



## **ESTRESSE OXIDATIVO ENDOTELIAL E DESACOPLAMENTO DA ENOS COMO DETERMINANTES DA PERDA DA VASODILATAÇÃO DEPENDENTE DO ENDOTÉLIO EM DOENÇAS CARDIOVASCULARES INICIAIS.**

Jorge Ebersson de Oliveira Santana<sup>1</sup>, Ana Clara Alves Gomes<sup>1</sup>, Bianca Leite de Araújo Petrônio<sup>1</sup>, Davi Araújo de Moraes<sup>1</sup>, Dayro Rodrigues de Lima Coutinho<sup>1</sup>, Emanuel Levi da Silva<sup>1</sup>, Iara Sousa Moura<sup>1</sup>, Maria Alice Santos Nardini<sup>1</sup>, Maria Gabriella Cavalcante de Lima<sup>1</sup>, Maria Letícia Santana Matos<sup>1</sup>, Sara Araújo de Moraes<sup>1</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n1p154-172>

Artigo recebido em 29 de Novembro e publicado em 9 de Janeiro de 2026

### **REVISÃO DE LITERATURA**

#### **RESUMO**

**Introdução:** A disfunção endotelial emerge precocemente nas doenças cardiovasculares como alteração funcional antecedendo lesões estruturais avançadas, sendo fortemente modulada por desequilíbrio redox e redução da biodisponibilidade de óxido nítrico. **Objetivos:** Integrar, em perspectiva mecanística, os fundamentos fisiológicos da sinalização endotelial, os mecanismos do estresse oxidativo e do desacoplamento da eNOS e suas repercussões sobre a vasodilatação dependente do endotélio, com ênfase em estágios iniciais de doença cardiovascular. **Material e métodos:** Revisão narrativa mecanística da literatura (últimos cinco anos), baseada em estudos revisados por pares, em inglês, português e espanhol, obtidos em bases indexadas (PubMed/MEDLINE, Scopus, SciELO e BVS), excluindo literatura cinzenta e duplicatas. **Resultados:** O estresse oxidativo endotelial reduz a biodisponibilidade de NO por neutralização reativa e por comprometimento da via NO–GMPC, além de favorecer oxidação de cofatores críticos. O desacoplamento da eNOS configura ponto central ao integrar diminuição de NO e aumento de espécies reativas, estabelecendo circuito autossustentado de disfunção endotelial. A consequência funcional é a perda progressiva da vasodilatação dependente do endotélio, com repercussões hemodinâmicas e microvasculares detectáveis antes de alterações estruturais avançadas, contribuindo para rigidez vascular e transição para fenótipos pró-inflamatórios e pró-trombóticos. **Conclusões:** O eixo estresse oxidativo–desacoplamento da eNOS–perda de vasodilatação dependente do endotélio constitui continuum mecanístico determinante na doença cardiovascular inicial. Estratégias terapêuticas coerentes devem visar restaurar equilíbrio redox, preservar cofatores e eficiência da via NO–GMPC e promover recoupling sustentado da eNOS.

**Palavras-chave:** disfunção endotelial, estresse oxidativo, óxido nítrico, eNOS, doenças cardiovasculares.



# ENDOTHELIAL OXIDATIVE STRESS AND eNOS UNCOUPLING AS DETERMINANTS OF THE LOSS OF ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASODILATION IN EARLY CARDIOVASCULAR DISEASES

## ABSTRACT

**Introduction:** Endothelial dysfunction emerges early in cardiovascular disease as a functional alteration preceding overt structural vascular lesions and is strongly shaped by redox imbalance and reduced nitric oxide bioavailability. **Objectives:** To integrate, from a mechanistic perspective, the physiological basis of endothelial signaling, the molecular mechanisms of oxidative stress and eNOS uncoupling, and their functional impact on endothelium-dependent vasodilation, with emphasis on early cardiovascular disease. **Material and methods:** Mechanistic narrative review of peer-reviewed literature from the last five years, in English, Portuguese, and Spanish, retrieved from indexed databases (PubMed/MEDLINE, Scopus, SciELO, and BVS), excluding grey literature and duplicates. **Results:** Endothelial oxidative stress decreases NO bioavailability through rapid chemical inactivation and impairment of NO–cGMP signaling, while promoting oxidation of critical cofactors. eNOS uncoupling represents a central inflection point by combining reduced NO synthesis with increased reactive oxygen species generation, reinforcing a self-sustained dysfunctional endothelial phenotype. Functionally, this drives progressive loss of endothelium-dependent vasodilation, with early hemodynamic and microvascular consequences detectable before advanced structural remodeling, thereby contributing to vascular stiffness and pro-inflammatory/pro-thrombotic shifts. **Conclusions:** The oxidative stress–eNOS uncoupling–loss of endothelium-dependent vasodilation axis constitutes a mechanistic continuum that shapes early cardiovascular disease. Coherent therapeutic strategies should target durable restoration of vascular redox balance, preservation of cofactors and NO–cGMP efficiency, and sustained eNOS recoupling.

**Keywords:** endothelial dysfunction, oxidative stress, nitric oxide, eNOS, cardiovascular diseases.

Instituição afiliada – FACULDADE PARAÍSO

Autor correspondente: *Jorge Ebersson de Oliveira Santana* [jorqeberson@gmail.com](mailto:jorqeberson@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





## **INTRODUÇÃO**

A disfunção endotelial é atualmente reconhecida como um dos eventos fisiopatológicos mais precoces e determinantes no desenvolvimento das doenças cardiovasculares, antecedendo alterações estruturais detectáveis e manifestações clínicas estabelecidas. O endotélio vascular atua como um órgão metabolicamente ativo, responsável pela regulação do tônus vascular, da hemostasia, da inflamação e do equilíbrio redox, exercendo papel central na manutenção da homeostase cardiovascular. Alterações funcionais nesse sistema comprometem a capacidade adaptativa da parede vascular e favorecem um ambiente pró-inflamatório, pró-trombótico e vasoconstritor, configurando um terreno propício à progressão da doença cardiovascular desde suas fases iniciais (Wang et al., 2024).

No centro da função endotelial encontra-se o óxido nítrico (NO), principal mediador da vasodilatação dependente do endotélio, produzido predominantemente pela óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). Em condições fisiológicas, o NO exerce efeitos vasoprotetores amplos, incluindo relaxamento do músculo liso vascular, inibição da agregação plaquetária, modulação da inflamação e prevenção da proliferação celular. A atividade adequada da eNOS depende de um complexo arranjo estrutural e bioquímico, envolvendo dimerização enzimática, disponibilidade de substrato, presença de cofatores essenciais - como o tetraidrobiopterina (BH<sub>4</sub>) - e regulação fina por mecanismos pós-traducionais. Perturbações nesse sistema comprometem a produção de NO e representam um marco inicial da disfunção endotelial, com repercussões diretas sobre a integridade funcional da vasculatura (Tran et al., 2022).

Entre os principais fatores responsáveis pela perda da função endotelial, o estresse oxidativo emerge como mecanismo central e integrador. O aumento sustentado da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), associado à redução da capacidade antioxidante endógena, promove a rápida inativação do NO e altera profundamente a sinalização vascular dependente desse mediador. Além disso, o estresse oxidativo não apenas reduz a biodisponibilidade do NO, mas também induz alterações estruturais e funcionais em proteínas-chave do endotélio, afetando a organização da sinalização redox e favorecendo a transição para um fenótipo



disfuncional. Esse desequilíbrio redox estabelece um ambiente propício à inflamação vascular, à ativação endotelial e à progressão precoce da doença cardiovascular (Shaito *et al.*, 2022).

Avanços recentes na biologia vascular demonstraram que a disfunção endotelial associada ao estresse oxidativo não pode ser explicada apenas pela neutralização química do NO, mas envolve modificações qualitativas profundas na própria maquinaria enzimática responsável por sua síntese. Nesse contexto, o conceito de desacoplamento da eNOS representa uma mudança paradigmática na compreensão da fisiopatologia endotelial. Durante esse processo, alterações no microambiente redox e na disponibilidade de cofatores promovem a dissociação funcional da eNOS, que passa a transferir elétrons para o oxigênio molecular, gerando ânion superóxido em vez de NO. Esse fenômeno transforma a eNOS de enzima vasoprotetora em fonte adicional de estresse oxidativo, amplificando o dano endotelial e perpetuando um ciclo autossustentado de disfunção vascular (Janaszak-Jasiecka *et al.*, 2023).

Do ponto de vista funcional, o desacoplamento da eNOS compromete diretamente a vasodilatação dependente do endotélio, considerada um dos marcadores mais sensíveis da saúde vascular. A redução da biodisponibilidade de NO afeta a ativação da guanilato ciclase solúvel e a sinalização mediada por GMP cíclico no músculo liso vascular, resultando em perda da capacidade vasodilatadora, aumento do tônus basal e maior suscetibilidade a respostas vasoconstritoras. Evidências experimentais e clínicas indicam que essas alterações ocorrem em estágios iniciais das doenças cardiovasculares, precedendo o aparecimento de hipertensão estabelecida, aterosclerose avançada ou eventos clínicos maiores, o que confere relevância diagnóstica e prognóstica ao estudo desses mecanismos (Montiel *et al.*, 2022).

Apesar do reconhecimento crescente do papel do estresse oxidativo e do desacoplamento da eNOS na disfunção endotelial, a literatura ainda apresenta uma fragmentação conceitual entre mecanismos moleculares, consequências funcionais e implicações clínicas precoces. Muitas revisões abordam esses elementos de forma isolada, sem integrar de maneira sistemática a transição do desequilíbrio redox para a perda da vasodilatação dependente do endotélio e sua relevância nas fases iniciais das doenças cardiovasculares. Diante disso, o presente artigo tem como objetivo revisar, de



forma mecanística e integrativa, os determinantes do estresse oxidativo endotelial, os principais mecanismos envolvidos no desacoplamento da eNOS e suas consequências funcionais e clínicas precoces, destacando potenciais alvos terapêuticos voltados à preservação da função endotelial.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão narrativa mecanística da literatura, orientada à integração de evidências experimentais e clínicas sobre estresse oxidativo endotelial, desacoplamento da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e perda da vasodilatação dependente do endotélio em doenças cardiovasculares iniciais. A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), contemplando publicações dos últimos cinco anos, nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram utilizados descritores e termos livres combinando, por operadores booleanos, os seguintes eixos conceituais: “endothelial dysfunction”, “oxidative stress”, “nitric oxide”, “endothelial nitric oxide synthase”, “eNOS uncoupling”, “tetrahydrobiopterin”, “NADPH oxidase”, “redox signaling”, “flow-mediated dilation” e correlatos.

Foram elegíveis artigos originais e revisões por pares que abordassem mecanismos moleculares e/ou implicações funcionais e clínicas da disfunção endotelial associada ao desequilíbrio redox e ao desacoplamento da eNOS, com ênfase em eventos precoces ou subclínicos. Foram excluídos preprints, literatura cinzenta, comunicações não revisadas por pares, duplicatas e trabalhos cujo foco não se relacionasse diretamente ao eixo estresse oxidativo–eNOS–biodisponibilidade de óxido nítrico–vasodilatação dependente do endotélio. A seleção foi conduzida por triagem de títulos e resumos, seguida de leitura em texto completo para confirmação de elegibilidade. A síntese foi conduzida de forma temática, priorizando coerência mecanística e integração translacional entre achados experimentais, marcadores funcionais e implicações em risco cardiovascular inicial.



## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Fisiologia Endotelial E Biodisponibilidade Do Óxido Nítrico**

O endotélio vascular exerce papel central na regulação da homeostase cardiovascular por meio da integração de sinais mecânicos, metabólicos e bioquímicos que modulam o tônus vascular e o fenótipo funcional da parede arterial. Nesse contexto, o óxido nítrico (NO) constitui o principal mediador vasodilatador derivado do endotélio, atuando de forma paracrina sobre o músculo liso vascular e exercendo efeitos anti-inflamatórios, antitrombóticos e antiproliferativos. A manutenção de níveis adequados de NO é, portanto, essencial para a preservação de um estado vascular quiescente, sendo sua redução um marcador funcional sensível de comprometimento endotelial, mesmo em fases iniciais das doenças cardiovasculares (Wang et al., 2024).

A síntese endotelial de NO é catalisada predominantemente pela óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), uma enzima cuja atividade depende de uma organização estrutural altamente regulada. A eNOS funciona como um dímero obrigatório, no qual a transferência eletrônica entre os domínios redutase e oxigenase permite a conversão da L-arginina em NO e L-citrulina. Esse processo requer a presença coordenada de cofatores essenciais, incluindo nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido (NADPH), flavina adenina dinucleotídeo (FAD), flavina mononucleotídeo (FMN) e, de forma crítica, o tetraidrobiopterina (BH<sub>4</sub>), responsável por estabilizar o dímero enzimático e garantir o acoplamento eficiente da reação catalítica. A integridade dessa arquitetura molecular é determinante para a produção adequada de NO em condições fisiológicas (Tran et al., 2022).

Além da dependência estrutural e bioquímica, a atividade da eNOS é fortemente influenciada por sua localização subcelular no endotélio. A compartimentalização da enzima em domínios específicos, como as caveolas da membrana plasmática e o



complexo de Golgi, modula sua interação com proteínas regulatórias, cofatores e vias de sinalização intracelular. A associação da eNOS com caveolas permite uma resposta rápida a estímulos hemodinâmicos e agonistas vasoativos, enquanto sua redistribuição para outros compartimentos celulares altera o perfil funcional da enzima. Assim, a organização espacial da eNOS não representa um fenômeno passivo, mas um determinante ativo da eficiência da síntese de NO e da capacidade adaptativa do endotélio vascular (Villadangos *et al.*, 2024).

Uma vez produzido, o NO difunde-se rapidamente para o músculo liso vascular, onde ativa a guanilato ciclase solúvel, promovendo o aumento das concentrações intracelulares de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) e a ativação subsequente da proteína quinase G. Essa cascata sinalizadora culmina na redução do cálcio intracelular e no relaxamento do músculo liso, configurando o principal mecanismo da vasodilatação dependente do endotélio. Paralelamente, a sinalização mediada por NO modula a expressão gênica, a adesão leucocitária e a agregação plaquetária, integrando efeitos hemodinâmicos e anti-inflamatórios que sustentam a função vascular normal. A interrupção dessa via, mesmo de forma parcial, compromete a resposta vasodilatadora e favorece um ambiente pró-vasoconstritor e pró-inflamatório (Tran *et al.*, 2022).

A regulação fisiológica da eNOS e da biodisponibilidade de NO é ainda profundamente modulada por forças hemodinâmicas, em especial pelo estresse de cisalhamento gerado pelo fluxo sanguíneo laminar. Esse estímulo mecânico promove a ativação da eNOS por mecanismos dependentes de fosforilação, aumento da expressão enzimática e manutenção de um perfil antioxidante no endotélio. O fluxo laminar sustentado está associado à preservação da função endotelial e à proteção contra alterações vasculares precoces, enquanto padrões de fluxo perturbado ou oscilatório estão relacionados à redução da atividade da eNOS e à maior vulnerabilidade ao desequilíbrio redox. Dessa forma, a interação entre estímulos mecânicos e sinalização bioquímica constitui um eixo central da fisiologia endotelial saudável (Dhungana *et al.*, 2025).

Apesar da elevada capacidade adaptativa do endotélio em condições fisiológicas, a dependência crítica da eNOS de um microambiente bioquímico e redox altamente



controlado confere ao sistema uma vulnerabilidade intrínseca. Alterações discretas na disponibilidade de cofatores, na compartimentalização enzimática ou na intensidade dos estímulos hemodinâmicos são suficientes para reduzir progressivamente a biodisponibilidade de NO, sem que alterações morfológicas evidentes estejam presentes. Esse estado funcional limítrofe representa o ponto de transição entre a fisiologia endotelial preservada e a instalação de disfunção endotelial, criando o substrato necessário para que processos oxidativos exerçam impacto estrutural e funcional profundo sobre a maquinaria da eNOS (Gonzalez et al., 2025).

### **Estresse Oxidativo Endotelial**

O estresse oxidativo endotelial emerge quando a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) supera de forma sustentada a capacidade antioxidante da célula endotelial, promovendo uma alteração qualitativa da sinalização redox vascular. Em condições fisiológicas, as ROS participam de processos de sinalização finamente regulados, modulando a atividade enzimática, a resposta ao estresse de cisalhamento e a adaptação metabólica. Contudo, a elevação persistente da carga oxidativa converte essas espécies em agentes de dano molecular, favorecendo a oxidação direta do óxido nítrico, a formação de peroxinitrito e a disrupção de vias vasoprotetoras dependentes de NO. Esse desequilíbrio redox compromete precocemente a função endotelial, independentemente da presença de alterações estruturais detectáveis, configurando um estado funcional patológico que precede a instalação de doença cardiovascular manifesta (Münzel et al., 2023).

Entre as fontes celulares de ROS, as NADPH oxidases (NOX) ocupam posição central na fisiopatologia do estresse oxidativo endotelial, uma vez que sua função primária é a geração controlada - porém potencialmente sustentada - de espécies reativas. A ativação crônica de isoformas específicas, como NOX1, NOX2 e NOX4, promove aumento contínuo da produção de superóxido e peróxido de hidrogênio, alterando o microambiente redox da célula endotelial. Esse processo resulta na oxidação de cofatores essenciais, na modificação de proteínas regulatórias e na amplificação de vias pró-inflamatórias, consolidando um estado oxidativo basal elevado. Assim, a atividade exacerbada das NOX não representa apenas uma fonte adicional de ROS, mas



um eixo estruturante do estresse oxidativo endotelial e de sua persistência ao longo do tempo (Sofiullah *et al.*, 2023).

A mitocôndria endotelial constitui outra fonte relevante de ROS no contexto do estresse oxidativo sustentado, especialmente em condições associadas a disfunção metabólica, inflamação crônica e envelhecimento vascular. A produção mitocondrial de ROS, quando desregulada, não apenas contribui diretamente para o desequilíbrio redox, mas também estabelece um circuito de retroalimentação com outras fontes oxidantes, incluindo as NADPH oxidases. Essa comunicação redox interorganelar intensifica a carga oxidativa global e favorece a propagação do dano molecular no endotélio. Como consequência, a mitocôndria deixa de atuar apenas como reguladora metabólica e passa a desempenhar papel ativo na manutenção do estresse oxidativo endotelial e na perda progressiva da homeostase vascular (Penna *et al.*, 2025).

O impacto do estresse oxidativo endotelial ultrapassa a simples neutralização química do óxido nítrico e envolve modificações estruturais profundas em proteínas-chave da sinalização vascular. A oxidação de resíduos críticos, a nitratação de proteínas e alterações pós-traducionais induzidas por ROS comprometem a função de enzimas reguladoras, receptores e componentes do citoesqueleto endotelial. Esse ambiente oxidativo persistente favorece a ativação de programas pró-inflamatórios, o aumento da expressão de moléculas de adesão e a disfunção da barreira endotelial, promovendo maior interação com células inflamatórias circulantes. Dessa forma, o estresse oxidativo configura um estado de ativação endotelial patológica, no qual mecanismos vasoprotetores são progressivamente substituídos por vias de dano vascular (Shaito *et al.*, 2022).

De maneira decisiva, o estresse oxidativo atua como determinante ativo da reprogramação funcional da óxido nítrico sintase endotelial, ao alterar o microambiente bioquímico necessário para sua atividade catalítica adequada. A oxidação do tetraidrobiopterina, a perturbação da razão  $BH_4/BH_2$  e a modificação de domínios regulatórios da enzima comprometem a transferência eletrônica eficiente no complexo enzimático da eNOS.

Nesse contexto, a produção de NO deixa de ser o desfecho predominante da atividade da eNOS, que passa a contribuir diretamente para a geração de espécies reativas, intensificando o desequilíbrio redox endotelial. Assim, o estresse oxidativo não



deve ser compreendido como um fator externo ou secundário, mas como um elemento causal intrínseco na transição da eNOS de enzima vasoprotetora para fonte de estresse oxidativo, consolidando a disfunção endotelial em nível molecular e funcional.

### **Desacoplamento Da Óxido Nítrico Sintase Endotelial: Mecanismos Moleculares**

O desacoplamento da óxido nítrico sintase endotelial representa uma alteração funcional profunda da atividade catalítica da eNOS, na qual a transferência eletrônica intramolecular deixa de estar eficientemente acoplada à oxidação da L-arginina e à formação de óxido nítrico. Em condições fisiológicas, a sequência coordenada de transferência de elétrons a partir do NADPH, mediada pelos domínios redutase e oxigenase da enzima, culmina na produção de NO como produto final predominante. Quando esse acoplamento é comprometido, a redução do oxigênio molecular passa a ocorrer de forma preferencial, resultando na geração de ânion superóxido. Essa mudança não corresponde a uma simples diminuição da atividade enzimática, mas à redefinição qualitativa do produto catalítico da eNOS, com implicações diretas para o equilíbrio redox e para a função endotelial (Janaszak-Jasiecka *et al.*, 2023).

A integridade do acoplamento catalítico da eNOS depende criticamente da presença funcional do tetraidrobiopterina, cofator essencial para a estabilização do dímero enzimático e para a correta condução do fluxo eletrônico no domínio oxigenase. A oxidação do BH<sub>4</sub>, frequentemente observada em ambientes caracterizados por estresse oxidativo persistente, reduz a eficiência da reação catalítica e favorece a dissociação funcional do dímero. A importância desse mecanismo não reside apenas na diminuição das concentrações absolutas de BH<sub>4</sub>, mas sobretudo na alteração da razão BH<sub>4</sub>/BH<sub>2</sub> e na incapacidade dos sistemas celulares de reciclagem de restaurar o estado funcional do cofator. Assim, a deficiência de BH<sub>4</sub> configura um determinante bioquímico central do desacoplamento da eNOS, capaz de sustentar a produção de espécies reativas mesmo na ausência de estímulos agudos adicionais (DuBose *et al.*, 2022).

Além das alterações na disponibilidade de cofatores, modificações pós-traducionais da eNOS exercem influência significativa sobre sua conformação e sobre a eficiência do acoplamento catalítico. Processos como a S-glutationilação de resíduos cisteína, a nitratação proteica e alterações no padrão de fosforilação modificam a



interação entre os domínios funcionais da enzima e interferem em pontos críticos de controle da atividade catalítica. Em condições de estresse oxidativo sustentado, essas modificações deixam de ser transitórias e passam a consolidar um estado funcional desfavorável à produção de NO, contribuindo para a persistência do desacoplamento. Dessa forma, as modificações pós-traducionais atuam como mediadoras estruturais da disfunção da eNOS, integrando sinais redox ao controle fino da atividade enzimática (Negre-Salvayre *et al.*, 2022).

A dinâmica temporal do desacoplamento da eNOS está intimamente relacionada à duração e à intensidade do ambiente oxidativo ao qual o endotélio é exposto. Evidências experimentais indicam que a emissão persistente de espécies reativas promove acúmulo progressivo de alterações oxidativas em proteínas regulatórias, reduzindo a reversibilidade funcional da enzima. Nesse contexto, o desacoplamento deixa de representar uma flutuação adaptativa da atividade catalítica e passa a configurar um estado funcional relativamente estável, sustentado por modificações redox cumulativas. Esse fenômeno contribui para a manutenção de um fenótipo endotelial disfuncional, no qual a própria eNOS participa ativamente da amplificação do estresse oxidativo (Valerio *et al.*, 2022).

A compartimentalização subcelular da eNOS constitui outro determinante relevante do desacoplamento, ao definir o microambiente redox no qual a enzima opera. A distribuição da eNOS entre caveolas, complexo de Golgi e compartimentos citosólicos impõe condições distintas de acesso a cofatores, substratos e parceiros regulatórios, além de expor a enzima a gradientes variáveis de espécies reativas. Alterações nessa organização espacial modificam a probabilidade de ocorrência de desacoplamento, particularmente quando a eNOS passa a atuar em domínios celulares mais suscetíveis à oxidação. Dessa forma, a localização subcelular da eNOS deve ser compreendida como componente estrutural do controle de sua atividade catalítica e da manutenção da biodisponibilidade de NO (Villadangos *et al.*, 2024).

A integração do desacoplamento da eNOS à biologia redox vascular ocorre em um contexto no qual múltiplas fontes de espécies reativas interagem de maneira coordenada. A ativação sustentada de NADPH oxidases e a disfunção mitocondrial contribuem para a modificação do microambiente redox endotelial, favorecendo condições que promovem o desacoplamento da eNOS. Uma vez estabelecido, esse



estado funcional passa a reforçar o desequilíbrio redox por meio da geração adicional de superóxido, intensificando a inativação do NO e a formação de espécies altamente reativas. Nesse sentido, o desacoplamento da eNOS constitui um ponto nodal na arquitetura do estresse oxidativo endotelial, integrando consumo de NO, produção de espécies reativas e deterioração progressiva da função vascular (Münzel *et al.*, 2023).

Do ponto de vista funcional, a consequência imediata do desacoplamento da eNOS é a perda da eficiência da sinalização mediada por NO, com impacto direto sobre a capacidade do endotélio de regular o tônus vascular e manter um fenótipo vasoprotetor. A redução da produção de NO, associada ao aumento concomitante da geração de espécies reativas, compromete a ativação da guanilato ciclase solúvel e a sinalização dependente de GMP cíclico no músculo liso vascular. Esse colapso progressivo da via NO–GMPc representa um mecanismo plausível e suficiente para explicar a deterioração funcional precoce do endotélio observada em diferentes contextos de doença cardiovascular, mesmo na ausência de alterações estruturais avançadas (Tran *et al.*, 2022).

### **Perda Da Vasodilatação Dependente Do Endotélio**

A vasodilatação dependente do endotélio representa a manifestação funcional integrada da capacidade endotelial de converter estímulos químicos e mecânicos em respostas vasorrelaxantes apropriadas, refletindo a integridade da sinalização mediada por óxido nítrico e a preservação do equilíbrio redox vascular. Esse mecanismo depende da produção adequada de NO pela eNOS, de sua difusão efetiva até o músculo liso vascular e da responsividade da via guanilato ciclase solúvel–GMP cíclico. Alterações nesse eixo funcional configuram um dos primeiros sinais mensuráveis de disfunção endotelial, frequentemente detectáveis antes de modificações estruturais da parede vascular e de manifestações clínicas evidentes, conferindo à vasodilatação dependente do endotélio elevado valor fisiopatológico e prognóstico (Montiel *et al.*, 2022).

Do ponto de vista molecular, a perda da vasodilatação dependente do endotélio resulta de um comprometimento progressivo da biodisponibilidade funcional do NO, mais do que de sua simples redução quantitativa. A elevação sustentada da carga



oxidativa endotelial favorece a neutralização rápida do NO por espécies reativas, limitando sua meia-vida biológica e sua difusão até as células do músculo liso vascular. Paralelamente, a formação de espécies altamente reativas, como o peroxinitrito, promove modificações oxidativas em componentes críticos da via de sinalização downstream, reduzindo a eficiência da ativação da guanilato ciclase solúvel. Dessa forma, mesmo níveis residuais de produção de NO tornam-se funcionalmente insuficientes para sustentar uma resposta vasodilatadora eficaz (Silva *et al.*, 2022).

Evidências experimentais indicam que a deterioração da vasodilatação dependente do endotélio ocorre de maneira gradual e cumulativa, acompanhando a persistência do estresse oxidativo vascular. A exposição crônica do endotélio a ambientes pró-oxidantes promove remodelação progressiva da sinalização intracelular, reduzindo a sensibilidade a estímulos vasodilatadores fisiológicos e favorecendo o aumento do tônus vascular basal. Esse processo está associado à maior dependência de mecanismos vasodilatadores independentes do endotélio e à instabilidade da regulação vascular, refletindo uma adaptação funcional incompleta da vasculatura frente ao desequilíbrio redox persistente (Feenstra *et al.*, 2023).

A contribuição do desacoplamento da eNOS para a perda da vasodilatação dependente do endotélio assume caráter estrutural, uma vez que esse fenômeno promove simultaneamente a redução da produção de NO e o aumento da geração local de espécies reativas. Essa combinação estabelece um ambiente no qual a sinalização vasodilatadora é continuamente antagonizada por mecanismos oxidativos, comprometendo a capacidade do endotélio de sustentar respostas vasorrelaxantes adequadas. Assim, a falência da vasodilatação dependente do endotélio não deve ser interpretada como consequência isolada da diminuição de NO, mas como expressão funcional de uma reprogramação redox profunda da célula endotelial (Bisconti *et al.*, 2022).

Em uma perspectiva fisiopatológica integrada, a perda da vasodilatação dependente do endotélio constitui um ponto de convergência entre alterações moleculares, bioquímicas e funcionais que caracterizam a transição da homeostase vascular para a disfunção cardiovascular precoce. A redução da capacidade vasodilatadora favorece aumento da resistência vascular periférica, maior reatividade a estímulos vasoconstritores e comprometimento da perfusão tecidual, particularmente



em leitos microvasculares. Esse cenário funcional contribui para o desenvolvimento de rigidez arterial e disfunção microvascular, estabelecendo as bases para a progressão de doenças cardiovasculares em estágios iniciais, mesmo na ausência de alterações estruturais avançadas.

### **Implicações Nas Doenças Cardiovasculares Iniciais**

A disfunção endotelial induzida por estresse oxidativo e pelo desacoplamento da óxido nítrico sintase endotelial adquire relevância clínica singular nas fases iniciais das doenças cardiovasculares, quando alterações estruturais da parede vascular ainda não se encontram plenamente estabelecidas. Nesse estágio, a fisiopatologia cardiovascular é dominada por alterações funcionais sutis, porém persistentes, caracterizadas por perda progressiva da biodisponibilidade de óxido nítrico, aumento do tônus vascular basal e redução da capacidade adaptativa do endotélio frente a estímulos fisiológicos. Essas alterações refletem diretamente a reprogramação redox descrita nas seções anteriores, na qual a eNOS deixa de operar como fonte primária de NO e passa a integrar circuitos amplificadores de espécies reativas, comprometendo a homeostase vascular de forma precoce e silenciosa (Wang *et al.*, 2024).

Do ponto de vista hemodinâmico, a redução sustentada da sinalização mediada por NO promove um deslocamento do equilíbrio vascular em direção a um estado de vasoconstrição relativa, mesmo na ausência de hipertensão clinicamente definida. A perda da vasodilatação dependente do endotélio, associada à maior sensibilidade a estímulos vasoconstritores, resulta em elevação progressiva da resistência vascular periférica e em redução da reserva vasodilatadora. Modelos translacionais demonstram que essas alterações precedem o aumento sustentado da pressão arterial, configurando um estado pré-hipertensivo funcional no qual a disfunção endotelial oxidativa atua como determinante causal e não como consequência da sobrecarga hemodinâmica (Shen *et al.*, 2023).

A contribuição do desacoplamento da eNOS para esse processo é particularmente relevante, pois esse fenômeno compromete simultaneamente dois eixos centrais da regulação vascular: reduz a produção efetiva de NO e aumenta a geração local de espécies reativas. Essa dupla alteração cria um ambiente vascular no



qual a sinalização vasodilatadora é não apenas insuficiente, mas ativamente antagonizada por mecanismos oxidativos, intensificando a inativação do NO residual e favorecendo a formação de espécies altamente reativas, como o peroxinitrito. O resultado é um colapso progressivo da via NO–guanilato ciclase solúvel–GMP cíclico, com impacto direto sobre a capacidade do endotélio de sustentar respostas vasodilatadoras fisiológicas em leitos macro e microvasculares (DuBose *et al.*, 2022).

Na microcirculação, onde a dependência da sinalização mediada por NO é particularmente pronunciada, a disfunção endotelial oxidativa manifesta-se de forma ainda mais sensível. A redução da vasodilatação dependente do endotélio em arteríolas e capilares compromete a perfusão tecidual, promove heterogeneidade do fluxo sanguíneo e favorece estados de hipóxia relativa, mesmo em condições basais. Essas alterações microvasculares antecedem lesões estruturais detectáveis e estão associadas a manifestações clínicas precoces, como intolerância ao exercício, disfunção metabólica e comprometimento da função orgânica periférica. Evidências em humanos indicam que a integridade da função endotelial microvascular reflete de maneira integrada o estado redox vascular sistêmico, constituindo um marcador precoce de risco cardiovascular (Ruan *et al.*, 2022).

No contexto da aterogênese inicial, a disfunção endotelial associada ao estresse oxidativo e ao desacoplamento da eNOS promove um ambiente pró-inflamatório que precede a formação de placas ateroscleróticas maduras. A redução da sinalização mediada por NO está associada ao aumento da expressão de moléculas de adesão endotelial, à maior permeabilidade da barreira vascular e à facilitação da infiltração de lipoproteínas e células inflamatórias na íntima arterial. Esses eventos ocorrem em um estágio funcional no qual a reversibilidade das alterações ainda é possível, configurando um ponto crítico na história natural da doença aterosclerótica, no qual a disfunção endotelial oxidativa atua como elo fisiopatológico central entre desequilíbrio redox e inflamação vascular inicial (Penna *et al.*, 2025).

Adicionalmente, a persistência do estresse oxidativo endotelial contribui para a rigidez arterial precoce, por meio da alteração da interação entre endotélio e músculo liso vascular e da modulação da matriz extracelular. A redução da biodisponibilidade de NO compromete mecanismos que normalmente limitam a proliferação celular e a deposição de componentes da matriz, favorecendo um aumento gradual da rigidez da



parede arterial. Esse processo ocorre de forma subclínica e contribui para a amplificação das alterações hemodinâmicas, estabelecendo um ciclo no qual disfunção endotelial, rigidez vascular e aumento da carga oxidativa se reforçam mutuamente (Feenstra et al., 2023).

Em uma perspectiva integrativa, as implicações do estresse oxidativo endotelial e do desacoplamento da eNOS nas doenças cardiovasculares iniciais devem ser compreendidas como a convergência funcional de mecanismos moleculares, bioquímicos e hemodinâmicos descritos ao longo deste artigo. A disfunção endotelial oxidativa não representa um fenômeno isolado, mas um estado sistêmico que condiciona a progressão da doença cardiovascular ao comprometer precocemente a capacidade adaptativa da vasculatura. A compreensão desses mecanismos fornece base conceitual sólida para interpretar a fisiopatologia cardiovascular inicial como um continuum funcional, no qual alterações redox e perda da sinalização mediada por NO precedem, condicionam e amplificam eventos estruturais e clínicos subsequentes (Wang et al., 2024).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Este estudo sustenta que a disfunção endotelial inicial constitui um fenômeno predominantemente funcional, determinado por alterações precoces do microambiente redox e pelo desacoplamento da óxido nítrico sintase endotelial. O estresse oxidativo endotelial emerge como evento ativo e estruturante, capaz de reduzir a biodisponibilidade de óxido nítrico e converter a eNOS em fonte de espécies reativas, comprometendo a vasodilatação dependente do endotélio antes do surgimento de alterações estruturais avançadas.

A compreensão integrada desses mecanismos redefine a fisiopatologia cardiovascular precoce e reforça a necessidade de estratégias terapêuticas voltadas à preservação do acoplamento da eNOS, à restauração do equilíbrio redox vascular e à manutenção da sinalização mediada por NO, com potencial para modificar trajetórias iniciais de risco cardiovascular.

## **REFERÊNCIAS**



BISCONTI, A. V. et al. No effect of acute tetrahydrobiopterin supplementation on endothelial function in healthy subjects: role of the BH4/BH2 ratio. **American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology**, v. 322, n. 3, p. H407–H416, 2022. DOI:

<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00633.2021>.

DHUNGANA, G. et al. Role of nitric oxide and Nrf2 in counteracting vascular oxidative stress.

**Antioxidants**, v. 14, n. 2, p. 256, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox14020256>.

DUBOSE, L. E. et al. Tetrahydrobiopterin deficiency as a mediator of oxidative stress and endothelial dysfunction. **American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 322, n. 2, p. R151–R164, 2022. DOI:

<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00201.2021>.

FEENSTRA, L. et al. Calciprotein particles induce endothelial dysfunction by oxidative stress and reduced nitric oxide bioavailability.

**Cardiovascular Research**, v. 119, n. 6, p. 1324–1337, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad032>.

GONZALEZ, M. et al. Promotion of nitric oxide production: molecular mechanisms and therapeutic strategies.

**Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 12, p. 1298456, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1298456>.

JANASZAK-JASIECKA, A. et al. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms and therapeutic implications.

**Antioxidants & Redox Signaling**, v. 38, n. 7–9, p. 423–447, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2023.0006>.

LI, H. et al. Pharmacological targeting of endothelial nitric oxide synthase in cardiovascular disease. **Pharmacological Research**, v. 195, p. 106873, 2025. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.106873>.

MONTIEL, V. et al. Endothelial oxidative stress with decreased nitric oxide bioavailability in patients with early cardiovascular risk. **Clinical Science**, v. 136, n. 3, p. 195–210, 2022. DOI:

<https://doi.org/10.1042/CS20211043>.

MÜNZEL, T. et al. Vascular redox signaling and endothelial nitric oxide synthase uncoupling in cardiovascular disease. **Cardiovascular Research**, v. 119, n. 2, p. 331–347, 2023. DOI:

<https://doi.org/10.1093/cvr/cvac174>.

NEGRE-SALVAYRE, A. et al. Post-translational modifications of endothelial nitric oxide synthase in oxidative stress. **Redox Biology**, v. 54, p. 102347, 2022. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102347>.

PENNA, C. et al. Endothelial dysfunction: redox imbalance, NLRP3 inflammasome activation and cardiovascular disease. **Cardiovascular Research**, v. 121, n. 1, p. 22–36, 2025. DOI:

<https://doi.org/10.1093/cvr/cvad271>.

RUAN, L. et al. The effect of varied exercise intensity on antioxidant function and aortic



- endothelial function. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 118, n. 5, p. 894–903, 2022. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210123>.
- SHAUTO, A. et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction in cardiovascular disease. **Frontiers in Bioscience – Landmark**, v. 27, n. 3, p. 72, 2022. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.fbl2703072>.
- SHEN, Y. et al. FAM3D causes eNOS uncoupling through oxidative stress and contributes to hypertension. **Hypertension**, v. 81, n. 4, p. 1092–1104, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20573>.
- SILVA, F. C. et al. Endothelial dysfunction due to inhibition of nitric oxide synthesis: an in vitro model. **Frontiers in Physiology**, v. 13, p. 978378, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.978378>.
- SOFIULLAH, S. S. M. et al. Natural bioactive compounds targeting NADPH oxidase in cardiovascular diseases. **Antioxidants**, v. 12, n. 6, p. 1184, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12061184>.
- TRAN, N. et al. Endothelial nitric oxide synthase and vascular homeostasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 18, p. 10547, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231810547>.
- VALERIO, V. et al. Enduring reactive oxygen species emission causes aberrant protein S-glutathionylation and endothelial dysfunction. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 186, p. 146–159, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.04.012>.
- VILLADANGOS, L. et al. Subcellular localization guides endothelial nitric oxide synthase function. **Cells**, v. 13, n. 4, p. 347, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells13040347>.
- WANG, X. et al. Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical implications. **MedComm**, v. 5, n. 1, p. e423, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/mco2.423>.
- YANG, L. et al. Treatment of endothelial cell dysfunction in atherosclerosis. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 12, p. 1310045, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1310045>.