

FISIOLOGIA DOS CANAIS DE POTÁSSIO NAS CÉLULAS

MUSCULARES LISAS

RESUMO

A activação de canais de potássio nas células musculares lisas vasculares pode causar vasodilatação e aumentar o fluxo sanguíneo e causar diminuição da pressão sanguínea. A inibição destes canais causa vasoconstrição. Quatro tipos de canais de potássio foram identificados, (canais Kv, KCa, Kir e canais de K⁺ dependentes do ATP) como reguladores do potencial de membrana das células musculares lisas vasculares. Os canais Kv, regulam o potencial de membrana em resposta á despolarização da membrana; os canais KCa, respondem a alterações dos níveis de Ca²⁺ intracelular para regular o potencial de membrana. Os canais KCa, parecem ter um papel fundamental na regulação do tónus das artérias de maior resistência. Estes canais auxiliam na regulação da resposta arterial á pressão e vasoconstritores. Os canais Kir, parecem mediar a vasodilatação induzida pelo K⁺ extracelular. Os canais de K⁺ dependentes do ATP constituem o alvo de numerosos estímulos vasodilatadores, incluindo a hipóxia e adenosina. Numerosas drogas anti-hipertensoras como o sulfato de minoxidil actuam através da activação destes canais. Em condições patológicas a alteração vascular da função dos canais de potássio pode estar envolvida quer na patogenia quer no efeito da doença. Estudos publicados fornecem evidências sobre o efeito de determinadas doenças cardiovasculares, em concreto a hipertensão crónica e diabetes.

FISIOLOGIA DOS CANAIS DE POTÁSSIO NAS CÉLULAS MUSCULARES LISAS VASCULARES

A actividade dos canais de potássio constitui um mecanismo essencial na regulação do potencial de membrana das células musculares vasculares, sendo um determinante importante do tónus vascular.⁵

A abertura de um canal de potássio presente na membrana das células musculares vasculares, provoca um aumento da saída de iões do meio intracelular para o meio extracelular por difusão passiva ($[k^+]_i > [k^+]_e$), o que causa hiperpolarização da membrana celular.¹⁰ Este estado de hiperpolarização conduz ao encerramento de canais de Ca^{2+} dependentes da voltagem e consequente diminuição da entrada de iões Ca^{2+} para o interior da célula, causando o relaxamento vascular (vasodilatação).^{5,10} De forma inversa, o encerramento de um canal de potássio causa um estado de despolarização, abertura de canais de Ca^{2+} dependentes da voltagem, aumento da $[Ca^{2+}]$ intracelular e vasoconstrição.

Pode-se deduzir que o potencial de membrana, juntamente com a $[Ca^{2+}]$ intracelular, regula e modula a entrada e saída de iões Ca^{2+} através de canais iónicos assim como a sensibilidade da maquinaria contráctil ao Ca^{2+} .

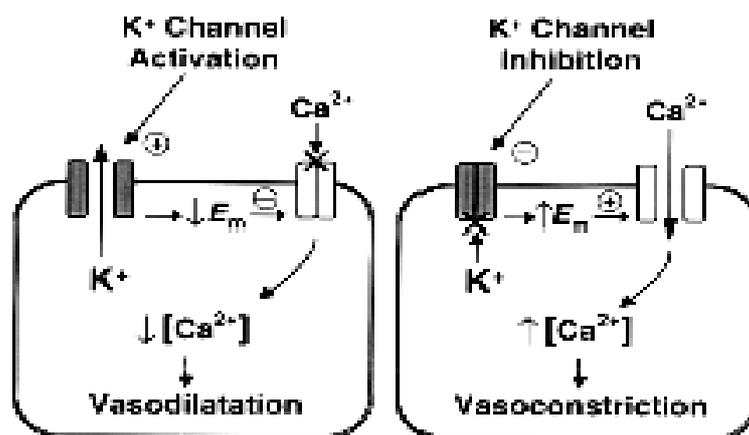


Figura 1: Ilustração das cascatas de sinalização nas células musculares lisas vasculares em resposta á activação do canal de K^+ e à sua inibição. (Reproduzido de Sobey CG. Potassium Channel Function in Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:28-38)

As células musculares vasculares expressam quatro diferentes tipos de canais de potássio:

- **Canal de potássio dependente da voltagem (Kv)** – aumentam a sua actividade em estados de despolarização da membrana e são importantes reguladores do potencial de membrana em resposta a estímulos despolarizantes;
- **Canal de potássio dependente do Ca^{2+} (Kca)** – respondem a alterações da concentração de Ca^{2+} intracelular regulando o potencial de membrana e são importantes no controle do tónus miogénico;
- **Canais de potássio dependentes do ATP** – respondem a alterações do metabolismo celular e constituem canais alvo de uma grande variedade de estímulos vasodilatadores;
- **Canais de potássio (Kir- inward rectifier)** – regulam o potencial de membrana das células musculares vasculares de vários tipos de artérias e operam quando aumentam as concentrações de K^+ , H^+ e adenosina.

Alterações da função dos canais de potássio nas células musculares vasculares, podem estar envolvidas em algumas condições patológicas do aparelho vascular como por exemplo o vasoespasm, hipertensão, isquemia, etc.

Regulação do tónus vascular pelo potencial de membrana

As células musculares das artérias e arteriolas apresentam um potencial de membrana entre os -40mv e os -60mv quando sujeitas a níveis normais de pressão intravascular.¹

O potencial de membrana das células musculares vasculares parece ter um papel fundamental na regulação do tónus vascular. Existe uma relação muito íntima entre o potencial de membrana do músculo liso vascular e o tónus vascular de tal forma que uma pequena variação do potencial (poucos milivoltes) causa alterações significativas do diâmetro vascular.^{1,6,10}

O potencial de membrana das células musculares lisas regula primariamente a contractilidade muscular mediante alterações da entrada de iões Ca^{2+} para o citosol através de canais de Ca^{2+} dependentes da voltagem.^{1,5} O potencial de membrana pode também regular a concentração de Ca^{2+} citosólico através do trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ assim como através da libertação de Ca^{2+} intracelular resultante da produção de inositol trifosfato (IP3) dependente da voltagem (o IP3 fixa-se a canais específicos ligando-dependentes, no reticulo endoplasmático promovendo deste modo a libertação de iões Ca^{2+} para o citosol aumentando desse modo a sua concentração).¹ A relação existente entre o influxo de Ca^{2+} através de canais dependentes da voltagem e o potencial de membrana pode ser tal que variações de 3mv (despolarização ou hiperpolarização) pode aumentar ou diminuir o influxo.^{1,5}

Pode-se deste modo concluir que a hiperpolarização da membrana através da abertura de canais iónicos, como os de potássio constitui um mecanismo poderoso na diminuição da pressão arterial, mediante vasodilatação provocada.

Regulação do potencial de membrana pelos canais de potássio

Quando diversos íons estão distribuídos através de uma membrana e todos estão afastados do seu equilíbrio electroquímico cada íon tenderá a “forçar” o potencial transmembrana do seu potencial de equilíbrio como calculado a partir da equação de Nerst (ver fórmula). Quanto mais permeável for a membrana a um determinado íon, mais força terá esse íon para igualar o seu potencial de equilíbrio.

Em repouso o potássio é o íon com maior permeabilidade pelo que tem maior influência sobre o potencial de membrana. O aumento do potássio extracelular vai despolarizar parcialmente as células, enquanto que a diminuição do potássio extracelular vai hiperpolarizar as células.

Em condições fisiológicas o potencial de equilíbrio do potássio é de aproximadamente -85mv e a saída de íons K^+ faz-se por difusão passiva.^{1,5,9,10}

Equação de Nerst- $(E_a - E_b = - RT/zF \ln[X^+]_a/[X^+]_b = RT/zF \ln[X^+]_b/[X^+]_a)$

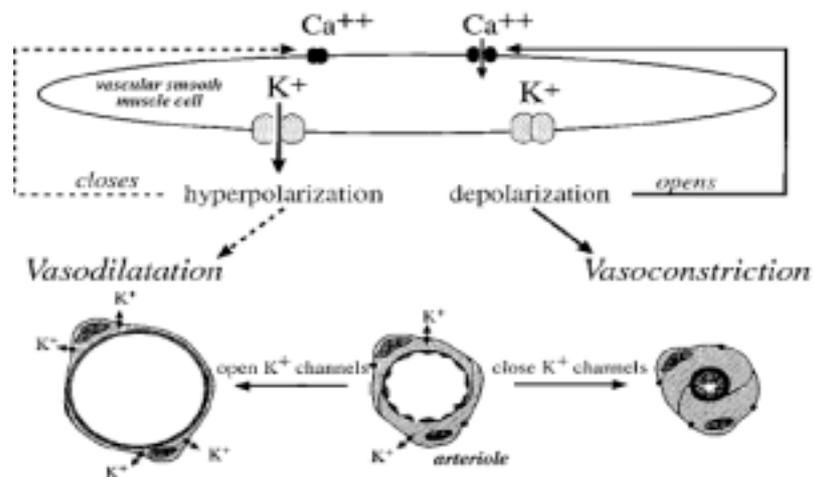


Figura 2: Canais de potássio e tónus vascular. Reproduzido de Jackson WF. Ion channels and vascular tone. *Hypertension*. 2000;35(pt 2):173–178.

ESTRUTURA MOLECULAR DOS CANAIS DE POTÁSSIO¹⁴

Os canais de potássio, exibem uma simetria quádrupla. Têm uma arquitectura global semelhante bem assim como mecanismos sensíveis à voltagem idênticos, ou seja, contém um sensor de voltagem S4.

Os canais de potássio abertos deram um potencial de membrana equiparável ao potencial de equilíbrio do K^+ , que é cerca de -85mV para o músculo de mamíferos. Eles ajudam a restaurar o estado de repouso após a despolarização. Além disso, eles diminuem a excitabilidade pela sua acção hiperpolarizante.

Cada canal é constituído por 4 sub-unidades. Cada sub-unidade tem seis regiões com aminoácidos hidrofóbicos que se pensa serem responsáveis pelo canal transmembranar. Estas regiões hidrofóbicas encontram-se ligadas por sequências de aminoácidos de características hidrofílicas, que estão expostos nos espaços intracelular e extracelular. Cada sub-unidade contém também um terminal amino- ou carboxilo citoplasmático.

A região S4 encontra-se carregada electricamente em cada sub-unidade, contendo um aminoácido básico (lisina ou arginina) cada três resíduos. Esta região S4 é provavelmente a responsável pela sensibilidade do canal á voltagem.

A via permeável é formada em parte pela região que faz a ligação entre as sequências transmembranares S5 e S6 á qual se dá o nome de região porosa ou H5 (na imagem representada pela letra P).

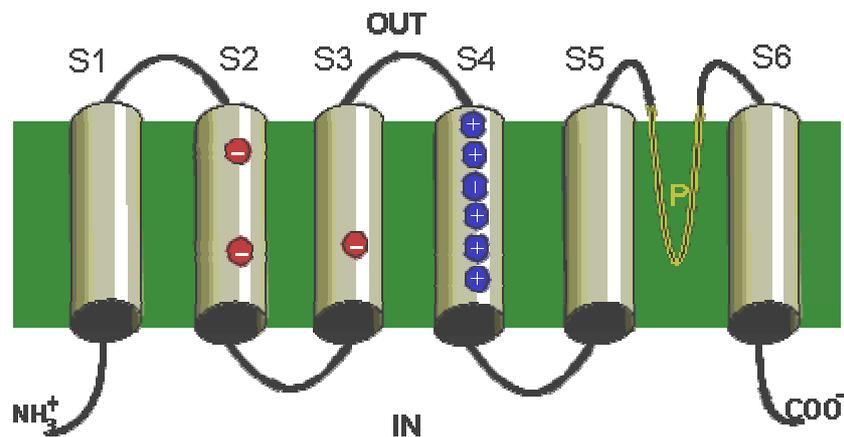


Figura 3 : Estrutura molecular dos canais de potássio. Adaptado de <http://www.icb.ufmg.br/~lbcd/grupod/potassio.html>

CANAIS DE POTÁSSIO DEPENDENTES DA VOLTAGEM (K_v)

Os canais de potássio dependentes da voltagem (K_v), presentes na membrana celular do músculo liso vascular são activados pela despolarização membranar quando esta atinge o potencial de membrana situado entre os -35mV e os -55mV , o que permite concluir que estes canais constituem um mecanismo essencial na regulação da despolarização e conseqüente vasoconstrição.^{6,10} Estes tipos de canais são também essenciais na fase de repolarização do potencial de membrana em muitas células excitáveis.

Contudo em muitas células musculares vasculares que respondem a estímulos através de potenciais de membrana gradativos, os canais Kv parecem ter essencialmente a função de limitar a despolarização da membrana.¹

Importância fisiológica

1) Repolarização do potencial de acção

Sendo estes canais activados pela voltagem (despolarização), pensa-se que podem deste modo estar envolvidos na fase de repolarização em células musculares excitáveis. Contudo e, como já foi referido, muitas células respondem aos estímulos com potenciais de membrana gradativos estando por isso envolvidos não na repolarização, mas no limitar da despolarização.^{1,5,10}

2) Regulação do potencial de membrana

A activação dos canais Kv pela despolarização membranar em resposta a aumentos da pressão intravascular ou vasoconstritores, pode limitar essa mesma despolarização, regulando desta forma o potencial de membrana.^{1,5,10} Estudos de pequenas artérias e arteriolas *in vitro* e em células musculares vasculares isoladas de artérias e arteriolas, comprovam que estes canais participam na regulação do potencial de membrana.

Os canais Kv podem também participar no mecanismo de acção quer de vasodilatadores quer de vasoconstritores. Os vasodilatadores que agem via AMPc abrem estes canais enquanto os vasoconstritores encerram estes canais através de mecanismos que elevam a concentração intracelular de Ca^{2+} e activação da proteína cinase C.⁶

Os canais Kv podem ser inibidos de forma selectiva pela 4-aminopiridina que é muitas vezes usada para distinguir estes canais dos canais de potássio dependentes do cálcio (Kca) que também são activados pela despolarização.^{1,2,6,9,10} Podem também ser inibidos pelos iões césio ou pela glibenclamida, uma droga derivada da sulfonilureia.^{1,5}

Canais de potássio dependentes da voltagem na Hipertensão

Em contraste com os anteriores canais, os canais de potássio dependentes da voltagem tem a sua actividade diminuída na hipertensão. Parece surpreendente como a actividade destes canais está diminuída, visto que nesta patologia o potencial de membrana está mais positivo e a actividade dos Kv assim como dos Kca é dependente da voltagem. A maior positividade do potencial de membrana em repouso e um aumento dos níveis de Ca^{2+} intracelular, parece representar um mecanismo de feed-back positivo que provoca uma diminuição da actividade dos canais Kv devido a dois mecanismos.^{15,16}

- o aumento do Ca^{2+} intracelular inibe a actividade dos canais Kv;

- a entrada de iões Ca^{2+} via canais de cálcio dependentes da voltagem aumenta devido ao efeito despolarizante associado à inibição dos canais Kv.

Um estudo recente sugere, que o factor hipertensivo da paratireoide, associado a alguns estados hipertensivos, inibe os canais Kv causando despolarização.¹⁷ Este factor causa um aumento do influxo de iões cálcio via canais de Ca^{2+} dependentes da voltagem, do tipo-L e consequente vasoconstrição devida provavelmente à inibição dos canais Kv.

O NO activa os canais Kv em algumas artérias.¹⁸ A diminuição da disponibilidade do NO derivado do endotélio na hipertensão crónica, pode levar à despolarização das células musculares vasculares e consequente contracção devido à inibição ou encerramento dos canais Kv.

Canais de potássio dependentes da voltagem na diabetes

Na diabetes, assim como em outras doenças vasculares, existe um aumento da produção de radicais de oxigénio nas paredes vasculares. Este aumento de radicais de oxigénio promove uma diminuição da biodisponibilidade de NO (devido à inactivação do NO pelo anião superóxido) e consequente diminuição da actividade dos canais Kv pelo NO via GMPc.

CANAIS DE POTÁSSIO DEPENDENTES DO CÁLCIO (Kca)

Estes canais foram assim definidos tendo por base a sua activação pelo aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} .^{1,4,6,10} Os canais Kca também aumentam a sua actividade com a despolarização da membrana e podem ser afectados por outros estímulos vasodilatadores.^{1,4,6,10}

Importância fisiológica

1) Regulação do tónus miogénico

A elevação da pressão intravascular provoca despolarização das células musculares lisas vasculares e consequente vasoconstrição. Este tónus vascular (tónus miogénico) contribui de forma significativa para a resistencia vascular periférica. Os canais Kca têm um papel fundamental no controle deste tónus vascular.

Foi proposto que um aumento induzido da pressão e consequente despolarização, assim como o aumento intracelular da concentração de Ca^{2+} activa os canais Kca. A activação destes canais aumenta o influxo de iões K^+ o que contraria a despolarização e consequentemente a vasoconstrição causada pelo aumento da pressão intravascular e acção de alguns vasoconstritores.¹ Nelson e colegas concluíram que os canais Kca desempenham um papel importante na regulação do tónus vascular por aumentarem a concentração de Ca^{2+}

na região subsarcolema provocado pelo aumento da libertação de iões Ca^{2+} através dos receptores rianodínicos presentes no retículo sarcoplasmático.^{6,10,12}

2) Regulação dos canais Kca por substâncias endógenas vasoactivas

Vários vasoconstritores como por exemplo a noradrenalina, angiotensina II, endotelina e serotonina provocam despolarização das células musculares lisas vasculares.^{1,6,12} A activação dos canais Kca causa hiperpolarização da membrana provocando relaxamento do músculo liso vascular. A estimulação β_2 -adrenérgica activa os canais Kca do músculo liso vascular e brônquico, presente nas vias respiratórias provocando vasodilatação.¹ Esta activação nas vias respiratórias assim como no músculo liso das artérias coronárias é feita através de proteínas cinases A dependentes do AMPc, assim como directamente via proteína G.^{1,6} A activação dos canais Kca no músculo liso das artérias cerebrais e coronárias, pode ser levada a cabo por proteínas cinases dependentes do GMPc.^{1,6}

O NO (óxido nítrico), através da activação da enzima guanil ciclase, causa um aumento do GMPc, activação da proteína cinase G e activação dos canais Kca.^{1,10} O NO pode no músculo liso da artéria aorta activar directamente os canais Kca.¹

Canais de potássio dependentes do cálcio na hipertensão

Nesta patologia existe um aumento da actividade dos canais de potássio dependentes do cálcio em consequência do aumento da pressão sanguínea. Esta situação pode ser revertida pela administração de terapêutica anti-hipertensiva. O aumento da actividade destes canais nas células musculares lisas vasculares pode funcionar como mecanismo compensatório para um aumento progressivo da pressão sanguínea, podendo deste modo proporcionar um mecanismo de feed-back negativo auxiliando na restrição do aumento da pressão e tónus vascular. Em suma este mecanismo preserva o fluxo sanguíneo local, limitando a vasoconstrição associada ao aumento da pressão.

Estudos electrofisiológicos em miócitos arteriais isolados de animais hipertensos mostram que as correntes de K^+ através dos canais de potássio dependentes do cálcio estão aumentadas em comparação com os miócitos normotensos.

Canais de potássio dependentes do cálcio na diabetes

Assim como acontecia com os canais Kv na diabetes, os canais Kca apresentam uma diminuição da sua actividade devido à menor disponibilidade de NO resultante da inactivação deste pelo anião superperóxido.

CANAIS DE POTÁSSIO (Kir- inward rectifier)

Os canais Kir estão presentes numa grande variedade de células excitáveis e não excitáveis, incluindo células musculares vasculares lisas.^{1,3,4,6,11} Este tipo de canais de potássio caracterizam-se por apresentarem sempre um influxo de iões K^+ superior à saída para qualquer valor de voltagem.^{1,6,10,11}

A importância destes canais depende do seu grau de rectificação, significando esta uma alteração da condutância do canal com a voltagem.^{1,6,11}

Os canais Kir são activados pela hiperpolarização da membrana celular, ao contrário dos canais Kv e Kca que são activados pela despolarização da membrana.^{1,13}

Embora a corrente de iões K^+ para fora da célula pelos canais Kir seja pequena, em condições fisiológicas o potencial de membrana da célula é positivo em relação ao potencial de equilíbrio electroquímico do K^+ o que gera um gradiente electroquímico levando o potássio a sair da célula por difusão passiva.^{1,11}

Nos leitos vasculares, cerebral, coronário e muscular esquelético, o aumento da concentração extracelular de iões potássio, como ocorre por aumento da actividade nervosa ou vascular, causa vasodilatação que está associada a hiperpolarização da membrana.^{5,6} Dados recentes sugerem que os canais Kir medeiam esta vasodilatação induzida pelo potássio nas artérias cerebrais e coronárias.^{5,6} O papel dos canais Kir nas arteriolas do músculo esquelético permanece por esclarecer.^{1,6,11}

Canais Kir no músculo liso vascular

Canais Kir foram identificados em arteriolas mesentéricas e artérias coronárias e cerebrais.^{1,5} Estes canais, tais como em outras células, no músculo liso vascular permitem o influxo de iões K^+ á medida que a membrana da célula hiperpolariza e por saída de iões K^+ quando o potencial de membrana aumenta.¹

A actividade destes canais depende da hiperpolarização, da despolarização e também da concentração extracelular de K^+ .^{1,6,11} Á medida que a concentração extracelular de iões K^+ varia, o canal permite o influxo de iões K^+ durante a hiperpolarização.

O controlo da actividade dos canais Kir constitui uma característica intrínseca destes canais que contrasta com os canais Kca e Kv onde uma variação da concentração extracelular de K^+ provoca repolarização, mas não altera o valor de voltagem para a qual os canais estão activos.¹¹

Importância fisiológica

1) Regulação do Potencial de repouso da Membrana

Quanto mais negativo for o potencial de membrana, mais activos estão os canais Kir sendo por isso importantes reguladores do potencial de membrana das células musculares vasculares lisas na ausência de factores extrínsecos que despolarizam a membrana como por exemplo um aumento da pressão arterial ou acção de vasoconstritores.¹

A utilização de uma concentração de $\leq 100 \mu\text{mol/l}$ de iões bário (Ba^{2+}) pode bloquear selectivamente os canais Kir causando despolarização e vasoconstrição, concluindo-se deste modo que em condições basais os canais Kir estão activos, contribuindo para a regulação do potencial de repouso da membrana.^{5,6,10}

Factores como o potencial de membrana, vasoconstrição, vasodilatadores assim como possíveis diferenças na densidade e distribuição dos canais, podem influenciar o contributo destes para o potencial de membrana.

2) Vasodilatação induzida pelo potássio

O fluxo sanguíneo, de vários órgãos, relaciona-se com as exigências metabólicas. Este facto deve-se em parte á libertação de metabolitos vasodilatadores dos tecidos vizinhos. Vários vasodilatadores têm sido descritos, incluindo-se o ião H^+ , adenosina e ião K^+ . A acção de um determinado metabolito depende do leito vascular. Na circulação cerebral um aumento da concentração extracelular de K^+ causa dilatação das pequenas artérias.¹ O ião K^+ é libertado em consequência da actividade nervosa e pode ser um dos factores que aumenta o fluxo sanguíneo cerebral local quando a actividade cerebral aumenta.¹ O K^+ extracelular provoca dilatação das artérias pelo menos por dois mecanismos:^{1,3,6}

- activação da bomba Na^+/K^+ ;
- activação dos canais Kir ;

A função da activação dos canais Kir na vasodilatação induzida pelo K^+ foi de resto, inicialmente proposto na circulação cerebral.^{1,3,6}

Canais Kir na hipertensão

Evidências indirectas dizem-nos que a função dos canais Kir das células musculares lisas vasculares está alterada na hipertensão crónica. É possível que a hipertensão crónica condicione uma diminuição da expressão e/ou da função dos canais Kir das células musculares vasculares.

CANAIS DE POTÁSSIO DEPENDENTES DO ATP

Os canais de K^+ dependentes da ATP foram descritos no músculo liso vascular de vários territórios inclusive nas veias cerebrais.^{1,4,5,6,10}

Estes canais são definidos tendo por base a sua sensibilidade para o ATP intracelular que inibe a sua actividade. A dissociação da ATP causa a sua oclusão e consequente hiperpolarização da membrana. Em contraste com o ATP intracelular, outros factores como a redução da PaO_2 ou pH abrem o canal e produzem vasodilatação. Estas propriedades apoiam a ideia de que a actividade destes canais reflecte em parte o estado metabólico da célula.^{5,10}

Na maioria das células excitáveis os canais de K^+ dependentes do ATP estão encerrados em condições fisiológicas e abertos quando a razão $[\text{ATP}]/[\text{ADP}]$ está diminuída. Esta última situação promove o efluxo de

iões K^+ e consequente hiperpolarização da célula, prevenindo a abertura dos canais de Ca^{2+} dependentes da voltagem.¹³

Embora outros canais, como os canais Kir, no músculo liso vascular, respondam á libertação de iões K^+ pelas células adjacentes, os canais de K^+ dependentes do ATP respondem a alterações do estado metabólico da célula assim como a uma variedade de vasodilatadores endógenos.

Estes canais, nos diferentes tecidos, exibem consideráveis variações das suas propriedades assim como na sensibilidade ás drogas que provocam a sua abertura e á acção inibitória de drogas derivadas da Sulfonilureia como a Glibenclamida.^{1,2,5,6,10,11,13}

Relativamente á sua estrutura, ligeiramente diferente das anteriores, parece pertencer á família dos canais Kir. Os canais de K^+ dependentes do ATP são formados por um complexo tetramérico das sub-unidades dos canais Kir que forma o poro, estando cada sub-unidade associada a uma proteína reguladora pertencente a receptores da Sulfonilureia (SUR1, SUR2a ou SUR2b). Estas proteínas SUR parecem ser responsáveis pela sensibilidade do canal ao ATP e ADP.^{1,5,13}

Canais de potássio dependentes do ATP no músculo liso vascular

Existem consideráveis variações na condutância do canal KATP no músculo liso para as mesmas condições, dividindo-se estes canais em 2 grupos:¹

- **canais de pequena ou imediata condutância:** foram identificados nas células musculares lisas da veia porta, artérias coronárias e na bexiga;
- **canais de alta condutância:** foram identificados nas células musculares lisas vasculares das artérias mesentéricas e aorta canina;

O significado da heterogeneidade na condutância do canal continua por esclarecer. Possíveis explicações foram apresentadas:¹

- existência de múltiplas isoformas do canal ;
- um único tipo de canal pode exibir diferentes condutâncias por influência das condições experimentais;

Relativamente á densidade destes canais, esta parece ser baixa, na ordem dos 300-500 canais/célula.¹

Os canais de K^+ dependentes do ATP no músculo liso vascular não são dependentes da voltagem.¹

O ATP inibe e o ADP aumenta a actividade do canal. A probabilidade destes canais, presentes nas células musculares lisas vasculares, estarem abertos é presumivelmente baixa na ausência de activadores do canal ou na presença de concentrações de ATP intracelular dentro dos limites fisiológicos.¹Estes canais podem ser bloqueados farmacologicamente por drogas derivadas da Sulfonilureia como a Glibenclamida e pelo ião bário (Ba^{2+}). Farmacologicamente podem ser abertos por drogas anti-hipertensivas como o sulfato de minoxidil, cromakalina, etc. a vasodilatação destas últimas drogas pode ser bloqueada pela Glibenclamida.¹

Importância fisiológica

Os canais de K^+ dependentes do ATP têm várias funções. A sua activação por vasodilatadores, associados á hiperpolarização da membrana é responsável em muitos casos pela vasodilatação resultante. Estes canais podem ser inibidos por vasoconstritores daí resultando despolarização e constrição.

Estão envolvidos na regulação metabólica do fluxo sanguíneo; são activados em condições em que há necessidade de aumento do fluxo sanguíneo como por exemplo a hipóxia, vasodilatadores libertados pelos tecidos vizinhos, ou ainda como resultado da hipóxia das células musculares lisas vasculares.^{5,6,10,13}

Finalmente os canais de K^+ dependentes do ATP parecem estar activos no estado de repouso devido ao facto da inibição destes canais levar ao aumento das resistências vasculares.¹

1) Regulação metabólica do fluxo sanguíneo

A hipóxia pode activar os canais de K^+ dependentes do ATP das células musculares lisas das artérias coronárias através da redução da concentração de ATP intracelular. Contudo, estes também podem ser activados, pela elevação da concentração de ADP intracelular e pela acidificação intracelular que pode acompanhar o estado de hipóxia. Este estado de hipóxia causa a libertação de adenosina pelos miócitos cardíacos, sendo esta um potente dilatador das artérias coronárias. A adenosina activa os canais de K^+ dependentes do ATP nas células musculares lisas vasculares via receptores A1. A activação dos canais de K^+ dependentes do ATP está também envolvida na vasodilatação secundária a um estado de hipóxia na circulação cerebral, renal e muscular esquelética. A activação dos canais nestes leitos vasculares pode ser uma consequência directa da hipóxia de sensores de O_2 presentes no músculo liso vascular, um efeito da hipóxia no metabolismo do célula muscular lisa vascular ou um efeito da libertação de metabolitos vasodilatadores dos tecidos vizinhos.^{1,5,6,10}

2) Regulação do tónus basal

Aparentemente estes canais têm um papel fundamental na regulação do potencial de repouso da membrana e consequentemente na manutenção do tónus em determinados leitos vasculares como por exemplo o coronário.^{1,5,6,10}

• Activação dos canais de potássio dependentes do ATP por estimulação da proteína cinase A

A maioria dos vasodilatadores aumenta os níveis de AMPc nas células musculares lisas através da activação da enzima adenil ciclase, causando hiperpolarização da membrana celular. O aumento dos níveis de AMPc causa estimulação da proteína cinase A que activa os canais de K^+ dependentes do ATP. A adenosina, que também é um vasodilatador, parece activar estes canais directamente através da proteína G.^{1,6}

• Inibição dos canais de potássio dependentes do ATP por vasoconstritores

A angiotensina II, vasopressina e endotelina inibem estes canais enquanto a activação dos receptores muscarínicos, através da estimulação da proteína cinase C, os abre.

Serotonina, fenilnefrina e histamina também inibem os canais K^+ dependentes do ATP nas células musculares lisas vasculares pelo mesmo mecanismo.¹

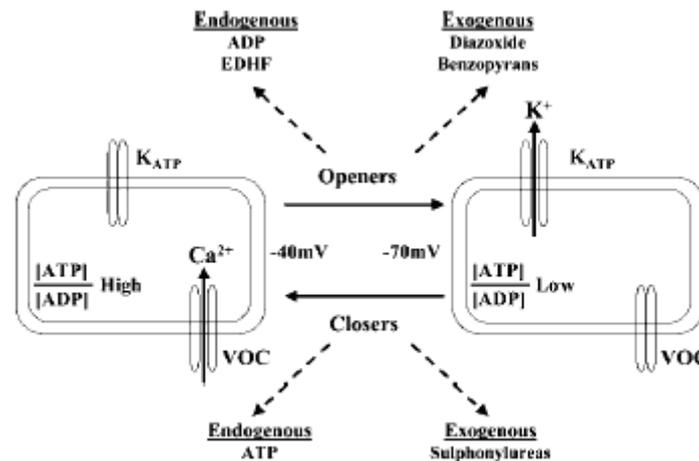


Figura 4 : Representação do papel dos canais de K^+ dependentes do ATP. Reproduzido de Fozard JR. and Manley PW. Potassium Channel Openers. *Prog Respir Res. Basel, Karger*. 2001; vol 31. 77-80.

Canais de potássio dependentes do ATP na hipertensão

Existe até ao momento muito pouca informação disponível sobre o efeito da hipertensão crónica na função dos canais de K^+ dependentes do ATP presentes nas células musculares vasculares.

Os canais de K^+ dependentes do ATP estão inactivos na maioria das condições basais deduzindo-se deste modo que o aumento do tónus vascular na hipertensão crónica não seja devido a alterações da função dos canais de K^+ dependentes do ATP.¹⁹

A resposta vasodilatadora associada à auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral durante a hipotensão sistémica, é regulada pela activação dos canais de K^+ .²⁰ Na hipertensão crónica esta regulação está comprometida.²¹

Apesar da pouca informação disponível, sabe-se que os efeitos da Angiotensina II e da proteína cinase C em alguns tipos de hipertensão crónica estão aumentados e que estes mediadores inibem os canais de K^+ dependentes do ATP nas células musculares vasculares.^{22,23}

Canais de potássio dependentes do ATP na diabetes

A maior parte da informação disponível sobre a função dos canais de K^+ nas células musculares vasculares na diabetes diz respeito aos canais de K^+ dependentes do ATP.

O período de hiperglicemia é um determinante importante para a observação do efeito da diabetes na função dos canais de K^+ dependentes do ATP vasculares, porque parece haver um aumento da resposta vascular à activação destes canais em estadios precoces da doença.¹⁰

A glibenclamida induz vasoconstrição marcada das arteriolas aferentes renais. O aumento da expressão e activação dos canais de K^+ dependentes do ATP em estadios precoces da diabetes,²⁴ pode contribuir para o aumento da taxa de filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal com consequente hiperfiltração.²⁵

Um aumento da actividade dos canais de K^+ dependentes do ATP num estadio precoce reflecte um estado metabólico muito elevado (i.e. níveis baixos de ATP) das células musculares lisas vasculares que ocorre logo após a hiperglicemia inicial.

O aumento da actividade dos canais de K^+ dependentes do ATP nas células musculares vasculares durante o stress metabólico, como por exemplo durante a isquemia, pode ser benéfico para a manutenção da perfusão tecidual.

CONCLUSÃO

Neste trabalho podemos concluir que os canais de K^+ desempenham um papel importante na regulação do tónus vascular assim como na regulação do potencial de membrana das células musculares lisas vasculares.

Assim podemos dizer que:

- a regulação do potencial de membrana do músculo liso vascular através da activação ou inibição dos canais de K^+ constitui um mecanismo importante na vasodilatação ou vasoconstrição;
- os canais K_v , K_{ca} , K_{ir} e K_{ATP} têm uma função única na regulação do potencial de membrana das células musculares lisas vasculares;
- os canais de potássio integram uma enorme variedade de sinais para dilatarem ou contraírem as artérias através da regulação do potencial de membrana.

Podemos também dizer que muito dos aspectos relacionados com a importância da actividade destes canais em determinadas patologias, nomeadamente patologias cardiovasculares permanece por explorar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nelson MT, Quayle JM. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol*. 1995;268: C799–C822.
2. Kuriyama H, Kitamura K, Nabata H. Pharmacological and physiological significance of ion channels and factors that modulate them in vascular tissues. *Pharmacol Rev*. 1995;47:387–573.
3. Quayle JM, Nelson MT, Standen NB. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol Rev*. 1997;77: 1165–1232.
4. Michelakis ED, Reeve HL, Huang JM, Tolarova S, Nelson DP, Weir EK, Archer SL. Potassium channel diversity in vascular smooth muscle cells. *Can J Physiol Pharmacol*. 1997;75:889–897. *Res*. 2000;87:160–166.
5. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiol Rev*. 1998;78:53–97.
6. Jackson WF. Ion channels and vascular tone. *Hypertension*. 2000;35(pt 2):173–178.
7. Cole WC, Clément-Chomienne O. Properties, regulation and role of K₁ channels of smooth muscle. In: *A Functional View of Smooth Muscle*. vol. 8. In: Barr L, Christ GJ, eds. *Advances in Organ Biology*. Stamford, Conn: JAI Press; 2000:247–318.
8. Knot HJ, Nelson MT. Regulation of membrane potential and diameter by voltage-dependent K₁ channels in rabbit myogenic cerebral arteries. *Am J Physiol*. 1995;269:H348–H355.
9. Faraci FM, Sobey CG. Role of potassium channels in regulation of cerebral vascular tone. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998;18:1047–1063.
10. Sobey CG. Potassium Channel Function in Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:28-38.
11. Nichols CG, Lopatin AN. Inward rectifier potassium channels. *Annu Rev Physiol*. 1997;59:171–191.
12. Jackson, William F. and Kevin L. Blair. Characterization and function of Ca²⁺-activated K⁺ channels in arteriolar muscle cells. *Am. J. Physiol*. 1998;274:H27-H34
13. Fozard JR. and Manley PW. Potassium Channel Openers. *Prog Respir Res. Basel, Karger*. 2001; vol 31. 77-80.
14. <http://www.icb.ufmg.br/~lbcd/grupod/potassio.html>
15. Martens JR, Gelband CH. Alterations in rat interlobar artery membrane potential and K₁ channels in genetic and nongenetic hypertension. *Circ Res*. 1996;79:295–301.
16. Gelband CH, Hume JR. [Ca²⁺]_i inhibition of K₁ channels in canine renal artery: novel mechanism for agonist-induced membrane depolarization. *Circ Res*. 1995;77:121–130.
17. Ren J, Zhang L, Benishin CG. Parathyroid hypertensive factor inhibits voltage-gated K₁ channels in vascular smooth muscle cells. *Can J Physiol Pharmacol*. 1999;77:860–865.

18. Yuan X-J, Tod ML, Rubin LJ, Blaustein MP. NO hyperpolarizes pulmonary artery smooth muscle cells and decreases the intracellular Ca²⁺ concentration by activating voltage-gated K⁺ channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:10489–10494.
19. Kitazono T, Heistad DD, Faraci FM. ATP-sensitive potassium channels in the basilar artery during chronic hypertension. *Hypertension*. 1993;22:677–681.
20. Toyoda K, Fujii K, Ibayashi S, Kitazono T, Nagao T, Fujishima M. Role of ATP-sensitive potassium channels in brainstem circulation during hypotension. *Am J Physiol*. 1997;273:H1342–H1346.
21. Toyoda K, Fujii K, Ibayashi S, Kitazono T, Nagao T, Takaba H, Fujishima M. Attenuation and recovery of brain stem autoregulation in spontaneously hypertensive rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998;18:305–310.
22. Miyoshi Y, Nakaya Y. Angiotensin II blocks ATP-sensitive K⁺ channels in porcine coronary artery smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991;181:700–706.
23. Clement-Chomienne O, Walsh MP, Cole WC. Angiotensin II activation of protein kinase C decreases delayed rectifier K⁺ current in rabbit vascular myocytes. *J Physiol (Lond)*. 1996;495:689–700.
24. Ikenaga H, Bast JP, Fallet RW, Carmines PK. Exaggerated impact of ATP-sensitive K⁺ channels on afferent arteriolar diameter in diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1199–1207.
25. Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM. Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int*. 1981;19:410–415.

