

# Disfunção endotelial: do nível molecular à clínica

ANTÓNIO LOURENÇO

**É** de todos bem conhecida a importância das doenças cardiovasculares e cerebro-vasculares na morbimortalidade das sociedades ocidentalizadas.

Nos últimos 30 anos a investigação em epidemiologia e nas outras ciências médicas básicas e clínicas, proporcionou uma melhoria na compreensão da fisiopatologia da hipertensão arterial, da patologia aterotrombótica nos diversos territórios (coronário, carotídeo-vertebral, aorto-femoro-popliteu) e das dislipidémias.

A nível terapêutico foram conseguidos progressos gratificantes que influíram decisivamente na vida dos doentes. Assim, concluíram-se inúmeros ensaios clínicos, tendo muitos passado a constituir referências incontornáveis para a prática clínica. São exemplos as terapêuticas anti-hipertensivas com diuréticos e  $\beta$ -bloqueantes que demonstraram protecção contra os acidentes vasculares cerebrais, os eventos coronários, a insuficiência cardíaca, a progressão da doença renal, a mortalidade cardiovascular e a mortalidade total<sup>1</sup>, com inibidores do enzima de conversão da angiotensina na insuficiência cardíaca congestiva, que introduziram esperança em doentes cuja sobrevivência a curto prazo é reduzida<sup>2</sup>, com trombolíticos (e, mais recentemente, a angioplastia) no enfarte agudo do miocárdio, originando uma modificação radical na forma de tratamento e no prognóstico desta patologia<sup>3</sup>, com  $\beta$ -bloqueantes no pós-enfarte do miocárdio, tendo-se obtido uma redução significativa da mortalidade arritmica<sup>4</sup>, com antiagregantes plaquetares na prevenção do enfarte do miocárdio e do acidente vascular cerebral<sup>5</sup>, e com inibidores competitivos da HMG-CoA re-

ductase em doentes hipercolesterolémicos e risco cardiovascular global aumentado<sup>6</sup>.

Actualmente uma das áreas de investigação da farmacologia cardiovascular é o da etiopatogenia molecular da aterotrombogénese e das dislipidémias. O endotélio parece surgir como órgão vital, onde poderão emergir e convergir a fisiopatologia e as consequências clínicas destes processos.

O artigo de P. Marques da Silva «Modulação da função endotelial: um objectivo a prosseguir na terapêutica cardiovascular» deste número da Revista Portuguesa de Clínica Geral<sup>7</sup> é um excelente artigo de farmacologia básica, que aborda muitos dos mecanismos conhecidos e/ou em estudo conducentes à disfunção endotelial e à perpetuação dos fenómenos aterogénicos. Neste sentido podemos afirmar que se trata de um artigo que interessa transversalmente diversas especialidades médicas (Medicina Geral e Familiar, Medicina Interna, Neurologia, Cardiologia, Geriatria, Ginecologia, Endocrinologia, Cirurgia Vascular, etc.).

De forma esquemática, realçaremos três grupos de factos que podem ter implicações na prática diária da nossa especialidade: a) a abordagem de aspectos da disfunção endotelial; b) algumas das linhas de força da investigação actual em novos fármacos; c) questões pertinentes sobre novas e velhas perspectivas terapêuticas:

a) Um conjunto de dados permitenos supor que a disfunção endotelial tem um papel fundamental na aterosclerose, nas dislipidémias e, de alguma importância, na hipertensão arterial. De facto o endotélio é sede de intensa actividade metabólica, onde se sintetizam factores vasodilatadores e antiagregantes plaquetares (como a prostaciclina e o monóxido

de azoto – este último anteriormente designado como factor de relaxamento derivado do endotélio) e factores vasoconstritores (como as endotelinas). O endotélio é actualmente considerado um órgão endócrino, com funções também nos sistemas nervoso e imunológico. Alterações na síntese da prostaciclina e do monóxido de azoto poderão ter implicações clínicas importantes na trombogénese e nos doentes com dislipidémias. A correcção da endotelopatía que os inibidores competitivos da HMG-CoA reductase parecem promover, pode ajudar a explicar que os efeitos benéficos das estatinas não são exclusivamente relacionáveis com a diminuição dos níveis da colesterolémia. Igualmente neste contexto tenta-se já antever o significado prognóstico, embora com resultados preliminares ainda incipientes e consequências desconhecidas, das disfunções precoces do endotélio. A nível da hipertensão arterial alguns dados sugerem que a disfunção endotelial teria uma etiopatogenia diferente da existente nas dislipidémias, e o seu significado mais global está também ainda longe de um conhecimento mais completo. Especula-se que as terapêuticas com antagonistas do cálcio, inibidores do enzima de conversão e, possivelmente, antagonistas da angiotensina, poderão ter um perfil favorável na correcção da endotelopatía dos hipertensos, mas estes dados não podem significar um abandono da utilização de diuréticos ou  $\beta$ -bloqueantes clássicos que, aliás, provaram há muito e de forma inequívoca o seu valor terapêutico como acima referimos. Na realidade as terapêuticas com antagonistas do cálcio, inibidores do enzima de conversão e antagonistas da angiotensina, não demonstraram até ao presente e de forma geral superioridade sobre os diuréticos ou  $\beta$ -bloqueantes na redução de *endpoints* clínicos. Na moderna estratégia terapêutica anti-hipertensiva deve equacionar-se sempre a terapêutica não farmacológica e a estratificação do risco; os diuréticos e  $\beta$ -bloqueantes clássicos continuam a ser um pilar essencial, devendo a utilização de outras classes farmacológicas estar fun-

damentalmente condicionada a subgrupos de doentes hipertensos com risco ou patologias específicas (de que se enumeram alguns exemplos, como a nefropatia diabética, a insuficiência cardíaca, a arteriopatia dos membros inferiores, a doença pulmonar obstrutiva crónica) ou a características próprias dos doentes (ex. idade, raça). É reconhecido que a monoterapia pode ser insuficiente para um controlo adequado dos doentes com hipertensão arterial<sup>1</sup>.

b) A investigação de novos fármacos nesta área é outro exemplo bem elucidativo do cuidado que todos os médicos devem ter na extrapolação de dados de investigação básica para a prática clínica. Apesar do seu potencial demonstrado em farmacologia básica, os miméticos da prostaciclina e os antagonistas da endotelina não conseguiram até à data uma posição inquestionável numa aplicação mais generalizada. Para os primeiros, as indicações actuais são relativamente restritas (terapêutica farmacológica da isquémia crítica dos membros inferiores sem indicação cirúrgica) e, para os segundos, alguns resultados indiciam uma possível indicação num grupo restrito de doentes hipertensos. Trata-se, pois, de uma área em que a transposição de conhecimentos da disfunção endotelial ainda não teve verdadeira repercussão e utilidade práticas. O raloxifeno pertence a uma nova classe – os moduladores selectivos dos receptores dos estrogénios. A sua indicação é a prevenção da osteoporose pós-menopáusia em mulheres em risco de fractura; o seu perfil cardiovascular é, presentemente, desconhecido, embora pareça aumentar o risco de trombose venosa; supostamente teria vantagem pelo menos teórica, sobre a terapêutica hormonal de substituição, em ser quase desprovido de acção no endométrio e mama (menor risco de cancro). Não está ainda definido o seu lugar na terapêutica, nomeadamente face à terapêutica hormonal de substituição.

c) Consideramos igualmente pertinentes dois aspectos aflorados no artigo e que podem ter implicações relevantes no

tratamento de um grande número de doentes. Referimo-nos à inibição da COX-2 em doentes com aterosclerose e à utilização da terapêutica hormonal de substituição em doentes com doença isquémica cardíaca. O surgimento de uma nova classe de anti-inflamatórios não esteróides, os inibidores selectivos da COX-2, (denominados coxibes, e de que são exemplos o *rofecoxib* e o *celecoxib*) tem motivado algum debate sobre o seu real lugar no *armamentarium* terapêutico de quem trata doentes com osteoartrose. Se alguma diminuição dos efeitos gastro-intestinais em relação aos outros anti-inflamatórios não esteróides possa ser de esperar (pela ausência de inibição da COX-1), pode no entanto especular-se que a inibição da COX-2 em doentes com aterosclerose leve a um aumento de fenómenos trombóticos com a utilização destes fármacos. E isto porque a COX-2 em doentes com aterosclerose é uma importante fonte de prostaciclina, substância que, como já referido, possui propriedades vasodilatadoras e antiagregantes plaquetares. Deve pois equacionar-se de forma cuidada em doentes com aterosclerose a prescrição dos inibidores da COX-2, até ser melhor elucidado o seu perfil de segurança. Outro dos aspectos a merecer reflexão é a utilização da terapêutica hormonal de substituição em mulheres com doença isquémica cardíaca. A terapêutica hormonal de substituição tem como um dos objectivos, além da prevenção da osteoporose, a redução do aparecimento de doença coronária (o seu papel na doença cerebrovascular não está ainda devidamente esclarecido). Muitos estudos de base epidemiológica faziam supor que a terapêutica hormonal de substituição estaria indicada na prevenção secundária da doença isquémica cardíaca. Dados recentes de ensaios clínicos apontam no sentido de ausência de benefício ou aumento até de eventos cardiovasculares em mulheres com doença isquémica cardíaca, submetidas a terapêutica hormonal de substituição. Torna-se mandatório ponderar cuidadosamente a prescrição da terapêutica hormonal de substituição na

prevenção secundária da doença isquémica cardíaca, até esta polémica estar mais esclarecida.

Em conclusão, diremos que este artigo de revisão, que é um artigo de investigação secundária numa área relativamente nova, deixa-nos alguns pressupostos que denominaremos com a necessária humildade de possíveis certezas (a importância fisiopatológica da disfunção endotelial), levanta inúmeras hipóteses de trabalho cuja repercussão clínica começa a dar os primeiros passos e lança-nos questões e dúvidas sobre novas e velhas terapêuticas. É, no fundo, o que se deseja de um artigo científico.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-45.
2. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35
3. Cucherat M, Bonnefoy E, Tremeau G. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000, Oxford Update Software.
4. A multicenter study on timolol in secondary prevention after myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1983; 674:1-129
5. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106
6. Pedersen TR. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383-9
7. Silva PM. Modulação da função endotelial: um objectivo a prosseguir na terapêutica cardiovascular. *Rev Port Clin Geral* 2000; 16:293-311.