que primariamente sentem os efeitos das endotelinas (GALIÉ; MANES; BRANZI. 2004).

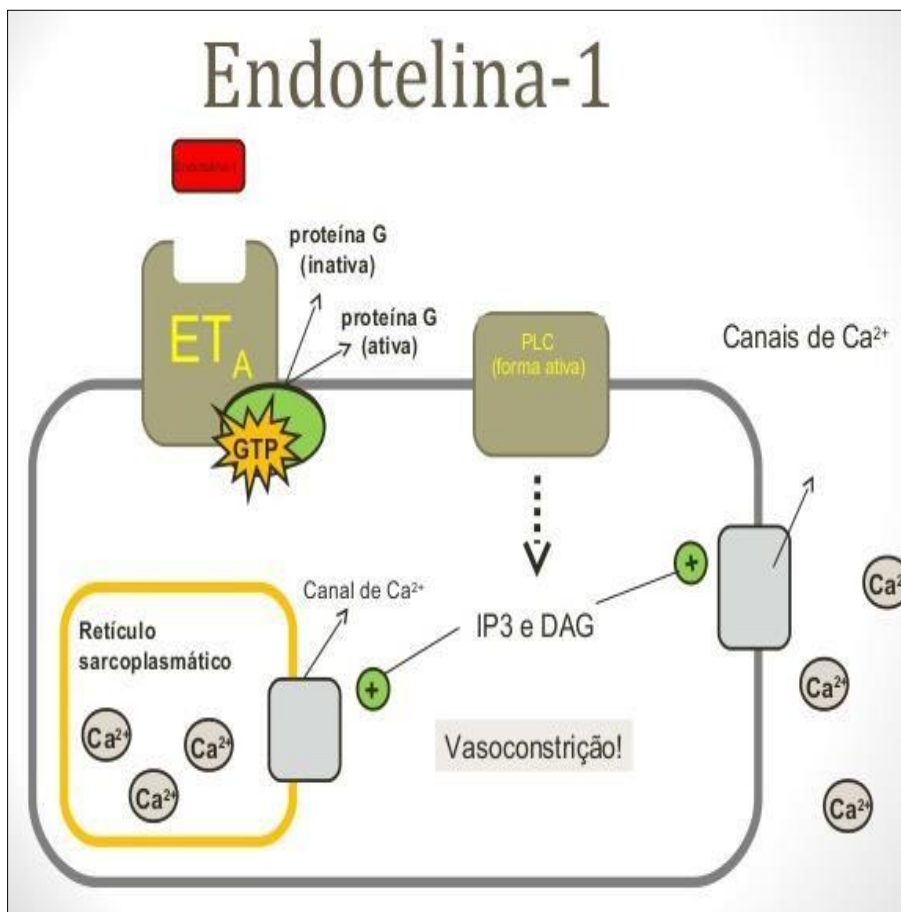
A ligação da ET-1 às células musculares lisas dos receptores ETA e ETB ativa a fosfolipase C, que leva ao aumento do trifosfato de inositol, diacilglicerol e cálcio intracelular e, conseqüentemente, à vasoconstrição de longa duração. Ou seja, entende-se que os vasoconstritores como a ET-1 induzem a contração no músculo liso vascular. Tal mecanismo é mediado principalmente pela entrada de cálcio (Ca^{2+}) no citoplasma decorrente do trifosfato de inositol. Ademais, também foi relatado que ET-1 aumenta o Ca^{2+} intracelular ao estimular o influxo através dos canais de Ca^{2+} da membrana plasmática (WILSON *et al.*, 2018).

Uma vez que o Ca^{2+} entra no citoplasma, ele se liga à calmodulina, e o complexo Ca^{2+} / calmodulina se liga à quinase da cadeia leve da miosina. A quinase ativada então fosforila a cadeia leve da miosina e promove a ligação da miosina / actina, que promove contração muscular (WILSON *et al.*, 2018).

A ET-1 também fosforila a fosfatase da cadeia leve da miosina quinase por meio da ação de RhoA / ROCK. Esta fosforilação inativa a fosfatase, tornando-a incapaz de desfosforilar a cadeia leve da miosina. Assim, a contração vascular e sua manutenção são controladas por uma variedade de componentes de sinalização de interação que ajustam a fosforilação da cadeia leve da miosina (WILSON *et al.*, 2018).

A Figura 3 ilustra a ativação da ET-1.

Figura 3 - Ativação da ET-1.



Fonte: UFRJ, 2013.

O aumento do diacilglicerol e cálcio também estimulam a proteína quinase C, que medeia a ação mitogênica da ET-1 (GALIÉ; MANES; BRANZI, 2004). Os mesmos autores observam que, por outro lado, a ativação de receptores endoteliais de ETB estimula a liberação de NO e prostaciclina, evita a apoptose, inibe a expressão de ECE-1 em células endoteliais e desempenha um papel menor na vasodilatação endotelial-dependente (GALIÉ; MANES; BRANZI, 2004).

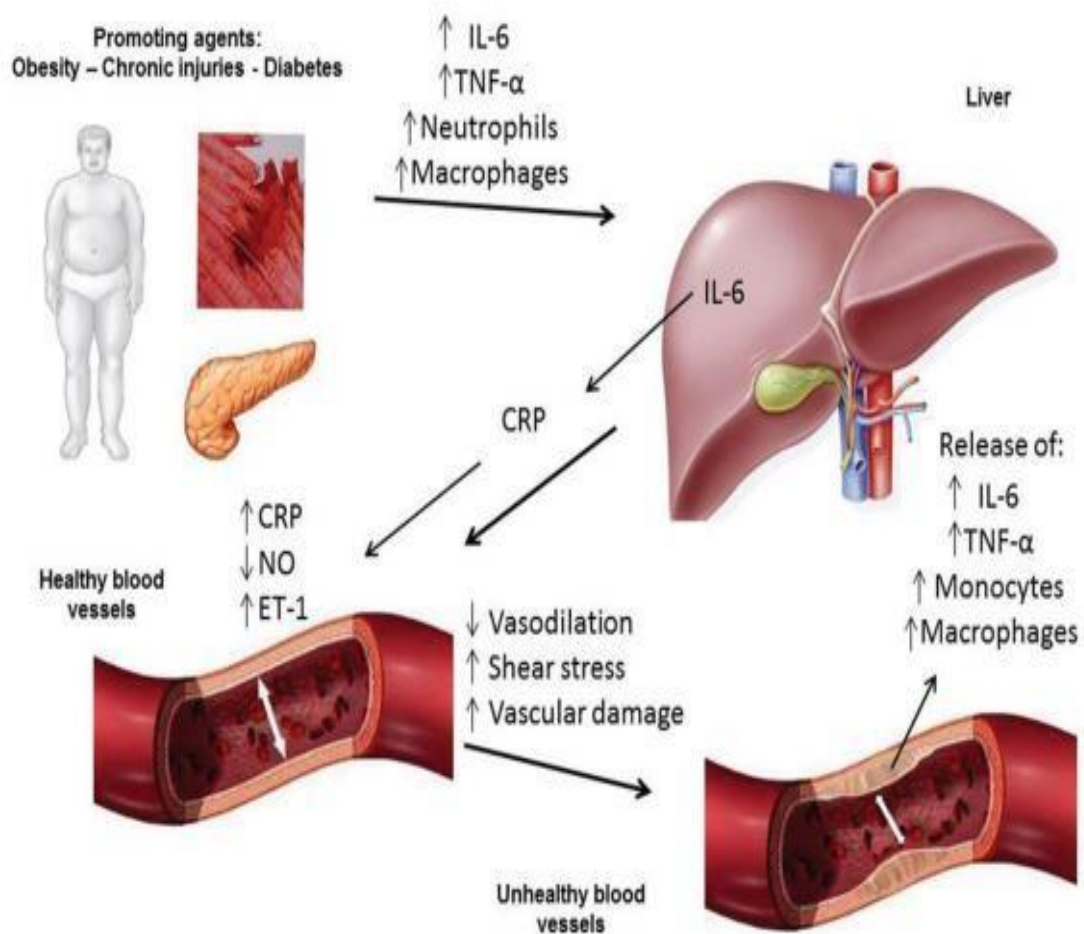
Inicialmente secretadas por células endoteliais, a ET-1 é liberada basolateralmente às células, o que implica em concentrações elevadas desse peptídeo nos tecidos e menor concentração no plasma. Sendo assim, a ET-1 tem sua ação primária como um peptídeo autócrino/parácrino e não como um hormônio circulante. Ela está intimamente envolvida com a regulação da pressão arterial por meio do balanço renal de água e sal, influência na produção de aldosterona e catecolaminas, possuem efeito ionotrópico no coração e potencializa os efeitos da angiotensina II, serotonina e fenilefrina. Há indícios de que a ET-1 tem um importante papel patogênico na HAS associada ao diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), pois portadores de DM2 com concentrações séricas aumentadas de ET-1 apresentam elevação dos valores pressóricos. Os antagonistas dos receptores de endotelina são possíveis alvos terapêuticos para o tratamento da síndrome metabólica (KOSTOV et al, 2016).

A ET-1 está amplamente distribuída pelos tecidos e tem sua ação desencadeada quando entra em contato com o receptor. Sua produção ocorre estimulada pelo sistema nervoso simpático e a transcrição de seu RNAm também ocorre nos pulmões, coração e na medula adrenal e não somente no endotélio. Células residentes do músculo liso e fibroblastos possuem alta afinidade para a ligação com ET-1. Esta endotelina tem um importante papel no mecanismo de controle do nervo simpático renal e no balanço de sódio (PETRAMALA et al., 2017).

Além das ações diretamente envolvidas na hipertensão e no balanço hídrico, os efeitos inflamatórios causados por ET envolvem sua ligação com ambos os receptores (A e B). Resultante desta ativação ocorre a adesão de neutrófilos em miócitos cardíacos devido ao ETA. Em decorrência do ETB, a adesão dos neutrófilos ocorre nas células endoteliais da aorta (SALEH, POLLOK, 2011).

Os mecanismos que serão descritos a seguir, elucidam o papel inflamatório das ET e sua relação com outras células e proteínas pró - inflamatórias. Em uma parede vascular intacta, ocorre a produção de óxido nítrico pela enzima óxido-nítrico sintetase (eNOS), que desempenha uma importante vasodilatação dependente de endotélio. Lesões crônicas, diabetes e obesidade podem gerar injúrias crônicas de menor intensidade, que, juntamente com a inflamação, recrutam citocinas e proteínas pró-inflamatórias: interleucina 6, fator de necrose tumoral, neutrófilos, monócitos, dentre outras. Neutrófilos e macrófagos têm sua expressão aumentada na inflamação e isso induz o aumento de interleucina 6, que irá aumentar a produção de proteína C reativa no fígado, causando a diminuição de óxido nítrico e o aumento da ET-1, com conseqüente redução da vasodilatação dependente do endotélio e aumento de dano vascular (Figura 4) (TEIXEIRA et al, 2014).

Figura 4 - Etiologia do processo inflamatório



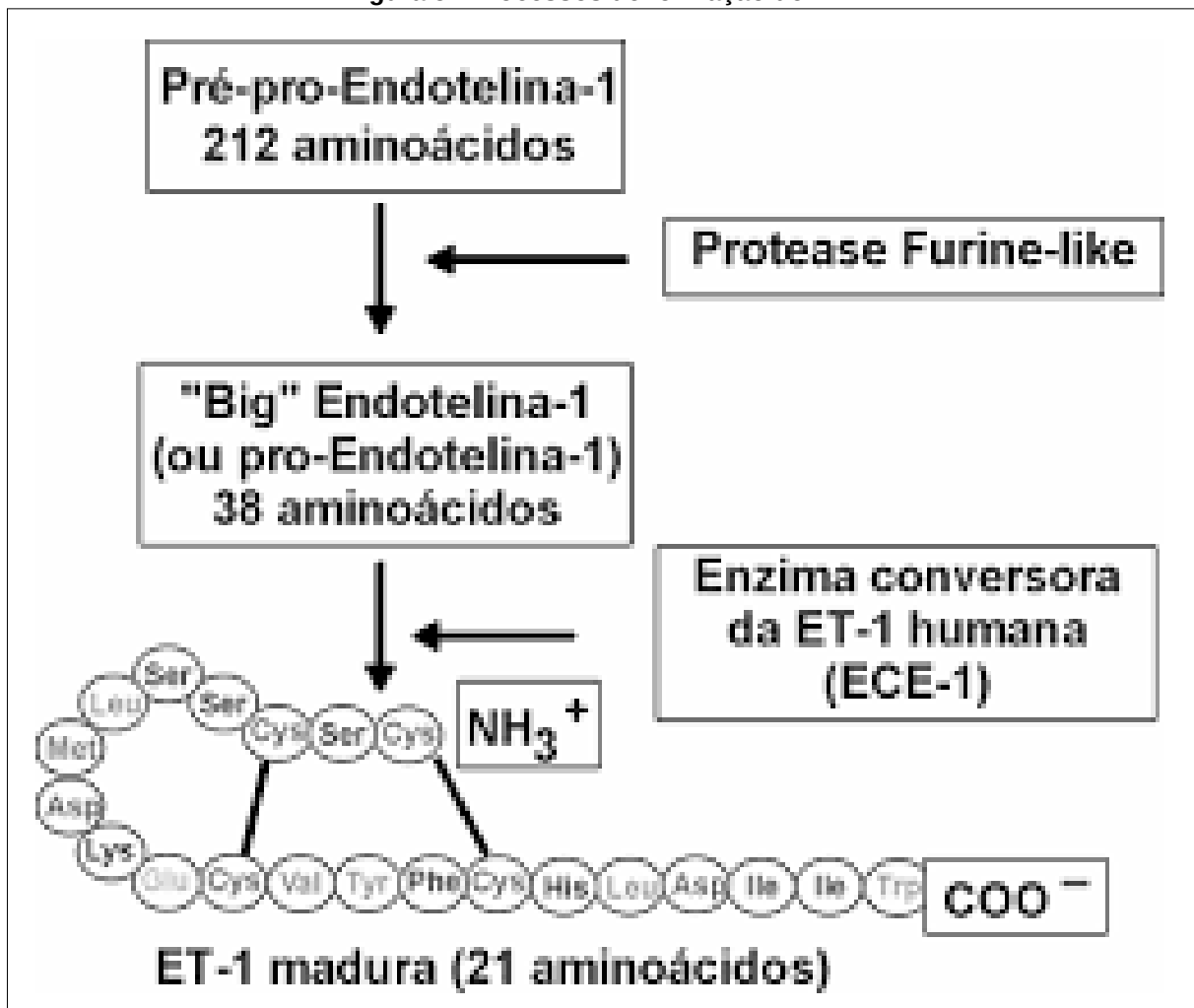
Outro mecanismo pró-inflamatório vem de aumentos induzidos por ET-1 na produção de células endoteliais de proteína quimioatraente de monócitos (MCP-1), um potente quimioatraente para monócitos. Tal mecanismo se dá por meio da ativação do receptor ETA, potencializado por TNF- α e IL-1 β . MCP-1 é uma quimiocina que desempenha um papel fundamental no recrutamento de monócitos / macrófagos para o rim e é secretada por células mononucleares e várias células não leucocíticas, incluindo células renais células residentes (SALEH, POLLOK, 2011).

O processo de remodelação vascular do endotélio causado pelas ET já está elucidado em vários estudos, que demonstram remodelação hipertrófica interna das artérias de resistência, inflamação vascular e disfunção endotelial. A aldosterona, um importante hormônio regulador do balanço eletrolítico, está envolvido diretamente com a modulação da ligação do receptor de esteróides ao gene da ET-1, podendo então, estabelecer uma ligação direta e importante do sistema endotelina e na lesão vascular mediada pela aldosterona (SCHIFFRIN, BRIET, 2013).

Além do remodelamento vascular, segundo Seccia *et al.* (2016), a ET-1 é responsável por causar fibrose tubérculo-intersticial por aumento da glicose e transição mesenquimal epitelial via ligação dependente de ET-1 em um ou em ambos os seus receptores. Esta ação causa aumento da síntese de colágeno, ativa metaloproteinases e provoca a migração celular de Rho-quinases e proteínas associadas, o que acarretará fibrose e contribuirá para a elevação da pressão arterial. Galié, Manes e Branzi (2004) explicam que o sistema de endotelina é constituído por genes ET, peptídeos pré e pró ET, duas peptidases ativadoras, três isoformas de ligante peptídico de 21 aminoácidos e dois receptores acoplados à proteína G.

Pode-se observar na Figura 5 as transformações que a ET sofre até que se torne o peptídeo com 21 aminoácidos e que irá desencadear o papel fisiológico quando se ligar aos respectivos receptores.

Figura 5 - Processos de formação de ET.



Fonte: (MULLE, 2002, p. 17).

O Quadro 2 mostra, de forma generalizada, os efeitos fisiológicos desencadeados pelas ETs em diversas estruturas celulares.

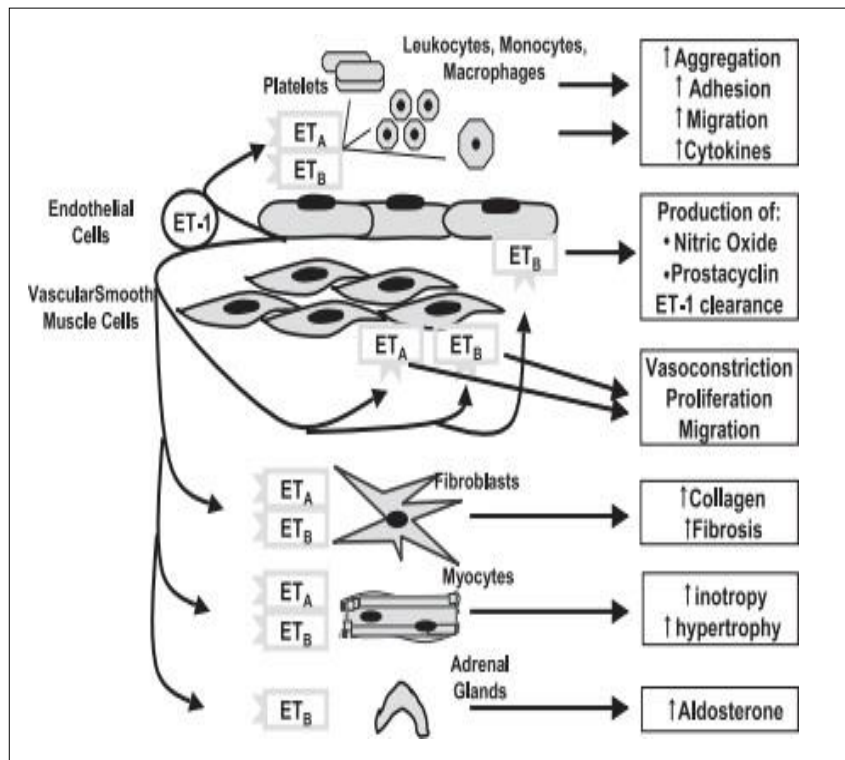
Quadro 2 – Ações Biológicas da Endotelina

Efeitos nos vasos sanguíneos e cardiovasculares	• Contração do músculo liso vascular; • Vasoconstrição coronária, proliferação celular; • Diminuição do débito cardíaco; • Remodelação da insuficiência cardíaca, arritmogênese; • Estimulação da produção de óxido nítrico e prostaciclina via receptores ETB; • As veias são mais sensíveis do que as artérias.
Efeitos renais	• Vasoconstrição renal via ETAR; • Redução da taxa de filtração glomerular; • Fluxo plasmático renal e reabsorção de sódio via ETBR; • Redução do fluxo de cloro no ramo ascendente da alça de Henle – efeito natriurético via ETBR.
Efeitos neuroendócrinos	• Aumento dos níveis de peptídeo natriurético, renina, angiotensina, aldosterona e catecolaminas; • Modulação das sinapses neurais.
Efeitos pulmonares	• Efeitos constritores pulmonares via ET-1 por ativação de tromboxanos; • Depuração de ET-1.
Outros efeitos	• Mitogênese; • Ativação da expressão gênica de proto-oncogenes; • Efeitos sobre a musculatura lisa do intestino e útero.

Fonte: (VALDEZ, 2013, p.76. Adaptado pelo autor)

A Figura 6 ilustra os efeitos da ET em diferentes tipos celulares.

Figura 6 - Representação esquemática dos efeitos da endotelina-1 em diferentes tipos de células.



Fonte: (GALIÉ; MANES; BRANZI, 2004)

Os autores Galié, Manes e Branzi (2004) explicam que os níveis plasmáticos de ET-1 são baixos em adultos saudáveis, portanto, em condições fisiológicas normais, ET-1 não é um hormônio circulante, mas atua como fator autócrino/parácrino em vários locais.

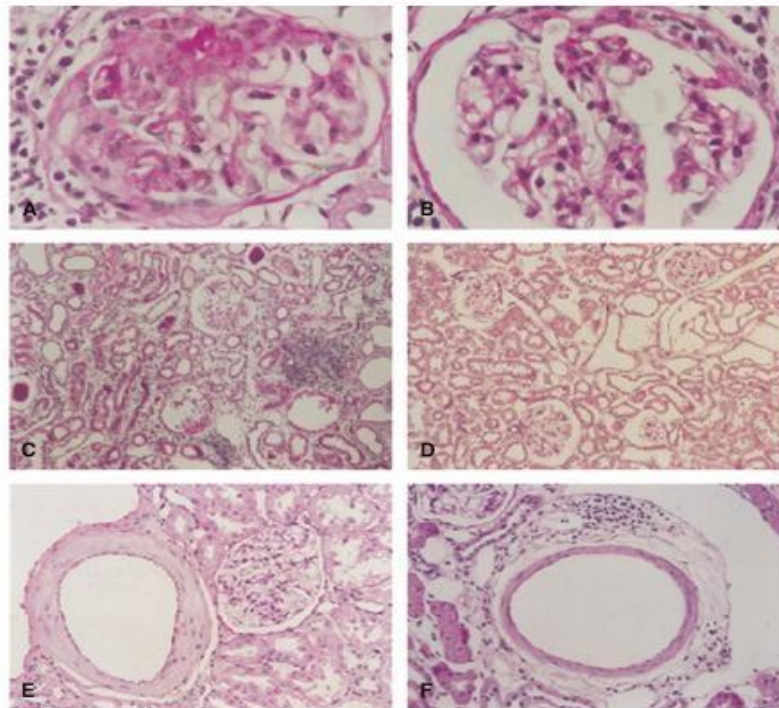
A estimulação cardíaca do receptor de ET-1 possui prós e contras. Como citado anteriormente, o aumento da contração de cálcio intracelular causa o aumento da contratilidade, que pode predispor ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Esse efeito pode ser atenuado pela ativação do receptor ET_B, que gera um efeito inotrópico negativo no coração. A ET-1 promove hipertrofia e aumento nos efeitos pró fibróticos, portanto, a aceleração da hipertrofia cardíaca e doenças do coração têm relação com este peptídeo (RAINHA, HORN, BENZA, 2012).

Os autores Raina, Horn e Benza (2012) explicam que os receptores de endotelina também são importantes mediadores da fisiologia renal. Ambos ETA e ETB desempenham importantes papéis com respectivas vasoconstrição e dilatação tanto em arteríolas aferentes quanto eferentes. Nas arteríolas aferentes, ET-1 estimula ambos os subtipos de receptores, resultando em vasoconstrição, o que piora a taxa de filtração glomerular. Os mesmos autores completam que:

O efeito da endotelina 1 é não seletivo nas arteríolas, com estimulação do ETA resultado em vasoconstrição e ETB inversamente causando vasodilatação. Juntos, os efeitos da ET-1 nesses receptores causam hipertensão glomerular, ocasionando a destruição do glomérulo. A ET-1, por meio da interação com ETA nas células mensageiras e podócitos, causam mudanças celulares que resultam glomeruloesclerose e proteinúria, o que leva a progressão da disfunção renal (RAINA; HORN; BENZA; 2012, p. 886).

Pode-se observar que o ERA (Antagonista do Receptor de Endotelina) seletivo Darusentan melhorou uma estrutura renal em um modelo não imunossuprimido de transplante renal, conforme evidenciado pela inibição da glomeruloesclerose e dano tubulointersticial e vascular, conforme ilustrado na Figura 7 (RAINA, HORN, BENZA, 2012, p. 888).

Figura 7 - Regressão da nefropatia com o uso de Darusentan

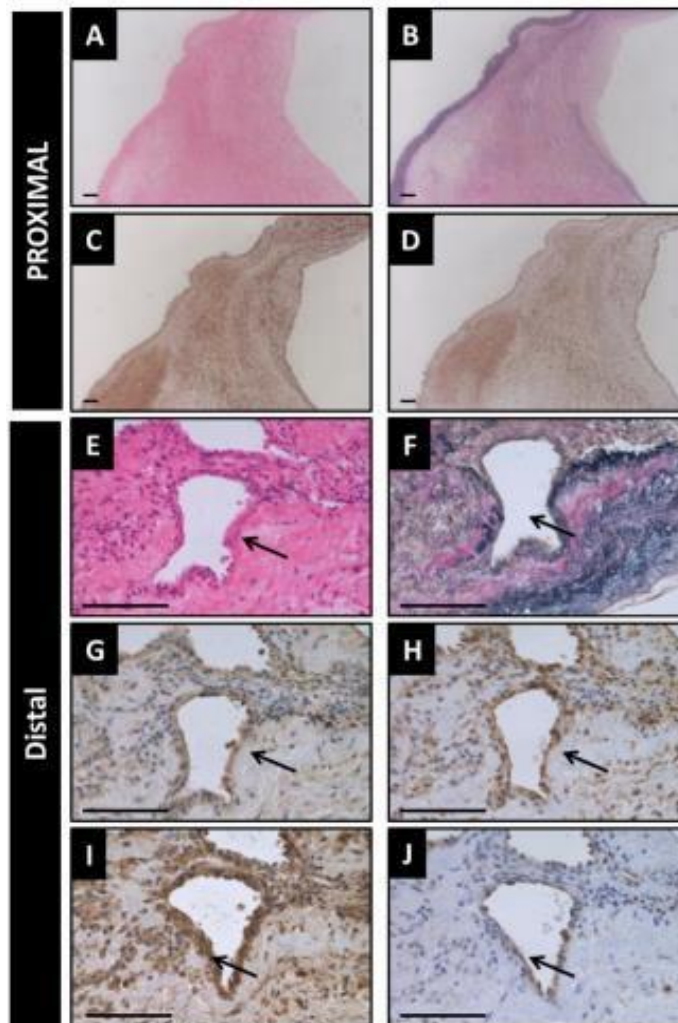


Fonte: (RAINA; HORN; BENZA, 2012, p. 889).

De acordo com Southwood et al. (2016), nas artérias pulmonares os receptores de endotelina A e B exercem os mesmos efeitos descritos pelos outros autores anteriormente, porém, com a diferença de que a ativação do ETB previne apoptose na célula do músculo liso pulmonar. Embora a ET-1 seja um importante vasoconstritor, ela é capaz de desencadear a proliferação de células do músculo liso nos pulmões.

Em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTC) ocorre o evento trombótico pulmonar, que obstrui as artérias pulmonares e aumenta os níveis de ET-1. Estes níveis são observados com a elevação nas artérias pulmonares vascularizadas (SOUTHWOOD *et al.*, 2016). A Figura 8 ilustra a histopatologia e expressão dos receptores de ET-1.

Figura 8: Histopatologia e expressão dos receptores de ET-1.



Fonte: SOUTHWOOD et al., 2016.

Em pacientes com hipertensão pulmonar, a expressão de ET-1 é aumentada. A resposta de contração deste potente vasoativo é dose dependente. A contração tem início imediatamente após a liberação de ET-1, que tem sua ação máxima após 30 minutos em distintos níveis de pressão arterial pulmonar (WILSON et al., 2018).

Portadores de hipertensão arterial pulmonar associada a doença cardíaca congênita (HAP - DCC), além de apresentarem inflamação sistêmica, possuem níveis de endotelina elevados. Devido ao seu potente efeito vasoconstritor, a ET-1 promove broncoconstrição e obstrução de vias aéreas nestes pacientes. Juntamente com a inflamação, a ET-1 está relacionada à patogênese de anormalidades pulmonares (LOW et al., 2018).

A Tabela 1 sintetiza a função exercida pela ET-1 em cada receptor, considerando o órgão envolvido e o tipo de célula. É indicado que as células do músculo liso vascular estimuladas por meio de receptores ETA exercem o aumento do efeito constritivo. Já a estimulação do receptor ETB exerce o maior efeito em outras células, gerando vasodilatação.

Tabela 1 – Expressão e função dos receptores ET-1 em condições fisiológicas
(Continua)

Órgão e tipo de célula	Função	ETA	ETB
Célula endotelial	Vasodilatação		+
Músculo liso vascular	Vasoconstrição	(+)	+
Coração			
Vasculatura coronária	Vasoconstrição	(+)	Mais
	Vasodilatação		+
Cardiomiócito	Inotrópico	(+)	(+)
Pulmão			
Artéria pulmonar	Vasoconstrição	(+)	+
	Vasodilatação		+
	Remoção de ET-1		+
Rim			
Artéria renal	Vasoconstrição	+	
	Vasodilatação		+
Artéria aferente	Vasoconstrição	+	+
Artéria eferente	Vasoconstrição	+	
	Vasodilatação		+
Vasculatura cortical	Vasoconstrição	+	
Vasculatura medular	Vasodilatação	?	+

Tabela 1 – Expressão e função dos receptores ET-1 em condições fisiológicas
(Conclusão)

Órgão e tipo de célula	Função	ETA	ETB
Célula mesangial	Contração	+	?
Cérebro		?	?
Vasculatura cerebral	Vasoconstrição	+	?
Hepatócitos	Vasodilatação	+	+
Neurônios		+	+
Osteoblastos		+	+
Queratinócitos		+	+
Adiposo		+	+
Fibroblastos		?	?
Astrócito		?	+
Outros órgãos		?	?
Glândula adrenal		?	?
Olho		?	?

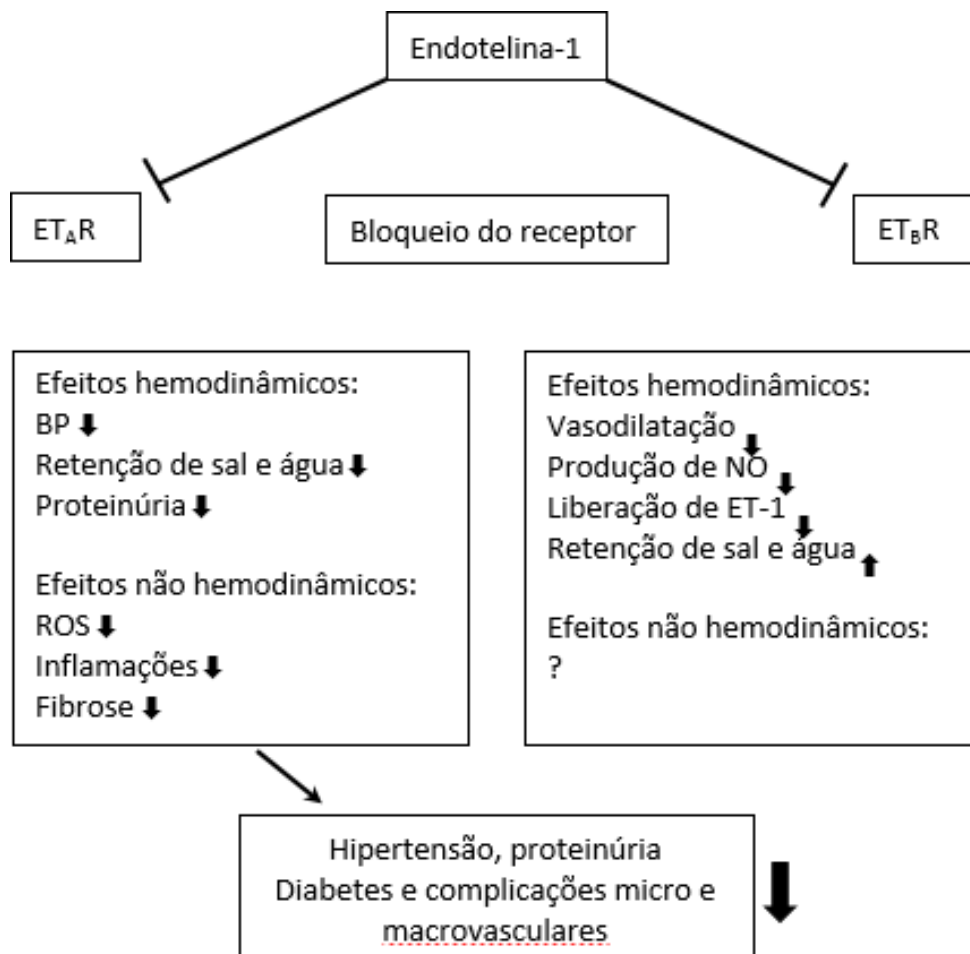
Fonte: (VALDEZ, 2013, p. 75. Adaptado pelo autor)

Alguns problemas de saúde, como infarto do miocárdio, HAS, aterosclerose, lúpus, sepse, câncer, diabetes e resistência à insulina, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e outras, possuem os níveis aumentados de ET-1 e a expressão e os números de receptores variam, sendo que o mais expresso é o ETB Segundo Miyagawa e Emoto (2014) os ERAs têm se mostrado muito eficientes em paciente com hipertensão arterial resistente, pois nesta condição fisiopatológica os níveis de endotelina estão aumentados no plasma (VALDEZ, 2013).

Em teoria, os antagonistas seletivos dos receptores de ETA, por não reduzirem a depuração de ET-1 e a vasodilatação causada pelo óxido nítrico mediada por ETB, são benéficos na redução da PA. Contudo, a seletividade do receptor pode apresentar alguns problemas, visto que ela se mostrou dose dependente e doses mais altas dos antagonistas seletivos de receptor ETA podem também bloquear o receptor ETB e causar toxicidade hepática (VALDEZ, 2013).

Na Figura 9 é apresentado um esquema proposto por Jandeleit-Dahnm e Watson (2012), onde se pode observar quais os efeitos gerados ao se bloquear os receptores de endotelina A e B.

Figura 9 - Respostas fisiológicas desencadeadas ao bloquear receptores de ET tipo A e B.



Fonte: (JANDELEIT-DAHNM, WATSON, 2012, p. 68. Adaptado pelo autor)

Ao se bloquear os receptores ETA e ETB observa-se diferentes efeitos fisiológicos. O bloqueio do receptor de ETA provoca redução da PA através da diminuição da retenção de água, sódio e proteinúria. Também diminui a produção de espécies reativas de oxigênio, inflamação e fibrose. Ao fazer o bloqueio do receptor de ETB, a vasodilatação causada pelo óxido nítrico é diminuída e ocorre a eliminação de ET-1, gerando retenção de água, sal e causando vasoconstrição (JANDELEIT-DAHNM; WATSON, 2012).

O medicamento Avosentan, que possui especificidade pelos receptores de ETA, foi utilizado em pacientes diabéticos em concomitância com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA) e observou-se uma relação positiva na razão entre albumina e creatinina, o que indica um importante papel da endotelina centralmente via ETA na patogênese da proteinúria, apesar dos efeitos adversos observados como retenção de líquido e fluidos e insuficiência cardíaca congestiva (JANDELEIT-DAHNM; WATSON, 2012).

A resistência à insulina e a síndrome metabólica causam um desarranjo nos mediadores de insulina, na vasodilatação causada pelo óxido nítrico e na liberação de ET-1, ocasionando vasoconstrição e elevação da PA. Ao se fazer a inibição de receptores ETA e ETB com medicamentos de ação mista em pacientes diabéticos tipo 2, houve uma melhora no fluxo sanguíneo (JANDELEIT-DAHNM; WATSON, 2012).

Estudos mostram que a superexposição ao prepro ET-1 prejudica a vasodilatação e causam disfunção endotelial (o que são pré-requisitos para o desenvolvimento de aterosclerose), aumentam os níveis de espécies reativas de oxigênio e causam inflamação na vasculatura. Ao se fazer o bloqueio de receptores ETA, nota-se uma melhora na função endotelial mediada pelo óxido nítrico (JANDELEIT-DAHNM; WATSON, 2012).

Evidências em animais mostram que o bloqueio dos receptores ETA permite uma regressão nas lesões ateroscleróticas. O avosentan foi capaz de prevenir simultaneamente lesão renal em aterosclerose avançada e o desenvolvimento de placas de ateroma. O que explica isso é a ação do medicamento na redução do estresse oxidativo vascular e da inflamação causada por macrófagos vasculares. Também foi observado uma redução na nefropatia diabética (JANDELEIT-DAHNM; WATSON, 2012).

Os efeitos adversos dos ERAs são decorrentes da vasodilatação. Dentre eles, pode-se citar: cefaléia, náuseas, tonturas, inchaços, congestão nasal e dificuldade de respirar. A interação da ET com seu receptor do tipo B no túbulo renal promove a diurese e natriurese. Ao bloquear o receptor ETB, pode haver retenção de líquidos e edema (JANDELEIT-DAHNM; WATSON, 2012).

O uso de um antagonista do receptor de ETA em pacientes portadores de doenças renais causa efeitos vasodilatadores e hemodinâmicos redutores da PA. Estes pacientes apresentam o efeito vasoconstritor da ET intensificado em decorrência da diminuição da função renal, que contribui para o aumento da PA. Esta classe de medicamentos é capaz de reduzir os danos causados pela ET-1 no rim, visto que, a ET-1 está relacionada com a fisiopatologia da doença renal (MIYAGAWA; EMOTO, 2014).

O medicamento Bosentan é antagonista não seletivo dos receptores de ET e o Ambrisentan é seletivo para o receptor ETA. Ambos já são clinicamente aplicados em humanos para o tratamento de Hipertensão Arterial Pulmonar e úlceras digitais na escleroderma (JANDELEIT-DAHNM; WATSON, 2012).

O Bosentan teve sua eficácia comparada com o Enalapril (iECA) no início de seu uso clínico, porém, observou-se uma acentuação nos efeitos adversos. O Durasentan é um antagonista de receptores ETA que mostra eficácia clínica, sem a presença de efeitos adversos acentuados. Em portadores de HAS resistentes com uso concomitante de 3 ou mais anti-hipertensivos, Durasentan demonstrou ser eficaz na redução na PA. A retenção de líquido causada por ele pode ser tratada com diuréticos (MIYAGAWA; EMOTO, 2014).

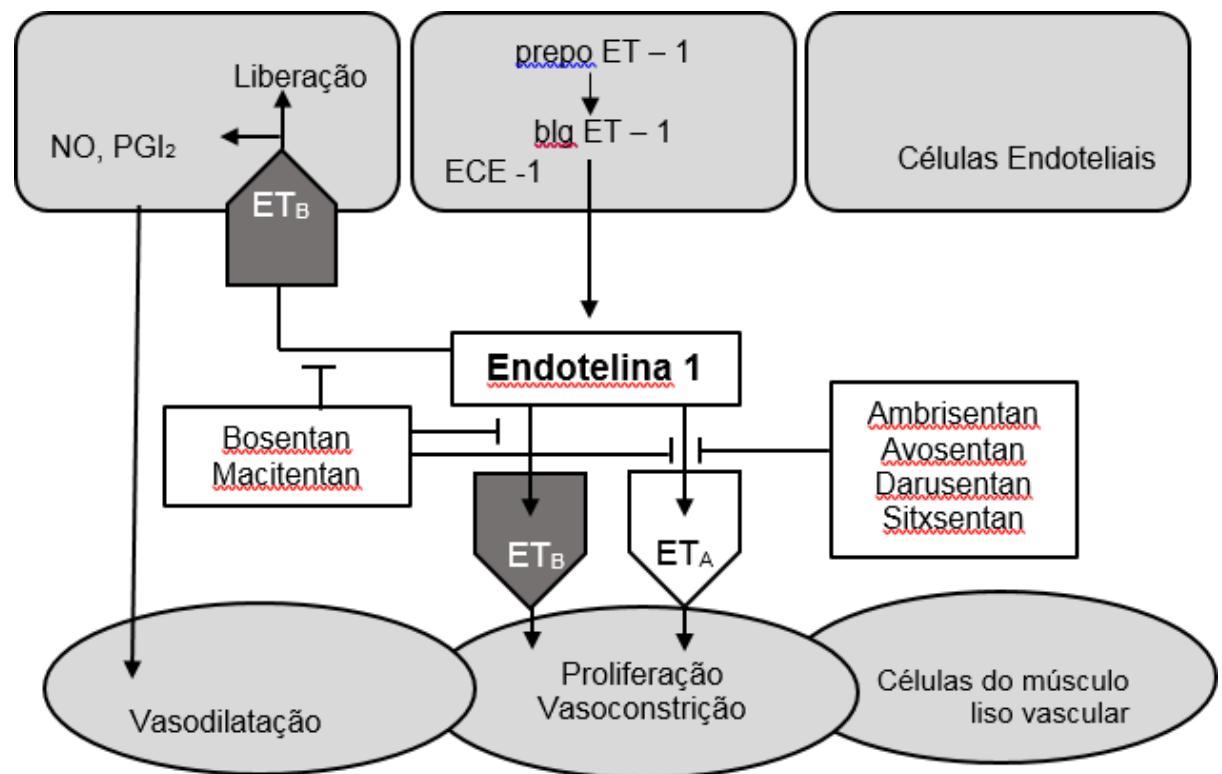
O Macicentan, medicamento também pertencente a classe dos ERAs, tem especificidade em bloquear a ligação da ET-1 nos receptores A e B. Este, tem um aumento na afinidade ao receptor, na potência e na sua meia vida de ocupação de receptor quando comparado com outros ERAs. Devido a essas características, seu uso pode ser indicado com eficácia superior no tratamento de hipertensão pulmonar ao invés dos já conhecidos Bosentan e Ambrisentan. Não foram relatados aumentos na hepatotoxicidade ao se utilizar este medicamento e nem aumento de edema periférico. Houve uma melhora no relaxamento de vias aéreas constatados por ecocardiogramas e teste de caminhada (TYNAN et al., 2019).

Outra opção terapêutica para uso dos ERAs é no controle da lesão induzida pela hipertensão em órgãos alvos (MIYAGAWA; EMOTO, 2014). O Avosentan, antagonista do receptor de ETA, é capaz de reduzir a perda de proteína em pacientes diabéticos tipo 2 que possuem hipertensão (MANN et al. 2010).

Segundo YUAN et al., 2016, a biodisponibilidade dos antagonistas dos receptores de ETA, tais como Durasentan, Atrosentan e Avosentan, é de 70 a 80%. Já o Bosentan, antagonista não seletivo do receptor de endotelina, possui sua biodisponibilidade em 50% e o Tezosentan, outro antagonista não seletivo, é apenas utilizado em infusão. Tem se evidenciado que antagonistas seletivos do receptor ETA têm melhor efeito anti-hipertensivo em relação aos não seletivos.

Os autores Miyagawa e Emoto (2014) demonstram, conforme apresentado na Figura 10, o sistema de endotelina vascular e ERAs que foram examinados em ensaios clínicos para HAS e hipertensão pulmonar.

Figura 10 – Representação do bloqueio de endotelina pelos antagonistas de receptores de endotelina tipo A



Fonte: (MIYAGAWA; EMOTO, 2014 – Adaptado pelo autor).

5 CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão da literatura permitem concluir que a ET-1 está intimamente relacionada com a HAS, causando danos aos rins, pulmões, vasculatura, dentre outros. Devido a ampla distribuição de ambos os receptores de endotelina (ETA e ETB), o efeito vasoconstritor da ET é observado em diferentes células, tecidos e órgãos. Apesar do efeito vasodilatador dependente do óxido nítrico e prostaciclina, exercido quando a ET se liga ao receptor ETB, o saldo final é a vasoconstrição mediada pelo receptor ETA.

Apesar dos efeitos deletérios causados pela ET, a mesma é de fundamental importância para a manutenção da homeostasia hemodinâmica. O bloqueio de seus receptores tem sido estudado como um importante alvo terapêutico para o manejo da HAS resistente, da hipertensão pulmonar, das injúrias renais e na regressão de remodelamento cardiovascular.

Estudos estão sendo feitos massivamente em torno dos antagonistas dos receptores de endotelinas para que seus mecanismos de ação e os efeitos possam ser claramente elucidados, possibilitando o uso seguro desses medicamentos. Há evidências de que os antagonistas dos receptores de endotelinas são capazes de reduzir os valores pressóricos e os danos causados pela HAS resistente (lesões em órgãos-alvos) e são bem tolerados para tratamento em associação ou isoladamente, quando outros agentes anti-hipertensivos não produzem o efeito desejado (hipertensão resistente) e na hipertensão pulmonar, visto que o pulmão é um dos órgãos que mais sofrem os efeitos vasoconstritores da endotelina.

REFERÊNCIAS

- ADAMEOVA, A.; ABDELLATIF, Y.; DHALLA, N. S. Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress-induced heart disease. **Can J Physiol Pharmacol**, [s.l.], v. 87, n. 8, p.493-514. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19767873/>. Acesso em: 25 set. 2020.
- BOESEN, E. I. Endothelin receptors, renal effects and blood pressure. **Curr Opin Pharmacol**, [s.l.], v. 21, p. 25-34, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25544397/>. Acesso em: 25 set. 2020.
- CHAPMAN, M. J.; SPOSITO, A.C. Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. **Pharmacol Ther**, [s.l.], v. 117, n. 3, p.354-373. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18215759/>. Acesso em: 25 set. 2020.
- FIÓRIO, C. E. *et al.*. Prevalência de hipertensão arterial em adultos no município de São Paulo e fatores associados. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s.l.], v. 23, p. 1-13, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/XtSqwLZJsQBv6Hn56gg5HMk/?lang=pt>. Acesso em: 25 set. 2020.
- GALIÉ, N.; MANES, A.; BRANZI, A.. O sistema de endotelina na hipertensão arterial pulmonar. **Revista Cardiovascular Research**, [s.l.], v. 61, p. 227-237. fev. 2004. Disponível em: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article/61/2/227/423647>. Acesso em 25 set. 2020.
- GONSALEZ, S. R. *et al.*. Atividade inadequada do sistema renina-angiotensina-aldosterona local durante período de alta ingestão de sal: impacto sobre o eixo cardiorrenal. **Braz J. Nephrol**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 2, p. 170-178. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/tSXsxrKfpg97dyFSdFf5jWN/abstract/?lang=pt>. Acesso em 25 set. 2020.
- JANDELEIT-DAHME, K. A.; WATSON, A. M. The endothelin system and endothelin receptor antagonists. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, [s.l.], v. 21, n. 1, p. 66-71, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22123210/>. Acesso em 25 set. 2020.
- KOSTOV K. *et al.*. Serum Concentrations of Endothelin-1 and Matrix Metalloproteinases-2, -9 in Pre-Hypertensive and Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes. **International Journal of Molecular Science**, [s.l.], v. 17, n. 8, p. 1182, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27490532/>. Acesso em 25 set. 2020.
- MANN, J. *et al.* Avosentan for overt diabetic nephropathy. **Journal Am Soc. Nephrol**, [s.l.], v. 21, p. 527-535, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20167702/>. Acesso em 25 set. 2020.

MARTINS, R. D. S. SANTIAGO, L. M. REIS, M. T. Pessoas que sofrem de hipertensão arterial: implicações na atividade médica das diferenças entre os controlados e os não controlados. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, [s.l.], v. 38, n.11, p.745-753. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255119304834#:~:text=Conclus%C3%A3o,de%20anti%E2%80%90inflamat%C3%B3rios%20n%C3%A3o%20esteroide>. Acesso em 25 set. 2020.

MENGUE, S. S. *et al.*. Acesso e uso de medicamentos para hipertensão arterial no Brasil. **Revista Saúde Pública**, [s.l.], v. 50, n. 2, p. 1-8, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/Q8rkJR7H3ZJXRSjqW4WfRLD/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em 25 set. 2020.

MEYERS, K. E. C.; SETHNA, C. Antagonistas da endotelina na hipertensão e doença renal. **PediatrNephrol**, [s.l.], v. 28, p.711–720, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2316-4>. Acesso em: 24 set. 2020.

MIYAGAWA, K. EMOTO, N. Current state of endothelin receptor antagonism in hypertension and pulmonary hypertension. **Ther Adv Cardiovasc Dis.**, [s.l.], v. 8, n. 5, p. 202-216, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24990369/>. Acesso em: 24 set. 2020.

MULLE, L. D.. **Perfil dos níveis plasmáticos de endotelina-1 em lactentes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea**. 2002. 67 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Cardiologia e Cardiovasculares, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/7400/000543633.pdf?sequence=>. Acesso em: 25 set. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Health Estimates 2016: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2016**. Geneva: WHO; 2016. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html. Acesso em: 20 set. 2020.

PEREIRA, M.C.; RIBEIRO, L. Stresse, catecolaminas e risco cardiovascular. **Arquivos de Medicina**, Porto, v. 26, n. 6, p.245-253, 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/273476779_Stresse_Catecolaminas_e_Risco_Cardiovascular. Acesso em: 20 set. 2020.

PETRAMALA, LUIGI; *et al.*. Plasma endothelin-1 levels in patient with resistant hypertension: effects of renal sympathetic denervation, **Annals of Medicine**, [s.l.], v. 49, n. 5, p. 396-403, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28084122/>. Acesso em: 20 set. 2020.

RAINA, A. HORN, E. T. BENZA, R. L. A fisiopatologia da endotelina nas complicações após o transplante de órgãos sólidos: um novo papel terapêutico potencial para os antagonistas do receptor de endotelina. **Revista de Transplantes.**, [s.l.], v. 94, ed. 9, p. 885-893. nov. 2012. Disponível em: https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=pt-BR&prev=search&pto=aue&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2012/11150/The_Pathophysiology_of_Endothelin_in_Complications.1.aspx&usg=ALkJrhgCCaUOefuDqLp96Ob_OGsLOmY7jg> Acesso em: 14 nov. 2020.

RAUTUREAU, YOHANN; SCHIFFRIN, ERNESTO L. Endothelin en hipertension: an update. **Curr Opin Nephrol Hypertens.**, [s.l.], v. 21, n. 2, p. 128-136. mar. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22257795/>. Acesso em: 14 nov. 2020.

SALEH, M. A.; POLLOCK, D. M. Endothelin in Renal Inflammation and Hypertension. **Contrib Nephrol. Basel, Karger**, [s.l.], v. 172, p. 160-170. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21893997/>. Acesso em: 14 nov. 2020.

SCHIFFRIN, E. L.; BRIET, M. Vascular actions of aldosterone. **Journal Vasc Res.**, [s.l.], v. 50, n. 2, p. 89-99, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23172373/>. Acesso em: 14 nov. 2020.

COMELLAS, A. P.; BRIVA, A. Role of endothelin-1 in Acute Lung Injury. **Transl Res.**, [s.l.], v. 153, p. 263-27, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3046772/>. Acesso em: 14 nov. 2020.

SECCIA, T. M. *et al.* Endothelin-1 Drives Epithelial-Mesenchymal Transition in Hypertensive Nephroangiosclerosis. **Journal Am Heart Assoc.**, [s.l.], v. 5, n. 7, p. 1-16, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27444511/>. Acesso em: 14 nov. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq. Bras. Cardiol.**, Rio de Janeiro, v. 107, n. 3, p. 1-83, 2016. Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIAL.pdf. Acesso em: 14 nov. 2020.

SOUTHWOOD, M. *et al.* Receptores de endotelina ETA predominam na hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. **Ciências da Vida.**, [s.l.], v. 159, p. 104-110, ago. 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320516300868?via%3Dihub>. Acesso em: 25 nov. 2020.

SPEED, J. S.; POLLOCK, D. M. Endothelin, Kidney Disease, and Hypertension. **National Institutes of Health.**, [s.l.], v. 61, n. 6, p. 1142-1145. jun. 2013. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hypertensionaha.113.00595>. Acesso em: 25 nov. 2020.

TEIXEIRA, BRUNO COSTA et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 13, n. 2, p. 108-115, abr./jun. 2014. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/jvb/v13n2/pt_1677-5449-jvb-13-02-00108.pdf. Acesso em: 25 nov. 2020.

TENG J. et al.. Inappropriate elevated endothelin-1 plays a role in the pathogenesis of intradialytic hypertension. **Hemodial Int.**, [s.l.], v. 19, n. 2, p. 279-86, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25345870/>. Acesso em: 25 nov. 2020.

TOUYZ, R. M. Contração do músculo liso vascular na hipertensão. **Cardiovasc. Res.**, [s.l.], v. 114, n. 4, p. 529-539. 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/cardiovasces/article/114/4/529/4831102>. Acesso em: 25 nov. 2020.

TYNAN, R. H.; K. HANNON, T.; GABBAY, E. Pulmonary arterial hypertension outcomes upon endothelin-1 receptor antagonist switch to macitentan. **Journal of International Medical Research**, [s.l.], v. 47, n. 5, p. 2177-2186. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975046/>. Acesso em: 25 nov. 2020.

UFRJ - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO. **Bioquímica do Sangue: Tecido Vascular**. Apostila do Instituto de Bioquímica Médica. Disponível em: <https://pt.slideshare.net/manetoufrj/4-bioquimica-do-sangue-tecido-vascular-16328264>. Acesso em: 14 nov. 2020.

VALDEZ, Neil Flores. Endotelina-1: vasoconstritor intrínseco do endotélio vascular. **Revista Med.**, [s.l.], v. 21, n. 2, p. 64-78, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v21n2/v21n2a08.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2020.

YANAGISAWA M. Endothelin system: The double-edged sword in health and disease. **Annu Revist Pharmacol.**, [s.l.], v. 41, p. 851-876, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11264479/>. Acesso em: 25 nov. 2020.

YUAN, W. et al.. Endothelin-receptor antagonist can reduce blood pressure in patients with hypertension: ametaanalysis. **Blood Pressure**, [s.l.], v. 26, n. 3, p. 139-149. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27808564/>. Acesso em: 25 nov. 2020.