

Modulação da função endotelial: um objectivo a prosseguir na terapêutica cardiovascular

PEDRO MARQUES DA SILVA*

RESUMO

Objectivo: O endotélio vascular desempenha um papel central na preservação funcional e estrutural da parede vascular. Para além da permeabilidade vascular, a célula endotelial influencia significativamente o tono vascular, a hemostase, a proliferação celular, as respostas imunológicas e inflamatórias e a expressão fenotípica da célula muscular lisa. Íntima e fisiopatologicamente relacionado com a hipertensão arterial, as dislipoproteinemias e aterosclerose, o órgão endotelial é hoje encarado como origem e alvo de diferentes tratamentos que visam melhorar o prognóstico da doença aterosclerótica, em geral, e da doença coronária, em particular. Pretendemos avaliar os fundamentos, analisar as metodologias e discutir os objectivos de algumas das estratégias terapêuticas encaradas, actualmente, como moduladoras da disfunção endotelial. **Métodos:** Na Medline seleccionámos os estudos clínicos publicados desde 1990 sobre disfunção endotelial na doença aterosclerótica. Confrontámos os resultados com a informação básica estruturada disponível em artigos de revisão e monografias recentes, procurando sistematizar conhecimentos e fundamentar actuações. **Conclusões:** O reconhecimento do papel do EDNO, da prostaciclina, da ET-1 e dos estrogénios no desenvolvimento e na progressão da doença aterosclerótica, assim como na fisiopatologia da doença cardiovascular, torna obrigatória a proposta de intervenções terapêuticas que visem, o mais precocemente possível, corrigir a disfunção endotelial. Se em alguns casos este objectivo ainda não está fundamentado, nem reconhecido todas as suas implicações, é urgente reconhecer o firmado desta actuação no tratamento da hipertensão arterial e das dislipoproteinemias, assim como, na abordagem da mulher na pós-menopausa.

Palavras-chave: Disfunção Endotelial; Hipertensão Arterial; Dislipidemias; Inibidores da Redutase da HMG-CoA; Fármacos Anti-hipertensivos; Terapêutica de Substituição Hormonal

INTRODUÇÃO À FISILOGIA ENDOTELIAL

Nos últimos 15 anos tem sido amplamente reconhecido o papel do endotélio na homeostasia vascular. Além de controlar a permeabilidade vascular, é capaz de influenciar significativamente a hemostase, a proliferação celular, as respostas imunológicas e

inflamatórias e o tono vascular, além de modular a expressão fenotípica e as funções da célula muscular lisa. Tais capacidades devem-se, em grande parte, à síntese de vários factores vasoactivos dependentes do endotélio.

Factores vasodilatadores de origem endotelial. Entre estes destacam-se a prostaciclina (PGI₂), metabólito do ácido araquidónico, que, para além das suas propriedades vasodilatadoras, é também um potente anti-agregante plaquetário, e o ERDF (factor de relaxamento derivado do endotélio), autacóide não prostanóide (a sua síntese não é inibida pelos anti-inflamatórios não esteróides), muito lábil, recen-

temente identificado como monóxido de azoto (EDNO). Produzido a partir da conversão da L-arginina em L-citrulina, pela acção das sintetases do NO (NOS), partilha com a PGI₂ os efeitos anti-agregantes plaquetários, inibe a proliferação do músculo liso vascular e é responsável pela vasodilatação dependente do endotélio. Existem, pelo menos, três isoformas da NOS, duas constitutivas, a endotelial (eNOS ou NOS-III) e a neuronal (nNOS ou NOS-I), presentes, respectivamente, nas células endoteliais e nas terminações nervosas nitroérgicas (não adrenérgicas, não colinérgicas – NANC), ambas dependentes do sistema da calmodulina-Ca²⁺, e uma outra indutiva (iNOS ou NOS-II), não dependente

*Consultor de Medicina Interna. Responsável do Núcleo de Investigação Arterial e Coordenador da Consulta de HTA e Dislipidemias do Hospital de Santa Marta. Serviço de Medicina (Director: F. Lacerda Nobre)

QUADRO I

ESTÍMULOS FISIOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS DEPENDENTES OU NÃO DEPENDENTES DO ENDOTÉLIO (WENNMALM, 1994)

Estímulos	Dependente do endotélio	Não dependente do endotélio
FISIOLÓGICOS		
Tono vascular basal	+	+
Hiperemia funcional		+
Hiperemia reactiva	+	+
Neuromodulação	+	+
Regulação humoral		+
Dilatação mediada pelo fluxo	+	
FARMACOLÓGICOS		
Adenosina		+
Acetilcolina	+	
ADP, ATP	+	+
Bradicinina	+	
Histamina	+	+
5-hidroxitriptamina (5-HT)	+	
Nitrovasodilatadores		+
Substância P	+	

QUADRO II

MECANISMOS DE DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E DE MODIFICAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE DO EDNO NA HIPERTENSÃO ARTERIAL (HTA) E NA HIPERCOLESTEROLEMIA (JOHN & SCHMIEDER, 2000)

	HTA	Hipercolesterolemia
BIODISPONIBILIDADE DO EDNO		
Libertação basal de EDNO	^	^
Libertação estimulada de EDNO	^	ø
DIMINUIÇÃO DA SÍNTESE DE EDNO		
Défice de L-arginina	ø	+
ADMA	?	+
Receptor muscarínico	ø	ø
Complexo receptor-Gi	ø	+
Via do Ca ²⁺ /calmodulina	+	ø
Actividade da eNOS	?	(+)
AUMENTO DA DESTRUIÇÃO DE EDNO		
Produção de superóxido	+	+
Xantina-oxidase	ø	+
Via da ciclooxigenase	+	?
Depleção de eNOS/BH ₄	?	+
Angiotensina II/NAD(P)H-oxidases	?	+

Significado: ^, redução; +, mecanismo possível suportado pela evidência; ø, mecanismo possível sem evidência; ?, não avaliado. **Abreviaturas:** ADMA – dimetil-arginina assimétrica; BH₄ – tetrahidrobiopterina; EDNO – monóxido de azoto com origem endotelial; eNOS – sintetase do NO endotelial; NADP – fósforo de nicotinamida-adenina-dinucleótido

do cálcio, expressa nos macrófagos, nas células musculares lisas e nas células mesangiais como consequência da sua estimulação por citocinas¹⁻⁵.

Além destes, há ainda outros mediadores não prostanoídes, quimicamente diferentes, *activadores* dos canais do potássio das células do músculo liso vascular (e promotores da vasodilatação)^{6,7}, tais como o *factor hiperpolarizante derivado do endotélio* (EDHF), alguns radicais livres de oxigénio e derivados da ω-oxidação do ácido araquidónico (sintetizados pelo citocromo P-450 4^A, sensível ao EDNO) e outros receptores, como por exemplo, para a adreno-medulina⁸ e para canabinóides endógenos⁹ (via CB1), ainda mal caracterizados.

Normalmente o estudo da função endotelial centra-se na avaliação da resposta vasodilatadora, comparando-a com a resposta não directamente dependente do endotélio^{10,11}. Assim, os estudos clínicos apreciam as variações do tono vascular com as mudanças de fluxo (hiperemia funcional ou reactiva), hipóxia ou estímulos físicos diversos. Avaliam também as variações na síntese de EDNO (e a respectiva resposta vasodilatadora) conseguidas com o uso de diversas substâncias endógenas naturais ou compostos farmacológicos exógenos (acetilcolina, substância P, bradicinina, serotonina, histamina e L-arginina). (Quadro I)

Globalmente, os **factores vasoconstritores de origem endotelial** são polipeptídeos (*endotelinas*: ET-1, ET-2 e ET-3), metabólitos do ácido araquidónico (tromboxano A₂ e outros endoperóxidos) e radicais livres vários, derivados do *stress oxidativo local*. As endotelinas^{13,14} actuam através de três tipos de receptores: o ET_A, presente no músculo liso, relativamente selectivo para a

ET-1 e mediador da resposta vasoconstritora, o ET_B, não selectivo (afinidade idêntica para as três isoformas da ET), presente na célula endotelial e na célula muscular lisa e capaz de determinar vasodilatação arteriolar (com libertação autócrina de EDNO e PGI₂), e o ET_C, de função ainda desconhecida. Também a importância relativa da resposta vasodilatadora e o papel do receptor ET_B no músculo liso não estão ainda claramente compreendidos¹⁴.

O endotélio na hipercolesterolemia, na hipertensão arterial e na aterosclerose.

Diversos estudos têm largamente confirmado que a vasodilatação dependente do endotélio está profundamente inibida nos indivíduos hipercolesterolémicos, com vasos morfológicamente normais, nos hipertensos e, particularmente, nos doentes com aterosclerose clinicamente manifesta¹⁵⁻¹⁸ (Quadro II). A disfunção endotelial pode preceder o próprio processo de aterogénese e constituir o seu *primum movens*. Os fenómenos de vasoconstricção paradoxal, as estenoses dinâmicas e a desregulação do fluxo coronário, consequências directas da disfunção endotelial, presentes nos vasos coronários epicárdicos, contribuem para a patogénese da isquemia miocárdica^{17,18}.

A terapêutica redutora do colesterol é capaz restaurar muito precocemente a disfunção endotelial¹⁶. Este tipo de abordagem, associada ou não a uma estratégia terapêutica antioxidante, poderá ter consequências, não completamente definidas, no tratamento da *endoteliopatia* presente nestes doentes¹⁹. Considerações idênticas podem ser admitidas quando se discute o eventual interesse de restaurar (ou de maximizar) a função endotelial em

hipertensos ao usar os bloqueadores dos canais do cálcio, os inibidores da enzima conversora (ECA) ou os novos antagonistas da angiotensina II.

Os resultados de três estudos recentes²⁰⁻²³ suportam a acuidade do tema e sugerem, de forma muito particular, implicações prognósticas cardiovasculares para o reconhecimento precoce da disfunção endotelial. Em doentes coronários, sem lesão aterosclerótica hemodinamicamente significativa, a disfunção endotelial, reconhecida pela avaliação de fluxo após a administração intra-arterial de um agonista exógeno (adenosina ou papaverina), esteve associada, a médio e a longo prazo, a um maior número de eventos cardiovasculares (morte súbita, angina instável, revascularização coronária ou acidente cerebrovascular²⁰. Resultados idênticos foram descritos por Al Suwaidi *et al.*^{21, 22} sublinhando a forte correlação negativa entre vasodilatação dependente do endotélio e a ocorrência de eventos coronários (e cardiovasculares). Finalmente, em doentes com angina²³, seguidos durante 5 anos, a alteração da resposta vasodilatadora mediada pela variação de fluxo (hiperemia reactiva) na artéria umebral esteve associada a um maior risco de progressão da doença aterosclerótica, com maiores taxas de angioplastia (7% vs 37%; $P=0.003$) e de pontagem aorto-coronária (0 vs 15%; $P=0.009$).

Há, actualmente, outras perspectivas farmacológicas que procuramos sumariar e discutir resumidamente e que definem o órgão endotelial como origem e alvo potencial de estratégias terapêuticas que procuram corrigir e melhorar o prognóstico da doença aterosclerótica, em geral, e da doença coronária, em particular.

PROSTACICLINA – MIMÉTICOS E ANÁLOGOS ESTÁVEIS DA PROSTACICLINA

Os produtos derivados da oxidação dos ácidos gordos poli-insaturados com 20 carbonos (n-20), genericamente designados por *eicosanóides*, estão intimamente relacionados com processos biológicos diversos: transdução intracelular de sinais, regulação do crescimento celular e manutenção da integridade e homeostasia vascular.

Presente em todos os tecidos e fluidos orgânicos, de origem predominantemente vascular e endotelial (é também produzida na célula muscular lisa), a prostaciclina (PGI₂) tem efeitos potencialmente anti-ateroscleróticos (Quadro III) que a tem colocado na primeira linha da investigação clínica e farmacológica²⁴.

No entanto, a sua síntese está profundamente alterada nos territórios vasculares com aterosclerose²⁴. A activação endotelial com a consequente expressão das diferentes moléculas de adesão (selectinas, integrinas e moléculas imunoglobulinas-like – VCAM-1 e ICAM-1) facilita a interacção estreita entre a parede vascular e os elementos figurados do sangue (monócitos e plaquetas) e permite uma maior disponibilidade de eicosanóides, derivados de outras células, para o metabolismo transcelular de PGG₂ (o músculo liso vascular torna-se, assim, uma fonte importante de PGI₂). Por outro lado, sob a influência de estímulos pró-inflamatórios diversos, há uma maior expressão no endotélio, na célula muscular lisa e nos macrófagos (mas não nas plaquetas) da isoforma indutiva da ciclooxigenase (COX-2) e um aumento da produção de formas activas de oxigénio (radicais livres), que facilitam

tam a ocorrência da lipoperoxidação, a inibição da sintetase da PGI₂ e inactivação precoce do EDNO.

Compreende-se, assim, que a síntese e os efeitos locais enunciados, assim como as suas implicações funcionais, estejam largamente dependentes da disponibilidade de substrato, da cinética das enzimas envolvidas na sua síntese (cicloxigenases, hidroperoxidases e sintetases da PGI₂) e, finalmente, da integridade morfo-estrutural do endotélio vascular.

De facto, se a inibição da formação de PGI₂ em indivíduos normais, sem disfunção endotelial evidente, não parece causar quaisquer alterações significativas, no vaso aterosclerótico a redução na síntese de prostaciclina pode ter consequências funcionais significativas e importantes implicações fisiopatológicas (com aumento das resistências vasculares e activação/agregação plaquetária)²⁴. Daí que a restauração ou, pelo menos, a melhoria do controlo fisiológico exerci-

do pela prostaciclina pareça ser um objectivo terapêutico alcançável, capaz de retardar a progressão da doença aterosclerótica.

Diversos modelos experimentais e animais de aterosclerose e dislipidemia confirmaram, em geral, o potencial terapêutico da utilização da prostaciclina, da PGE₂ (com idênticos efeitos farmacológicos, possivelmente menos potentes) e dos seus derivados sintéticos²⁴⁻²⁶. Alguns dos resultados díspares iniciais foram aparentemente devidos a especificidades regionais do leito vascular estudado, que diferem entre si, na maior ou menor densidade e afinidade dos receptores da prostaciclina presentes²⁷. Assim, por exemplo, a administração oral de cicaprost ou de TFC-132 (análogos estáveis da PGI₂) a coelhos submetidos a dietas enriquecidas em colesterol levou à redução da área da placa aterosclerótica (aorta e artéria coronária), à melhoria da vasodilatação dependente do endotélio, à inibição da síntese de DNA (no músculo liso da aor-

ta) e à redução da espessura da neointima²⁴. Noutros estudos o uso de agonistas da PGI₂ reduziu a formação de células espumosas (*foam cells*) e suprimiu a chamada focal de células inflamatórias, assim como a libertação de citocinas (e outros mediadores celulares).

No entanto, os dados animais não puderam ser completamente extrapolados para o homem. Apesar dos bons resultados preliminares obtidos em pequenos estudos não controlados, ensaios mais alargados, aleatorizados e controlados não confirmaram os potenciais benefícios clínicos da prostaciclina (e da forma sintética, o epoprostenol) e dos miméticos da PGI₂ (iloprost, taprostenol, ciprostenol, cicaprost e beraprost)^{24, 26}.

Do ponto de vista farmacológico, como antiagregantes plaquetares (têm também reconhecidas propriedades vasodilatadoras), estes compostos ligam-se ao receptor de membrana para a PGI₂, aumentam os níveis intra-celulares de AMPc e inibem, dependendo da dose, todas as fases de activação (modificação de conformação, adesão e agregação) plaquetária²⁸. As suas limitações terapêuticas derivam de diferenças na duração da acção, em relação ao agonista natural, da elevada frequência de fenómenos hipotensivos, mais ou menos graves, e dos processos de subexpressão (taquifilaxia) dos receptores celulares (que pode limitar os seus efeitos anti-ischémicos) pelo que o *European Consensus Document on Critical Limb Ischemia* considera que estes compostos só deverão ser uma alternativa farmacológica aceitável nos doentes com isquemia crítica dos membros inferiores e sem indicação cirúrgica (cirurgia reconstructiva ou angioplastia percutânea)^{24, 25}. Há, no entanto, suporte científico

QUADRO III

EFEITOS POTENCIALMENTE ANTI-ATEROSCLERÓTICOS DA PGI₂ (SCHRÖR, 1997)

Alvos potenciais	Efeitos
Células endoteliais	Inibição da expressão do factor tecidual Preservação da vasodilatação dependente do endotélio Preservação da permeabilidade normal a macromoléculas Inibição da adesão de monócitos/macrófagos
Célula muscular lisa	Inibição (modulação) da proliferação Manutenção do fenótipo contráctil
Metabolismo do colesterol	Estimulação das hidrolases ácidas e neutras dos ésteres do colesterol Inibição da ACAT (via PGE ₂) Redução da síntese e acumulação de ésteres do colesterol e da expressão de receptores das LDL
Plaquetas	Inibição da libertação de mitogénios (PDGF) Inibição da síntese e libertação de vasoconstritores (TxA ₂) Inibição da agregação

suficiente para considerar outras possíveis indicações (Quadro IV). Entretanto, e apesar da relativa escassez de dados, a prostaciclina e derivados podem agravar a isquemia miocárdica, não estando, por isso, indicados no tratamento do enfarte do miocárdio e da cardiopatia isquémica.

Uma palavra para lembrar alguns pontos ainda por esclarecer²⁴. Por exemplo, é fundamental caracterizar os tipos de receptores (e os fenómenos de taquifilaxia) específicos de cada território vascular, a modulação esperada da proliferação celular, fisiológica (cicatrização) ou fisiopatológica (reestenose pós-PTCA), e a estrutura molecular de novas moléculas com interesse farmacológico futuro.

INFLUÊNCIA NA SÍNTESE E NA LIBERTAÇÃO DE EDNO: INIBIDORES DA REDUTASE DA HMG-COA E FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

O processo de síntese endotelial do EDNO foi já apontado (figura 1). No entanto, gostaríamos de sublinhar que o oxigénio molecular e o NADPH (fósforo de nicotinamida-adenina-dinucleótido) são co-substratos essenciais na reacção catalisada pela(s) sintetase(s) do NO; estas enzimas, além de conterem flavina adenina nucleótido (FAD) e flavina mononucleótido (FMN), necessitam para a sua normal actividade de vários co-factores oxidantes (tetra-hidrobiopterina, glutatião reduzido, calmodulina e complexo heme).

Curiosamente, a infusão de tetra-hidrobiopterina (BH₄) na circulação do antebraço dos doentes com hipercolesterolemia leva a uma melhoria marcada da vasodilatação dependente do endotélio, sem alterar a va-

QUADRO IV	
INDICAÇÕES CLÍNICAS DOS ANÁLOGOS ESTÁVEIS DA PROSTACICLINA (ADAPTADO DE BELCH & MCLAREN, 1998)	
Indicações largamente aceites:	Isquemia crítica dos membros inferiores Tromboangeíte obliterante Fenómeno de Raynaud
Indicações potenciais:	Hipertensão pulmonar Bypass cardiopulmonar Hemodíalise AVC trombótico Transplantação
Sem benefício clínico:	Claudicação intermitente Angina pectoris Enfarte agudo do miocárdio
Estudos científicos completados:	Isquemia crítica dos membros inferiores Tromboangeíte obliterante Fenómeno de Raynaud
Estudos científicos em curso ou pequenos:	Hipertensão pulmonar Bypass cardiopulmonar Hemodíalise AVC trombótico Transplantação
Estudos científicos sugerem sem benefícios:	Claudicação intermitente Angina pectoris Enfarte agudo do miocárdio

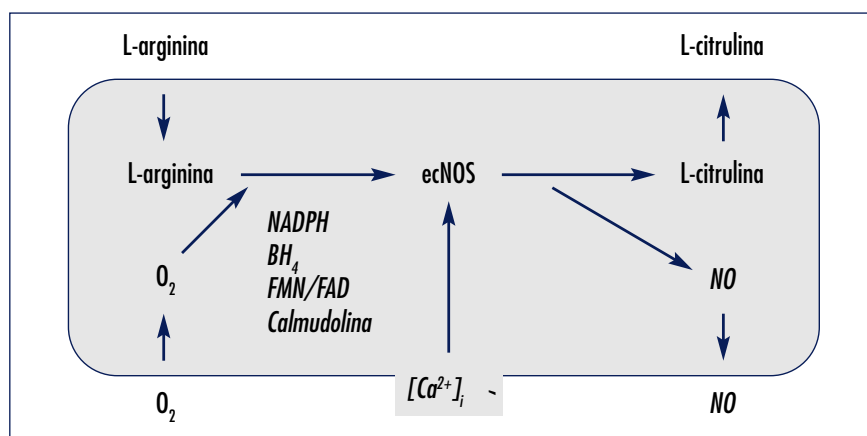


FIGURA 1. Síntese e libertação de monóxido de azoto (NO) na célula endotelial (onde se assinala os precursores e produtos finais assim como os diferentes co-factores intervinientes – adaptado de Bassenge, 1996).

sodilatação de mediação mio-génica³⁰. Efeito idêntico foi demonstrado em modelos de lesão oxidativa endotelial³¹.

O mecanismo exacto subjacente a este efeito não está devidamente esclarecido, podendo ser devido a uma melhoria da afinidade da NOS

para a L-arginina³¹. Admite-se que possa existir uma cooperação real entre a BH₄ e a L-arginina para a fixação ao centro activo da NOS, modulando, assim, a afinidade enzimática de ambos ou condicionando défices, absolutos ou relativos, de um deles¹⁸.

Em condições fisiológicas, a eNOS é capaz de gerar pequenas quantidades de EDNO e de peroxinitrito (que, nestas circunstâncias, tem propriedades semelhantes às do monóxido de azoto de origem endotelial) e de condicionar, assim, um ambiente local antiaterogénico^{18,32}. O défice de BH₄ determina, aparentemente, a desacoplação da via L-arginina-EDNO e favorece o fenómeno de *stress* oxidativo. O aumento da produção de superóxido (e de peroxinitrito) pode, então, regular um conjunto de fenómenos oxidativos, directos ou indirectos, por intermédio do radical hidroxilo, favorecer a oxidação das LDL e a fragmentação proteica (com lesão potencial do ADN) e promover a vasoconstrição paradoxal, a activação macrofágica e a agregação plaquetária^{18,32,33}.

O monóxido de azoto (EDNO) está implicado num grande número de funções fisiológicas associadas à homeostasia cardiovascular^{1,2,4,34,35}. Para além de modular o tono vascular (em repouso) e a contractilidade miocárdica, é capaz de influenciar a integridade endotelial e a permeabilidade microvascular, de inibir a adesão leucocitária e plaquetária (além de contrariar a sua activação e agregação – o NO inibe a expressão da P-selectina, do MCP-1 [*monocyte chemoattractant protein 1*] e do receptor GP IIb/IIIa), de regular a proliferação das células vasculares e de contrariar a modificação oxidativa das LDL.

Mas, além disso, alguns dos

efeitos anti-aterogénicos do EDNO podem resultar da sua interacção fisiológica com radicais livres de oxigénio, nomeadamente o ião superóxido (O₂⁻). A indução da expressão celular da maioria das moléculas de adesão, com significado funcional na aterogénese, está dependente da activação oxidativa do factor de transcrição nuclear NFκB. Em condições normais, esta proteína reguladora, citoplasmática, está na forma inactiva, ligada a um factor inibitório, o IκBα. Numa situação de *stress* oxidativo dá-se a dissociação do complexo IκBα/ NFκB com a consequente activação do factor de transcrição que, no núcleo, activa um número variado de genes codificadores de proteínas inflamatórias, incluindo muitas das adesinas envolvidas na chamada local (e posterior adesão) de monócitos/macrófagos e plaquetas à placa em formação^{36,37}. Assim, o EDNO ao interferir com a geração e a sobrevivência do O₂⁻ e ao aumentar a afinidade do IκBα^{1,38} pode, de facto, intervir de uma forma mais global e intrínseca no controlo genético dos genes inflamatórios, potencialmente lesivos da função endotelial e favorecedores da progressão da lesão aterosclerótica inicial.

A disfunção endotelial, tal como foi já sublinhado, é um fenómeno precoce nos indivíduos com dislipidemia (com aumento do colesterol das LDL, das LDL pequenas e densas e/ou das LDL oxidadas e com redução do colesterol das HDL). A simples presença dos factores de risco convencionais correlaciona-se perfeitamente com a perturbação da função endotelial (alteração da vasodilatação dependente do endotélio)^{15,38}.

Admite-se que a oxidação das LDL, com fragmentação e modificação da apolipoproteína B-100 (ele-

mento estrutural e funcional de extremo significado) e a formação de lisofosfatidilcolina (LPC), constitua a base fundamental do processo perturbador da normal vasodilatação endotelial. Por um lado, o excesso de LDL oxidadas (oxLDL) (e a produção de radicais livres de oxigénio) pode inactivar o EDNO ou inibir a transcrição (e/ou aumentar a degradação) do ARN mensageiro da NOS. Por outro lado, a acumulação de LPC, derivado da oxidação das LDL, pode perturbar o normal funcionamento dos receptores endoteliais (perturbando a transdução de sinal, via proteína cinase C ou actuando directamente na subunidade G_iα do receptor)³⁹.

Estes são alguns dos mecanismos fisiopatológicos propostos para explicitar a disfunção endotelial condicionada pela expressão fenotípica no indivíduo de uma dislipoproteinemia aterogénica (Quadro II). Na hipercolesterolemia, apesar da alteração marcada da resposta vasodilatadora endotelial a estímulos fisiológicos e/ou farmacológicos comuns³⁹, não há, aparentemente, alteração na síntese e libertação basal de EDNO, sugerindo que a causa da disfunção endotelial, largamente descrita nestes doentes, possa estar relacionada com alterações da síntese ou da biodisponibilidade metabólica do monóxido de azoto (EDNO).

De facto, alguns dados parecem sugerir que, em indivíduos com níveis persistentemente elevados de LDL-colesterol (e de lipoproteínas com apoB), existe um aparente défice da biodisponibilidade da L-arginina ou uma inibição competitiva da eNOS por um análogo endógeno da L-arginina, o N^G N^G-dimetil-L-arginina (ADMA), de origem endotelial, que interfere na síntese de EDNO^{18,40}. No entanto, o ambiente aterogénico condicionado pela pre-

QUADRO V

EFEITOS ENDOTELIAIS DAS ESTATINAS (ADAPTADO DE ROSENSEN, 1999)

Estatina	eNOS	Vasodilatação endotelial	Adesão endotelial	Oxidação das LDL	Proliferação das VSMC	Secreção de MMP
Lovastatina	-	-	-	-	-	NA
Pravastatina	-	-	NA	-	Neutro	Neutro
Simvastatina	-	-	-	-	-	-
Fluvastatina	NA	-	NA	NA	-	-
Atorvastatina*	NA	-	-	-*	-	NA
Cerivastatina	NA	NA	-	NA	-	-

* O efeito antioxidante pode estar dependente dos seus metabólitos activos (para e orto-hidroxi-atorvastatina). Abreviaturas: eNOS – sintetase do NO endotelial; MMP- metaloproteinases, nomeadamente a MMP-1; NA – dados não disponíveis; VSMC – células musculares lisas vasculares

sença de múltiplas partículas lipoproteicas (e dos respectivos remanescentes) – muitas delas modificadas e oxidadas – pode também provocar a indução de citocinas pró-inflamatórias – via $I\kappa B\alpha/NF\kappa B$, a modificação da transdução de sinal intracelular mediada pelo receptor, a depleção local de antioxidantes endógenos e a indução de sistemas enzimáticos geradores de radicais livres (xantina oxidase, iNOS/NOS-II e NAD(P)H-oxidase de membrana), potencialmente nocivos^{18,32,41}.

A terapêutica hipolipidemiante com estatinas (inibidores competitivos da HMG-CoA redutase) leva a uma recuperação muito precoce (em semanas ou meses) da função endotelial (e da vasodilatação dele dependente), com a melhoria da síntese de EDNO e/ou a diminuição da sua degradação (Quadro V)^{38,42-44}. Os inibidores da redutase da HMG-CoA têm efeitos directos na eNOS, revertendo os efeitos inibitórios das oxLDL e facilitando a sua sobreexpressão funcional e estabilizando os níveis do seu ARN mensageiro (os efeitos das estatinas na síntese de EDNO estão relacionados com a diminuição da isoprenilação da *RhoGTPase*).

Aparentemente, as estatinas não

afectam a síntese ou a biodisponibilidade de outros factores vasodilatadores (EDHF), mas são capazes de interferirem nos fenómenos inflamatórios endoteliais (atenuam a expressão de selectinas e a adesão de polimorfonucleares ao endotélio

activado, inibem a expressão de $NF\kappa B$ e de NOS-II, modulam o metabolismo de macrófagos e interferem positivamente na susceptibilidade das LDL à sua degradação oxidativa) e na expressão de endotelina (reduzem os níveis de ARN mensageiro de pré-proendotelina e a síntese de ET-1). Finalmente, as estatinas promovem a redução da lesão aterosclerótica (e do seu núcleo lipídico), reduzem o número e actividade de monócitos/macrófagos, diminuem a expressão de metaloproteinases (MPP-1), interferem na estrutura da matriz e melhoram o suporte colagénico da capa fibrosa, contribuindo para a estabilização da placa e para a redução dos eventos clínicos cardiovasculares (Quadro VI)⁴²⁻⁴⁵.

Também na hipertensão arterial, e apesar de alguns dados contraditórios, é comum a disfunção en-

QUADRO VI

EFEITOS PLEOMÓRFICOS CARDIOVASCULARES DAS ESTATINAS (ADAPTADO DE FAGGIOTO & PAOLETTI, 2000)

Célula ou órgão-alvo	Mecanismo	Efeito
Endotélio	eNOS tPA/uPA PAI-1/Factor tecidual Endotelina (ET-1)	Estimulação Estimulação Inibição Inibição
Vasodilatação	Múltiplos	Melhoria/estimulação
Célula muscular lisa	Apoptose Proliferação/migração Expressão de <i>c-fos/c-jun</i> PDGF TGF- β 1 Proteínas <i>ras</i> e <i>rho</i>	Estimulação Inibição Inibição Inibição Estimulação Inibição
Plaquetas	Adesão/agregação	Inibição
Oxidação das LDL	Múltiplos/antioxidação	Inibição
Fibrinogénio	Síntese?	Efeitos variáveis
Deformação/viscosidade eritrocitária	?	Melhoria
Eventos CV/AVC/Progressão IMT	Múltiplos	Redução
Perfusão miocárdica	?	Melhoria
Pressão arterial/compliance arterial	ET-1, ECA, eNOS?	Redução/melhoria

ABREVIATURAS: ECA – enzima convertora da angiotensina; AVC – acidente cerebrovascular; eNOS – sintetase do NO de origem endotelial; INT – índice de espessura íntima-média na carótida; PAI-1 – inibidor do activador do plasminogénio; PDGF – factor de crescimento derivado das plaquetas; tPA – activador do plasminogénio tecidual; uPA – activador do plasminogénio derivado da urocinase.

QUADRO VII

VASODILATAÇÃO DEPENDENTE DO ENDOTÉLIO EM HIPERTENSOS (Ht)
E EM NORMOTENSOS (Nt) (DE ACORDO COM DOMINICZAK BOHR, 1995)

Território vascular	Intervenção	Resposta relativa vascular
Antebraço	Ach	Ht < Nt
Antebraço	Ach ou carbacol	Ht = Nt
Coronário	Ach	Ht < Nt
Antebraço	L-NMMA	Ht < Nt
Artérias de resistência sc	Ach	Ht < Nt
Artéria radial	~ Velocidade de fluxo	Ht = Nt

Abreviaturas: Ach = acetilcolina; L-NMMA = NG-monometil-L-arginina (inibidor da síntese de EDNO); sc = subcutânea.

dotelial (Quadro II)^{18,46}. Vários investigadores demonstraram que a produção (basal e pós-estimulação com acetilcolina) de EDNO está diminuída nos hipertensos, condicionando uma marcada alteração da vasodilatação dependente do endotélio (funcionalmente anormal) (Quadro VII)^{18,46,47}.

No entanto, a fisiopatologia da disfunção endotelial pode ser potencialmente diversa e estar dependente dos diferentes modelos de hipertensão avaliados. Num trabalho recente, Kelm *et al.*⁴⁸ puderam comprovar como a perturbação vasomotora endotelial na hipertensão arterial é multifactorial, heterogénea e varia aparentemente com o receptor estudado (até ao momento, não foi identificado qualquer defeito específico na transdução de sinal¹⁸).

Três processos diferentes, pelo menos, parecem estar implicados, e possivelmente interrelacionados, na fisiopatologia da disfunção endotelial na hipertensão arterial: a redução da síntese e libertação de EDNO (com disfunção da eNOS), o aumento da degradação do EDNO (por fenómenos oxidativos, resultante das oxidases de membrana, dependentes do NADPH^{35,41,49-52}) e a remodelagem – hiperplasia e/ou hipertrofia – vascular (com diminuição

da *compliance* arterial)⁴⁸. Entretanto, outros trabalhos sugerem que a produção de factores prostanóides, vasoconstritores, passíveis de serem inibidos pelos anti-inflamatórios não esteróides (ou melhorados pela vitamina C)^{18, 46, 53}, podem também justificar, pelo menos em parte, a perturbação endotelial encontrada nestes doentes. De qualquer forma, estes processos favorecem a ocorrência conjunta de lesões vasculares hipertensivas e ateroscleróticas, com evidentes implicações clínicas e prognósticas.

No essencial, o controlo farmacológico da pressão arterial está associado a um aumento da produção basal de EDNO, mas que, por vezes, não se acompanha de uma melhoria significativa da vasodilatação dependente do endotélio¹⁸. Esta aparente dissociação entre função de síntese e resposta vasomotora endotelial a agonistas específicos não está ainda esclarecida, nem compreendido o seu significado prognóstico. Donde se coloca a questão de saber qual o papel específico desempenhado por alguns fármacos (ou grupos farmacológicos) na melhoria da função endotelial (e qual a sua relação com a normalização dos valores tensionais).

De uma forma geral, as tiazidas e

os bloqueadores β -adrenérgicos não melhoram a resposta a agonistas vasculares^{18,54}. Contudo, o nebilolol parece interferir positivamente na via de síntese da L-arginina/EDNO o que justifica, pelos menos em parte, o seu efeito vasodilatador. Também o carvedilol, um bloqueador β -adrenérgico com propriedades antagonistas α -1, melhora a vasodilatação mediada pelo fluxo (hiperemia reactiva) em doentes hipertensos, efeito possivelmente relacionado com as suas propriedades antioxidantes.

Mais consistentes são os efeitos obtidos com os antagonistas do cálcio, nomeadamente com as diidropiridinas^{18,54}. Os seus efeitos vasodilatadores arteriais são parcialmente antagonizados pela administração de antagonistas exógenos da eNOS em diferentes modelos experimentais e em múltiplos territórios vasculares. Apontados como parte integrante dos efeitos antioxidantes das diidropiridinas, podem estar, no entanto, relacionados com efeitos directos endoteliais, dependentes do cálcio e passíveis de serem bloqueados pelo gadolínio (de notar que a célula endotelial não possui canais do cálcio de tipo L, local privilegiado da acção farmacológica destes compostos)^{55,56}.

A estimulação das oxidases dependentes do NAD(P)H moduladas pela angiotensina II, através dos receptores AT₁^{49,57,58}, e os potenciais efeitos deletérios do superóxido (e do peroxinitrito) no tono vascular (alteração da resposta vasodilatadora dependente do endotélio, favorecimento da vasoreactividade alterada e da resposta exagerada a substâncias vasoconstritoras, alteração da permeabilidade endotelial, modulação da remodelagem vascular com estimulação da expressão de adesinas e citocinas inflamatórias, infil-

tração por monócitos/macrófagos, activação das metaloproteinases da matriz e estimulação da activação e/ou agregação plaquetária)^{41,51,52} posiciona muito favoravelmente os inibidores da ECA e os antagonistas da angiotensina II para conseguirem modular a disfunção endotelial na hipertensão arterial e na doença coronária.

Alguns destes efeitos foram já afirmados em diversos modelos experimentais e em alguns estudos clínicos^{18,54}. A administração aguda intravenosa de perindoprilato (metabólito activo do perindopril) normalizou a resposta vascular dependente do endotélio nas artérias epicárdicas de hipertensos sem doença aterosclerótica clinicamente significativa⁵⁹. No estudo TREND (*Trial on Reversal Endothelial Dysfunction*)⁶⁰ o quinapril (40 mg/dia) diminuiu significativamente a vasoconstrição paradoxal à acetilcolina em doentes coronários normotensos. Finalmente, o enalapril foi aparentemente capaz de melhorar a produção basal de EDNO¹⁸ (ao acentuar o efeito vasoconstritor do L-NMMA). No entanto, a abrangência destes resultados e extrapolação destes dados é limitada pelas características das populações estudadas (por exemplo, doentes coronários sem hipertensão arterial) e pelas metodologias dos estudos adoptadas (frequentemente sem grupo controlo) e pela interpretação diversa de resultados (que podem não ser devidos à melhoria da função endotelial ou a uma maior biodisponibilidade do EDNO mas à redução do *stress* oxidativo, ao favorecimento de um qualquer elemento estrutural ou funcional da parede vascular ou à própria normalização dos valores tensionais).

Os resultados com os Antagonistas dos receptores AT1 da angio-

tensina II são, como se depreende, ainda preliminares. No entanto, os dados experimentais iniciais sugerem que o losartan é capaz de antagonizar a produção vascular de superóxido⁴⁹ e de favorecer a normalização da resposta vasodilatadora à acetilcolina na microcirculação subcutânea⁶¹. Estes primeiros trabalhos começam a ser alargados e reproduzidos *in vivo* em hipertensos tratados com losartan⁶² e candesartan⁶³, com fortes indícios de que estes compostos são capazes de melhorar a libertação basal de EDNO, de estimular a síntese autacóide de bradicininas (através da estimulação do receptor AT₂) e de contrariar a resposta vasoconstritora à ET-1^{63,64}.

Um dos aspectos mais atractivos da farmacoterapia actual resulta, assim, do desenvolvimento de estratégias diversas, eventualmente complementares, que visam modular a produção deficiente de EDNO,

melhorar a função endotelial e corrigir a reactividade vascular (Quadro VIII)^{4,65}. São estes os objectivos da utilização terapêutica de fármacos com propriedades vasoprotectores reconhecidamente assumidas.

A administração oral ou parentérica de suplementos de L-arginina melhora significativamente a função endotelial em doentes com hipercolesterolemia, hiperlipidemia combinada familiar, doença coronária e diabetes *mellitus*^{11,66}. Resultados semelhantes foram obtidos com a infusão intracoronária de L-arginina em doentes com *angor* e coronariografias normais (angina microvascular, síndrome X)¹¹. No entanto, estes resultados determinam alguma perplexidade e dificuldade em entender os mecanismos de mediação farmacológica envolvidos.

De facto, a concentração intracelular de L-arginina é cerca de 0,3 a 0,8 mmol/l e a K_m (índice da

QUADRO VIII

MODULAÇÃO FARMACOLÓGICA DA SÍNTESE E LIBERTAÇÃO DE EDNO

Aumento dos níveis vasculares (locais) de NO

Administração local e/ou sistémica de dadores de NO (*nitrovasodiladores*)

Nitritos e nitratos orgânicos

Sídoniminas (molsidomina, SIN-1)

S-nitrosotióis

Em investigação (*sem metabólitos tóxicos e sem tolerância*):

Compostos nucleófilos dadores de NO (*Nucleophile NO adducts*)

Furoxans

Modulação genética da NOS

Suplementos de substratos (L-arginina) ou co-factores (BH₄) da NOS

Aumento da semi-vida do NO (*estratégia antioxidante*)

SOD (superóxido dismutase)

Vitaminas antioxidantes (ácido ascórbico, vitamina E?)

Aumento da reactividade do NO

Inibidores da fosfodiesterase dependente do cGMP

Correcção da disfunção endotelial

Inibidores da redutase da HMG-CoA

Inibidores da ECA

Bloqueadores dos canais do cálcio

Antagonistas (dos receptores AT₁) da angiotensina II

Estrogénios (progestativos?)

eficiência catalítica enzimática) da eNOS para a arginina é aproximadamente 0.01 mmol/l^{1,29, 35}. Torna-se, pois, difícil aceitar que um eventual défice de L-arginina constitua a base interpretativa da disfunção endotelial, susceptível de ser corrigida com suplementos adicionais, já que a enzima estará presumivelmente saturada com as normais concentrações endógenas deste aminoácido.

Ultimamente vários autores têm avançado possíveis explicações para este aparente paradoxo (o *paradoxo da L-arginina*). Tem sido, por exemplo, conjecturado que as dislipidemias poderiam acompanhar-se de depleção intracelular de L-arginina ou existir em excesso algum inibidor

endógeno da eNOS (tal como a dimetil-arginina assimétrica, ADMA, já apontado). Alguns dados parciais sugerem a existência de uma possível compartimentação no metabolismo intracelular da L-arginina, que condicionaria baixas concentrações do substrato na proximidade da eNOS. A possibilidade desta deficiência relativa ser influenciada, ou mesmo potenciada, por défices de outros co-factores, como a BH₄, deve também ser considerada^{18,30}. Finalmente, recordar que recentemente foi descrita⁶⁷ uma outra via metabólica, não enzimática, que possibilita a produção (regeneração) do EDNO (e a melhoria da função vasodilatadora endotelial) através da reacção do peróxido de hidrogénio

com a arginina (em concentrações plasmáticas > 10 mmol/l e sem especificidades restritivas com a L-arginina).

ENDOTELINA (ET-1) E ANTAGONISTAS DA ENDOTELINA (BONSENTAN)

A endotelina (a ET-1 é muito provavelmente a isoforma mais importante no sistema cardiovascular) pode desempenhar um papel fundamental na progressão da doença vascular aterosclerótica, especialmente quando a disfunção endotelial e a perturbação da vasodilatação (EDNO-dependente) são já uma realidade. Aparentemente, a sua produção é estimulada por uma

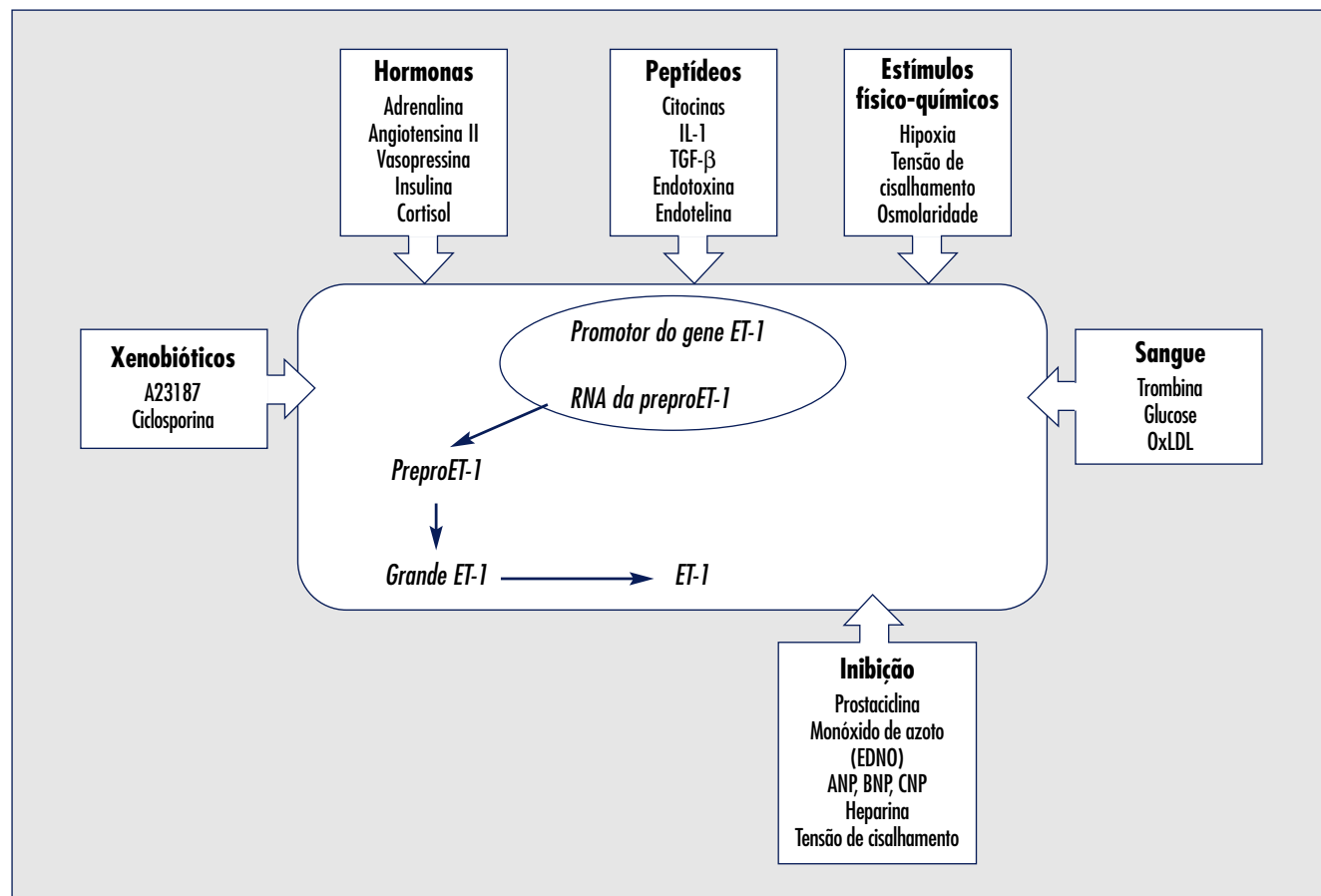


FIGURA 2. Factores reguladores da síntese de endotelina (ET-1).

QUADRO IX

EFEITOS CARDIOVASCULARES POTENCIAIS DOS ANTAGONISTAS DA ENDOTELINA (WEBB, 1997)

Vasodilatação arteriolar (coronária e microvascular)
 Venodilatação
 Actividade simpaticolítica
 Efeito natriurético
 Regressão e/ou prevenção da aterogénese
 Regressão e/ou prevenção da hipertrofia cardiovascular
 Prevenção da remodelagem (*remodelling*) não fisiológico no pós-enfarte

larga variedade de factores que englobam hormonas vasoactivas (adrenalina, angiotensina II, vasopressina, insulina ou cortisol), factores de crescimento, factores físico-químicos (tensão de cisalhamento e hipoxia) e lipoproteínas (especialmente LDL modificadas ou oxidadas) (Figura 2). Por outro lado, sob a influência das LDL oxidadas, também as células musculares lisas, que migraram para a íntima (e que modificaram a sua expressão fenotípica), são capazes de produzirem endotelina.

Devemos recordar que, na lesão aterosclerótica inicial, este polipeptídeo, além de ser um potente mitogénico das células musculares lisas e de favorecer a sua resposta hiperplásica e hipertrófica, é capaz de estimular a modificação do fenótipo contráctil, presente no vaso normal, para o fenótipo secretor (e importante modificador da matriz extracelular). Finalmente, a endotelina é capaz de actuar como estímulo quimiotáctico significativo sobre monócitos e linfócitos circulantes e de interactuar com outras citocinas e factores de crescimento potenciando o fenómeno aterogénico^{68,69}.

Entretanto, ultimamente, temos assistido ao aparecimento crescente de numerosos antagonistas (dos receptores) da endotelina^{14,70,71}. Alguns deles, de natureza peptídica, só permitem a administração paren-

térica e tratamentos de curta duração. No entanto, outros aparentam maior biodisponibilidade e permitem a administração por via oral. Os antagonistas da endotelina podem ser *selectivos* para o receptor ET_A (TTA-386, PD-151242, BMS-182874) ou para o ET_B (BQ-788, RES-701-1), ou actuarem em ambos os receptores (*antagonistas mistos* ET_A/ET_B: bosentan, PD-142893, CGS-27830, SB-209670, LU-135252, TAK-044); o perfil farmacodinâmico e as potenciais vantagens de cada uma das opções não estão inteiramente esclarecidos^{70,71}. No entanto, apesar da relativa escassez de dados, com a administração destes compostos podem ser esperados alguns efeitos potencialmente benéficos⁶⁸ (Quadro IX).

Recentemente foram publicados os resultados de um primeiro estudo controlado⁷² com o bosentan (≥ 500 mg/dia), contra placebo, em indivíduos com hipertensão ligeira a moderada, onde se verificou uma redução significativa da pressão diastólica (≈ 6 mmHg), semelhante à obtida com o enalapril (20 mg/dia); esta descida dos valores tensionais não foi acompanhada de activação do simpático ou do sistema renina-angiotensina. Aparentemente, se tivermos em conta os dados de farmacologia clínica e os primeiros resultados obtidos em humanos (hipertensos e/ou doentes coro-

nários) pode-se supor que este grupo farmacológico possa estar especialmente indicado nos indivíduos não moduladores, sensíveis ao sal, em alguns casos de hipertensão renovascular ou em formas de hipertensão arterial induzidas pela ciclosporina e pela eritropoietina^{70,71}.

ESTROGÉNIOS E MODULADORES ESPECÍFICOS DOS RECEPTORES DOS ESTROGÉNIOS (RALOXIFENO)

Os efeitos vasculares dos estrogénios, especialmente sobre a vasodilatação dependente do endotélio, foram já por nós analisados^{73,74}. No entanto, este tema ganhou especial acuidade, por um lado, com a recente identificação e caracterização nas células endoteliais humanas do receptor dos estrogénios (ER), sugerindo um mecanismo comum para a regulação da função endotelial pelos estrogénios e derivados⁷⁵. Apesar disso, a terapêutica estrogénica e, especialmente, quando associado a um progestativo, é confrontada com um perfil de efeitos de adversos potenciais que continua a permitir desconfianças e a facilitar cepticismos e relutâncias várias^{74,76}. Descrenças que se vêm agravadas pela publicação recente dos primeiros estudos aleatorizados na prevenção secundária da doença coronária e que, em claro contraste com os estudos epidemiológicos e de caso-controlo, relançam o debate acerca do papel da terapêutica estrogénica na mulher após a menopausa⁷⁶.

Os efeitos cardioprotectores dos estrogénios têm sido maioritariamente atribuídos às modificações favoráveis introduzidas no perfil lipídico^{74,77} (os estrogénios, por via oral, reduzem o colesterol das LDL em

10-15%, elevam em 10-15% o colesterol das HDL e aumentam os triglicéridos em, aproximadamente, 20-25% – note, no entanto, que as mulheres com hipertrigliceridemia podem ter um agravamento marcado do seu perfil lipídico com o início do tratamento)^{74,78}. No entanto, estes efeitos só explicam uma parte (cerca de 25%) da redução do risco cardiovascular esperada com a terapêutica hormonal de substituição. Assim, outros factores adicionais devem ser considerados e têm sido objecto de intensa investigação^{79,80}.

Os estrogénios, para além de influenciarem o metabolismo das lipoproteínas com apoB, modulam, globalmente, o metabolismo pós-prandial de lípidos e de hidratos de carbono (melhorando a sensibilidade à insulina), influenciam a lipoperoxidação e a formação da placa (em muitos dos seus constituintes) e melhoram a função endotelial (aumentando o EDNO e a prostaciclina e inibindo a expressão da ET-1 e de adesinas induzidas por citocinas), harmonizando a hemodinâmica cardiovascular (aumentam o débito cardíaco, melhoram a velocidade da onda de pulso e reduzem as resistências vasculares periféricas e a pressão arterial, diastólica e sistólica). Além disso, os estrogénios influem favoravelmente a fibrinólise, o PAI-1 (inibidor do activador do plasminogénio), a fibrinogenemia (e a viscosidade plasmática), reduzem a homocisteinemia e aumentam a proteína C reactiva (cujo significado prognóstico urge esclarecer)^{76, 78, 81-83}.

A maioria das acções celulares dos estrogénios parecem resultar da sua interacção com receptores específicos intracelulares (ER). Na célula, os complexos estrogénios-ER modificam a sua conformação e facilitam a interacção do estrogénio com o ADN nuclear, facultando a

transcrição de genes específicos nas células-alvo.

A compreensão dos mecanismos intrínsecos da acção dos estrogénios e a caracterização dos seus receptores (estão identificados 2 tipos de receptores estrogénicos, ER *alfa* e *beta*, que definem a especificidade de efeitos e a sua aparente selectividade tecidual) permitiu o desenvolvimento de compostos (*moduladores selectivos dos receptores dos estrogénios* – SERM) com especificidade tecidual e com um perfil farmacológico superior aos estrogénios clássicos^{82,84,85}. Aparentemente estes compostos, tal como os estrogénios naturais, proporcionam também a interacção do complexo fármaco-receptor com sequências específicas do ADN (*raloxifene response element*⁸⁶), através de dois domínios distintos (AF-1 e AF-2), com a consequente activação celular e a síntese de mediadores (como, por exemplo, o TGF-β3 [*human transforming growth factor*], responsável pelos efeitos sobre a massa óssea dos estrogénios – e do raloxifeno).

Teoricamente, o SERM ideal deverá conservar os efeitos dos estrogénios (*actuar como agonista*) no cérebro (melhorando e preservando a função cognitiva), no osso (diminuindo o *turnover* ósseo e prevenindo a osteoporose), no sistema cardiovascular e no metabolismo lipoproteico e ser capaz de contrariar os efeitos dos estrogénios (*actuar como antagonista*) no útero e no metabolismo hepático (de modo a não favorecer o risco de tromboembolismo venoso)^{82, 84}.

Nos estudos pré-clínicos e clínicos^{78,81,82,87-89} o raloxifeno, modulador selectivo do receptor dos estrogénios aprovado para a prevenção e o tratamento da osteoporose, promoveu a manutenção da densidade óssea, contrariou a actividade os-

teoclástica (e o desenvolvimento de osteoporose) e melhorou o perfil lipídico (reduziu o colesterol total, as LDL e os triglicéridos, mas não alterou o colesterol das HDL – ainda que tenha aumentado as HDL₂), com efeitos mínimos desprezíveis no endométrio e na mama. Além disso, inibiu a oxidação das LDL e reduziu as concentrações plasmáticas de antitrombina III e de fibrinogénio (os efeitos, directos ou indirectos, vasculares são desconhecidos e não foram equacionados, até ao momento, o seu potencial cardioprotector). Posiciona-se, assim, como uma forma alternativa à terapêutica de substituição hormonal, a longo prazo, apesar de não influenciar (ou até agravar) as perturbações vasomotoras (afrontamentos) e a secura vaginal, de poder provocar câibras e de aumentar (discretamente) o risco de trombose venosa – os seus efeitos no humor ou na função cognitiva são desconhecidos.

CONCLUSÃO

Os avanços dos últimos anos acerca da fisiologia endotelial abriram novos caminhos e novas possibilidades de intervenção. Reconhecer o papel do EDNO, da prostaciclina, da ET-1 e de outros produtos vasoactivos endoteliais no desenvolvimento e na progressão da doença aterosclerótica, assim como na fisiopatologia de várias formas de doença cardiovascular, tornou aliciente, quase obrigatório, procurar a sua manipulação farmacológica e avaliar o seu potencial terapêutico. Muitas outras vias ficam por explorar.

A possibilidade de interferir na transmigração leucocitária e na resposta inflamatória, o desejo de contrariar ou modular fenómenos e estados pró-trombóticos, a capacidade

de interferir nos fenómenos de amplificação da resposta inflamatória, no sistema do complemento e nas defesas antioxidantes e a procura de novos aspectos fisiopatológicos associados à doença macrovascular da diabetes são alguns de outros aspectos que estão na ordem do dia e são já hoje objecto do nosso interesse. A melhoria do prognóstico do doente cardiovascular e a vontade de retardar ou de controlar a progressão da aterosclerose a isso nos obriga...

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bhagat K, Vallance P. Nitric oxide 9 years on. *J R Soc Med*, 1995; 88: 667-73
- Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis*, 1995; 37: 87-104
- Henderson AH. Endothelium, for example. *J R Coll Physicians Lond*, 1996; 30: 42-51
- Lloyd-Jones DM, Bloch KD. The vascular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis. *Annu Rev Med*, 1996; 47: 365-75
- Lincoln J, Hoyle CHV, Burnstock G. Nitric oxide in health and disease. 1st ed. Cambridge (UK): Cambridge University Press, 1997
- Garland CJ, Plane F, Kemp BK, Cocks TM. Endothelium-dependent hyperpolarization: a role in the control of vascular tone. *TIPS*, 1995; 16: 23-30
- Cohen RA, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization. Beyond nitric oxide and cyclic GMP. *Circulation*, 1995; 92: 3337-49
- Hanna FWF, Buchanan. Adrenomedullin: a novel cardiovascular regulatory peptide. *Q J Med*, 1996; 89: 881-84
- Randall MD, Alexander SP, Bennett T, Boyd EA et al. An endogenous cannabinoid as an endothelium-derived relaxation. *Bioch Biophys Res Commun*, 1996; 229: 114-20
- Sorensen K. Non-invasive assessment of endothelial function. In: Vane JR, Born GVR, Welzel D, ed. The endothelial cell in health and disease. Schattauer: Stuttgart, 1995: 183-98
- Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis*, 1997; 39: 287-324
- Wennmalm A. Endothelial nitric oxide and cardiovascular disease. *J Intern Med*, 1994; 235: 317-27
- Sakurai T, Goto K. Endothelins. Vascular actions and clinical implications. *Drugs*, 1993; 46: 795-804
- Ferro CJ, Webb DJ. The clinical potential of endothelin receptor antagonists in cardiovascular medicine. *Drugs*, 1996; 51: 12-27
- Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 1994; 23: 833-43
- Lüscher TF, Tanner FC, Noll G. Lipids and endothelial function: effects of lipid-lowering and other therapeutic interventions. *Curr Opin Lipidol*, 1996; 7: 234-40
- Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol*, 1997; 30: 325-33
- John S, Schmieder RE. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences. *J Hypertens*, 2000; 18: 363-74
- Sharma N, Andrews TC. Endothelial function as a therapeutic target in coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep*, 2000; 2: 303-7
- Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM, Goethe JW. Impaired epicardial coronary vasoreactivity predicts adverse cardiovascular events during long term follow-up. *Circulation*, 1999; 100: I-54
- Al Suwaidi JM, Hamasaki S, Higano ST, Velianou JL, Araujo NA et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial function. *Circulation*, 1999; 100: I-48
- Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes Jr DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial function. *Circulation*, 2000; 101: 948-54
- Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wsfl G, Maurer G. Long term prognostic value of flow mediated vasodilatation in the brachial artery of patients with angina pectoris: results of a 5-year follow-up. *Circulation*, 1999; 100: I-48
- Schrör K. Prostacyclin (prostaglandin I₂) and atherosclerosis. In: Rubanyi GM, Dzau VJ, ed. The endothelium in clinical practice. Source and target of novel therapies. Marcel Dekker: New York, 1997: 1-44
- Dormandy JA, Belcher G. Clinical use of prostacyclins. In: Rubanyi GM, Dzau VJ, ed. The endothelium in clinical practice. Source and target of novel therapies. Marcel Dekker: New York, 1997: 71-94
- Fink AN, Frishman WH. Uses of prostaglandins and prostacyclin in cardiovascular disease. In: Frishman WH, Sonnenblick EH, ed. Cardiovascular pharmacotherapeutics. McGraw-Hill: New York, 1997: 557-70
- Fredrich M, Müller B. Prostacyclin and atherosclerosis. In: Rubanyi GM, Vane J, ed. Prostacyclin: new perspectives for basic research and novel therapeutic indications. Proceedings of the Symposium on Novel Perspectives in Prostacyclin Research, Vienna, Austria, 25th September 1991. Excerpta Medica: Amsterdam, 1992: 169-80
- Belch JFF, McLaren M. Stable prostacyclin analogues. In: Verstraete M, Fuster V, Topol EJ, ed. Cardiovascular thrombosis. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 265-83
- Bassenge E. Endothelial function in different organs. *Prog Cardiovasc Dis*, 1996; 39: 209-28
- Stroes ESG, Kastelein JJ, Cosentino F, Erkelens DW, Weber R, Koomans HA et al. Tetrahydropterin restores endothelial function in hypercholesterolemia. *J Clin Invest*, 1997; 99: 41-6
- Tiefenbacher CP, Chilian WM, Mitchell M, DeFily DV. Restoration of endothelium-dependent vasodilatation after reperfusion injury by tetrahydropterin. *Circulation*, 1996; 94: 1423-29
- Wever RMF, Lüscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*, 1998; 97: 108-12
- Radomski MW, Salas E. Nitric oxide – biological mediator, modulator and factor of injury: its role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 1995; 118 (supl): S69-S80
- Moncada S, Higgs EA. Discovery of biological roles of nitric oxide in the cardiovascular system. In: Panza JA, Cannon III RO, ed. Endothelium, nitric oxide, and atherosclerosis. From basic

mechanisms to clinical implications. 1st ed. Armonk (NY): Futura, 1999; 13-27

35. Busse R, Fering I. Nitric oxide, nitric oxide synthase, and hypertensive vascular disease. *Curr Hypertens Rep*, 1999; 1: 88-95

36. Schmitz ML, Baeuerle PA. Signal transduction from the cytoplasm to the cell nucleus by NF- κ B/Rel transcription factors. In: Packer L, Wirtz K, ed. Signalling mechanisms - from transcription factors to oxidative stress. Springer-Verlag: Berlin, 1995. NATO ASI Series, 279-303

37. Cooke JP, Tsao PS. Endothelial alterations in atherosclerosis: the role of nitric oxide. In: Webb D, Vallance P, ed. Endothelial function in hypertension. Springer: Berlin, 1997: 29-38

38. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. Atherosclerosis: risk factors and the vascular endothelium. *Am Heart J*, 1996; 131: 379-84

39. Kinlay S, Selwyn AP, Delagrange D, Creager MA, Libby P, Ganz P. Biological mechanisms for the clinical success of lipid-lowering in coronary artery disease and the use of surrogate end-points. *Curr Opin Lipidol*, 1996; 7: 389-97

40. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor. A novel marker of atherosclerosis. *Circulation*, 1999; 99: 1141-6

41. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase. Role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res*, 2000; 86: 494-501

42. Rosenson RS. Non-lipid-lowering effects of statins on atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep*, 1999; 1: 225-32

43. Davignon J, Laaksonen. Low-density lipoprotein-independent effects of statins. *Curr Opin Lipidol*, 1999; 10: 543-59

44. Farmer JA. Pleiotropic effects of statins. *Curr Atheroscl Rep*, 2000; 2: 208-17

45. Faggiotto A, Paoletti R. Do pleiotropic effects of statins beyond lipid alterations exist in vivo? What are they and how do they differ between statins? *Curr Atheroscl Rep*, 2000; 2: 20-5

46. Taddei S, Salvetti A. Endothelium-dependent vasodilation in the peripheral circulation in humans in vivo: effects of hypertension and aging. In: Lüscher TF, ed. The endothelium in cardiovascular disease. Springer: Berlin,

1995: 171-83

47. Dominiczak AF, Bohr DF. Nitric oxide and its putative role in hypertension. *Hypertension*, 1995; 25: 1202-11

48. Kelm M, Preik M, Hafner DJ, Strauer BE. Evidence for a multifactorial process involved in the impaired flow response to nitric oxide in hypertensive patients with endothelial dysfunction. *Hypertension*, 1996; 27 (part 1): 346-53

49. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, Tarpey M et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest*, 1996; 97: 1916-23

50. Münzel T, Just H, Harrison DG. The physiology and pathophysiology of the nitric oxide/superoxide system. In: Born GVR, Schwartz CJ, ed. Vascular endothelium. Physiology, pathology, and therapeutic opportunities Schattauer: Stuttgart, 1997: 205-20

51. Somers MJ, Harrison DG. Reactive oxygen species and the control of vasomotor tone. *Curr Hypertens Rep*, 1999; 1: 102-8

52. Touyz RM. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 2000; 2: 98-105

53. Taddei S, Viridis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension*, 1993; 21: 929-33

54. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Antihypertensive drugs and reversing of endothelial dysfunction in hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 2000; 2: 64-70

55. Klaus W, Berkels R, Dhein S, Fricke U, Joseph G, Roesen R et al. Endothelium-dependent actions of dihydropyridine calcium antagonists. In: Born GVR, Schwartz CJ, ed. Vascular endothelium. Physiology, pathology, and therapeutic opportunities Schattauer: Stuttgart, 1997: 261-71

56. Dhein S, Salameh A, Berkels R, Klaus W. Dual mode of action of dihydropyridine calcium antagonists. A role for nitric oxide. *Drugs*, 1999; 58: 397-404

57. Berry C, Hamilton C, Brosnan MJ, Magill Fg, Berg GA, McMurray JJ, Dominiczak AF. Investigation into sources of superoxide in human blood vessels: angiotensin II increases superoxide production in human internal mammary arteries. *Circulation*, 2000;

101: 2206-12

58. Wolf G. Free radical production and angiotensin. *Curr Hypertens Rep*, 2000; 2: 167-73

59. Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent an cold pressor test-induced dilations in coronary arteries of hypertensive patients. *Circulation*, 1996; 94: 3115-22

60. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo Al, Carere RG et al. Angiotensin converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversal Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation*, 1996; 94: 258-65

61. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Tuoyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation*, 2000; 101: 1653-59

62. Prasad A, Tupas-Habib T, Schenke WH, Mincemoyer R, Panza JA et al. Acute and chronic angiotensin-1 receptor antagonism reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 2000; 101: 2349-54

63. Ghiadoni L, Viridis A, Magagna A, Taddei S, Salvetti A. Effect of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension. *Hypertension*, 2000; 35 (part 2): 501-6

64. Carey RM, Wang Z-Q, Siragy HM. Update: role of the angiotensin type-2 (AT₂) receptor in blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep*, 2000; 2: 198-201

65. Loskove JA, Frishman WH. Nitric oxide donors in the treatment of cardiovascular and pulmonary diseases. *Am Heart J*, 1995; 129: 604-13

66. Clarkson P, Adams MR, Powe AJ, Donald AE et al. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J Clin Invest*, 1996; 97: 1989-94

67. Chowienczyk P, Ritter J. Arginine: NO more than a simple aminoacid? (Commentary). *Lancet*, 1997; 350: 901

68. Webb DJ. Endothelin in human cardiovascular physiology and pathophysiology. In: Webb D, Vallance P, eds. Endothelial function in hypertension. Springer: Berlin, 1997: 135-50

69. Mathew V, Hasdai D, Lerman A.

The role of endothelin in coronary atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*, 1996; 71: 169-77

70. Moreau P, Rabelink TJ. Endothelin and its antagonists in hypertension: can we foresee the future? *Curr Hypertens Rep*, 1999; 1: 69-78

71. Wenzel RR, Czyborra P, Lüscher TF, Philipp T. Endothelin in cardiovascular control: the role of endothelin antagonists. *Curr Hypertens Rep*, 1999; 1: 79-87

72. Krum H, Viskoper RJ, Lacomcière Y, Budde M, Charlon V for the Bosentan Hypertension Investigators. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*, 1998; 338: 784-90

73. Marques da Silva P. Estrogen and the vessel wall: effects in the endothelium-dependent vasodilatation. In: Neves-Castro M, Birkäuser M, Clarkson TB, Collins P, ed. *Menopause and the heart*. Proceedings of the 1st International Symposium on Estrogens and the Cardiovascular System. New York:

Parthenon Publishing, 1999; 7-13

74. Marques da Silva P. Aspectos biológicos e práticos da terapêutica hormonal de substituição: uma abordagem da prevenção cardiovascular na menopausa. *Rev Port Cardiol*, 1999; 18: 1047-55

75. Kim-Schulze S, McGowan KA, Hubchak SC, Cid MC et al. Expression of an estrogen receptor by human coronary artery and umbilical vein endothelial cells. *Circulation*, 1996; 94: 1402-7

76. Gerhard-Herman M, Hamburg N, Ganz P. Hormone replacement therapy and cardiovascular risk. *Curr Cardiol Rep*, 2000; 2: 288-92

77. Sacks FM, Gerhard M, Walsh BW. Sex hormones, lipoproteins, and vascular reactivity. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6: 161-66

78. Rossouw JE. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*, 1999; 10: 429-34

79. Gerhard M, Ganz P. How do we explain the clinical benefits of estrogen? From bedside to bench (Editorial). *Circulation*, 1995; 92: 5-8

80. Mendelsohn ME, Karas RH. Estrogen and the blood vessel wall. *Curr Opin Cardiol*, 1994; 9: 619-26

81. St Clair RW. Estrogens and atherosclerosis: phytoestrogens and selective estrogen receptor modulators. *Curr Opin Lipidol*, 1998; 9: 457-63

82. Lobo RA. Menopause management for the millennium. *Medscape: Women's health clinical management* [serial online], 1999; Available from: URL: <http://www.medscape.com/Medscape/WomenHealth/ClinicalMgmt/CM.v01/public/index.CM.v01>

83. Mosca L. Hormone replacement therapy in the prevention and treatment of atherosclerosis. *Curr Atheroscl Rep*, 2000; 2: 297-302

84. Compston JE. Designer oestrogens: fact or fantasy? (Commentary). *Lancet*, 1997; 350: 676

85. El-Hajj Fuleihan G. Tissue-specific estrogens – The promise for the future (Editorial). *N Engl J Med*, 1997; 337: 1686-87

86. Yang NN, Venugopalan M, Hardikar S, Glasebrook A. Identification of an estrogen response element activated by metabolites of 17beta-estradiol and raloxifene. *Science*, 1996; 273: 1222-25

87. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA, Harper KD, Arnaud C. A controlled trial of raloxifene (LY139481) Hcl: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 1996; 11: 835-42

88. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux A-C et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 1997; 337: 1641-47

89. Lamon-Fava S. Complete and selective estrogenic effects on lipids and cardiovascular disease. *Curr Atheroscl Rep*, 2000; 2: 72-5

ENDOTHELIAL FUNCTION MODULATION: A GOAL TO BE PURSUED IN CARDIOVASCULAR THERAPY

SUMMARY

Objective: The vascular endothelium has a central role in the functional and structural preservation of the vascular wall. Apart from vascular permeability, the endothelial cell significantly influences vascular tonus, haemostasis, cell proliferation, immunologic and inflammatory responses, and the phenotypic expression of smooth muscle cells. Intimately and pathophysiologically related to high blood pressure, dyslipoproteinaemia and atherosclerosis, the endothelial organ is nowadays viewed as the origin and the target for different types of therapy aiming to improve the prognosis of atherosclerotic disease, in general, and of coronary disease, in particular. The rationale, methodology and goals of some therapeutic strategies currently viewed as modulators of endothelial dysfunction are discussed. **Methods:** Clinical studies published since 1990 on endothelial dysfunction in atherosclerotic disease were selected from Medline. Their results were compared with basic structured information available from recent review articles and monographs. **Conclusions:** The acknowledged role of EDNO, prostacyclin, ET-1 and oestrogen in the development and progression of atherosclerotic disease, as well as in cardiovascular pathophysiology, makes it compulsory to bring forward therapies which will aim, as early on as possible, to correct endothelial dysfunction. Although this goal is not yet well grounded and acknowledged for all its implications, it is nevertheless pressing to recognise the relevance of this type of therapeutic intervention for the treatment of high blood pressure and dyslipoproteinaemia, as well as for the medical approach of the post-menopausal woman.

Key-words:

Endothelial Dysfunction; High Blood Pressure; Dyslipaemia; HMG-CoA Reductase Inhibitors; Anti-hypertensive Drugs; Hormonal Replacement Therapy.

Recebido em 30/05/2000

Aceite para publicação em 15/06/2000

Endereço para correspondência:

Pedro Marques da Silva
Hospital de Sta. Marta
Serviço de Medicina
Rua de Sta. Marta
1169-024 Lisboa