

## Endotélio vascular e efeitos das Estatinas

Vascular Endothelium and Effects of the Statins

José Marcos Girardi<sup>1</sup>  
Flávia Araújo Girardi<sup>2</sup>  
Vera Maria Peters<sup>3</sup>

### RESUMO

#### palavras-chave

Endotélio  
Oxido Nítrico  
Hipertensão  
Hipercolesterolemia

O endotélio vascular é um tecido endócrino dinâmico que regula a contratilidade, atividades mitogênicas e secretórias na parede dos vasos e homeostase no lúmen vascular. Os fatores de risco para doença cardiovascular, como hipertensão e hipercolesterolemia, pioram a função endotelial, promovendo a aterosclerose. Várias são as conseqüências potenciais da disfunção endotelial, incluindo isquemia miocárdica e trombose, causando infarto do miocárdio. Estudos sugerem que medicamentos hipocolesterolêmicos reduzem isquemia miocárdica em pacientes com coronariopatia e, em especial, as estatinas diminuem os eventos cardiovasculares, em parte por melhora da função endotelial. Independente desta capacidade de redução do colesterol, existem evidências de efeitos pleiotróficos destes fármacos, tais como antioxidantes e antiinflamatórios. As estatinas parecem restaurar ou melhorar a função endotelial decorrente de aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico, promovendo re-endotelização, redução do estresse oxidativo e inibição na resposta inflamatória.

### ABSTRACT

The vascular endothelium is a dynamic endocrine organ that regulates contractile, secretory, and mitogenic activities in the vessel wall, and hemostatic processes within the vascular lumen. Risk factors for cardiovascular disease, such as cigarette smoking, hypertension, and elevated serum lipid levels, impair endothelial function and lead to the development of atherosclerotic vessels. The potential consequences of endothelial dysfunction are numerous, including myocardial ischemia; plaque rupture and thrombosis, causing unstable angina or myocardial infarction. Several studies suggest that lipid-lowering therapies reduce myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. Recent studies suggest that statins reduce cardiovascular events, in part by improving endothelial function. There is increasing evidence, however, that statins may also exert effects beyond cholesterol lowering. Indeed, many of these cholesterol-independent or "pleiotropic" vascular effects of statins appear to involve restoration or improvement of endothelial function through increased bioavailability of nitric oxide, with promotion of re-endothelialization, reduction of oxidative stress, and inhibition of inflammatory responses.

#### keywords

Endothelium  
Nitric Oxide  
Hypertension  
Hypercholesterolemia

### Endotélio Normal: Histórico e características

Em 1977, Murad observou que a liberação de óxido nítrico (ON), causada pelos nitratos, relaxava as células do músculo liso vascular. Três anos depois, Furchgott e Zawadzki relataram que a acetilcolina dilatava os vasos sanguíneos somente com o endotélio saudável. Em 1986, Ignarro propôs que o Fator Relaxante Derivado do Endotélio seria o próprio ON. Por esta seqüência de dados,

Ferid Murad, Robert Furchgott e Luis Ignarro receberam o prêmio Nobel em Fisiologia e Medicina no ano de 1988 (STANKEVICIUS, 2003). Estas descobertas rapidamente revelaram-se de crucial importância fisiopatológica em várias situações clínicas, principalmente em aterosclerose e, em conseqüência, o ON tornou-se uma estrela na constelação científica.

O endotélio não é apenas uma barreira entre o lúmen vascular e os constituintes das paredes dos vasos, mas um tecido endócrino, parácrino e autócrino ativo metabo-

1 Hospital Universitário - UFJF. Rua Espírito Santo 1.115/1.613 - Juiz de Fora - MG CEP: 36016-905. E-mail: jgirardi@cardiol.br  
2 Médica PSF / JF - MG.  
3 Centro de Biologia e Reprodução - UFJF.

licamente e capaz de liberar várias substâncias reguladoras do tônus vascular local e crescimento vascular, assim como de modular a coagulação e inflamação (BRITTEN, 1999).

Atualmente, sabe-se que o endotélio é responsável pela síntese de diversas substâncias com propriedades vasoativas, sendo que o ON é o mais bem estudado e caracterizado. As prostaglandinas e o Fator Hiperpolarizante Derivado do Endotélio (FHDE), por exemplo, produzem relaxamento vascular, enquanto que a endotelina e a angiotensina II são potentes vasoconstritores. Além do efeito modulador sobre o tônus vascular, estas substâncias também controlam a interação entre o endotélio e as células circulantes, assim como a trombose e a fibrinólise vascular (MACHADO, 2003).

### FISIOLOGIA DO ENDOTÉLIO

A função do endotélio é de inibir a contração do músculo liso vascular, a agregação plaquetária, o crescimento da musculatura lisa vascular, a trombose, a adesão de célula branca e as anormalidades precoces na formação da placa de aterosclerose (GLASSER, 1996).

Considerando-se os principais agentes vasoativos, o ON é sintetizado a partir da oxidação do radical guanidino da L-arginina pela ação da ON-sintase, gerando L-citrulina e ON. A liberação do ON, por sua vez, acarreta relaxamento do músculo liso vascular (RAPPAPORT, 1983). Além disto, a acetilcolina ativa os receptores muscarínicos na membrana da célula endotelial e estimula a proteína G e a fosfolipase C, formando o trifosfato de inositol. Este elemento libera cálcio do retículo endoplasmático, com conseqüente reação com a calmodulina. Após a formação do complexo cálcio-calmodulina, a ON-sintase é estimulada, formando ON a partir da L-arginina. Na célula muscular lisa, o ON ativa a guanilil ciclase e aumenta a concentração de Guanosina Monofosfato Cíclico (GMPc), gerando redução da concentração de cálcio na célula muscular lisa e relaxamento vascular. A via da prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), sintetizada pela ciclooxigenase (COX), ativa a adenil ciclase (AC) e aumenta a concentração de Adenosina Monofosfato Cíclico (AMPc), o que leva à redução da concentração de cálcio intracelular nas células dos músculos lisos vasculares. Já a origem do FHDE ainda é motivo de investigação, mas sua formação depende do cálcio endotelial (STANKEVICIUS, 2003). Os componentes mais prováveis do FHDE são: metabólitos do ácido araquidônico, derivados do citocromo P450, peróxido de hidrogênio, íons potássio ou comunicações via *gap junctions* entre células endoteliais e musculares lisas (CAMPBELL, 1996).

Observou-se que, mesmo com a inibição da prostaciclina e do ON, permanece um grau variável de vasodilatação dependente do endotélio, em resposta a agonistas como a acetilcolina. Esta vasodilatação é acompanhada de hiperpolarização da membrana das células endoteliais e musculares

lisas, envolvendo efluxo de potássio. O FHDE é, portanto, responsável pelo relaxamento vascular em vasos tratados com inibidores da ciclooxigenase e da ON sintase (MACHADO, 2003).

A função regulatória do endotélio pode ser modulada por substâncias endógenas (bradicinina, serotonina), agentes farmacológicos (acetilcolina, substância P) e mecânicos. Provavelmente, a modulação mecânica seja o mais relevante estímulo fisiológico para liberação de fatores endoteliais e manutenção do tônus vascular na microvasculatura humana de indivíduos saudáveis (RUBAMYI, 1986). No grupo de pacientes hipertensos estudado por Paniagua e colaboradores (PANIAGUA, 2001), esta resposta mostrou-se prejudicada pela redução da atividade do ON endotelial.

Hipertensão arterial está comumente relacionada com aumento do tônus arteriolar sistêmico (RIBEIRO, 1992). Na artéria braquial de hipertensos, a infusão de N-nitro-L-arginina-metil-éster (L-NAME), um inibidor da ON sintase, induziu um menor efeito sobre o fluxo do antebraço, comparando a de normotensos e sugerindo uma diminuição da liberação de ON na hipertensão arterial. Entretanto, o nitroprussiato, que age diretamente no músculo liso vascular, não se mostrou uma resposta vasodilatadora diferente entre normotensos e hipertensos (VAPAATALO, 2001).

Em indivíduos com hipercolesterolemia, a infusão de L-NAME apresentou efeito basal similar no fluxo do antebraço comparado com normocolesterolêmicos. Contudo, a resposta à acetilcolina foi reduzida na hipercolesterolemia, sugerindo uma liberação preservada de ON no estado basal. No entanto, a atividade de ON foi reduzida durante estímulo endotelial (CANNON, 1998).

### DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E CONSEQÜÊNCIAS

Várias condições clínicas ou doenças podem acarretar disfunção endotelial, gerando vasoconstrição, acúmulo de lípidos, aumento da adesão leucocitária, proliferação de células do músculo liso vascular, agregação plaquetária, trombose, entre outros (CARVALHO, 1987; CARVALHO, 1997).

A disfunção endotelial tem papel central no desenvolvimento da Síndrome de Resistência à Insulina, gerando estresse oxidativo e doença macrovascular (macroangiopatia). Tal acometimento está presente freqüentemente no diagnóstico de diabetes do tipo 2 e associado com coronariopatia, doença vascular periférica e cerebrovascular, como causas de morbidade e mortalidade no diabetes (LAIGHT, 2000).

Martin Rodriguez-Porcel e colaboradores (2003) observaram que a combinação de hipertensão arterial e dislipidemia, dois fatores de risco para aterosclerose, exacerbava a disfunção endotelial, com conseqüente aumento na incidência de eventos cardíacos. Além disso, destaca-se a síndrome isquêmica coronariana como uma das principais

manifestações na clínica cardiológica relacionadas com a disfunção do endotélio (MACHADO, 2003).

### AÇÃO DAS ESTATINAS SOBRE O ENDOTÉLIO

Em um grupo de pacientes com alto risco para desenvolver aterosclerose, observou-se significativa redução da concentração plasmática de N-hidroxi-L-arginina (L-NHA), um componente intermediário e estável da L-arginina, sugerindo uma diminuição da atividade da ON sintase (GARLICH, 2000). Um dos principais fatores determinantes desta patologia é o aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL) no plasma, que na sua forma oxidada tem ação supressora sobre a ON sintase endotelial, liberando fatores estimuladores do crescimento e vasoconstritores (angiotensina II e endotelina 1) (STANKEVICIUS, 2003). Os mecanismos pelos quais a LDL inibe a atividade da ON endotelial incluem *downregulation* da ON sintase, diminuição da liberação de ON e inativação de ON via aumento da produção de ânion superóxido (KUGIYAMA, 1990).

A hipercolesterolemia aumenta a produção endotelial de radicais livres de oxigênio, que rapidamente degradam as moléculas de ON, e reduz a síntese de ON pela inibição da expressão do gene que codifica a enzima ON-Sintase endotelial. Assim, a hipercolesterolemia reduz a vasodilatação induzida pelo ON através de uma grande variedade de mecanismos que envolvem tanto a diminuição de sua produção quanto o aumento de sua degradação (DAKAK, 1995).

As estatinas reduzem o LDL colesterol com melhora na função endotelial. Estas drogas inibem a 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase) e demonstram efeitos protetores independentes da redução do colesterol (BRITTEN, 1999), assim como podem reverter a pressão sanguínea elevada em resposta à infusão de angiotensina II através da diminuição na densidade dos receptores AT1 (WASSAMAN, 2001).

Medicamentos hipocolesterolêmicos reduzem eventos cardíacos em pacientes dislipidêmicos ou mesmo naqueles com níveis moderadamente elevados de colesterol e podem melhorar ou mesmo reverter lesões vasculares. Estatinas têm se mostrado úteis em restaurar a função endotelial e proteger contra complicações da doença aterosclerótica, tanto na prevenção primária, quanto na secundária. Estes mecanismos incluem a redução do crescimento das células do músculo liso, formação de trombo, redução da proteína C Reativa, entre outros (VAPAATALO, 2001).

Entre as estatinas descritas, a sinvastatina preserva a função endotelial em artérias coronárias e arteríolas na presença de hipercolesterolemia, aumentando o nível ON sintase e reduzindo o estresse oxidativo, além de minimizar a susceptibilidade à oxidação de LDL (KUMAI, 2004). A cerivastatina, administrada em pacientes diabéticos do tipo 2 com dislipidemia, melhorou a resistência vascular em

resposta à acetilcolina somente após inibição da ON sintase indicando, provavelmente, uma melhor resposta do FHDE (TRAN, 2005).

Estatinas aumentam a atividade de ON sintase com inibição de substâncias vasoconstritoras, como endotelina 1. Assim, se administrados isoladamente ou em associação com outros agentes, poderiam somar efeito para o controle da hipertensão arterial (HERNANDES-PERERA, 2000). Pacientes que receberam estatina em adição a drogas anti-hipertensivas apresentaram uma redução mais pronunciada na pressão arterial, efeito independente da redução do colesterol (GARLICH, 2000). Como demonstraram Koh et al. (2004), utilizando sinvastatina e ramipril em pacientes dislipidêmicos, esta combinação de estatina com inibidor da enzima conversora da angiotensina apresentou efeitos benéficos sinérgicos ou aditivos em pacientes hipercolesterolêmicos.

Independente da capacidade de redução do colesterol, vários estudos têm focado os efeitos pleiotróficos das estatinas, que incluem efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios (LEUNG, 1993; WOLFRUM, 2003). Observa-se redução das células inflamatórias nas placas ateroscleróticas, envolvendo inibição de moléculas de adesão (molécula de adesão intercelular e citocinas), e conseqüente redução dos níveis séricos de proteína C ultra-sensível, um marcador de alta sensibilidade de inflamação (SESSO, 2003).

A administração de estatinas também promove vasculogênese e redução do ativador de plasminogênio tipo 1 (PAI 1). Tal elemento é o principal inibidor endógeno do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) que tem fundamental papel na regulação da fibrinólise. Níveis séricos elevados de PAI 1 e reduzidos de t-PA estão associados com coronariopatia (WOLFRUM, 2003).

Dentre os efeitos terapêuticos da rosuvastatina, uma das mais recentes estatinas utilizadas na prática clínica, foi descrita a redução da agregação plaquetária observada em estudo com ratos Wistar com insuficiência cardíaca congestiva após infarto agudo do miocárdio. Este achado pode explicar o efeito benéfico das estatinas no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (SCHAFER, 2005). Em ratos normocolesterolêmicos, a administração de rosuvastatina antes da indução de isquemia miocárdica diminuiu a disfunção observada, a liberação de enzimas cardíacas e o dano vascular endotelial (DI NAPOLI, 2005).

Recentemente, demonstrou-se que alterações no metabolismo lipídico podem, por si só, modular diversos mecanismos implicados no controle da pressão arterial, tais como a vasodilatação endotélio-dependente, a secreção de substâncias vasoativas, o gerenciamento celular de cálcio e sódio e o controle cardiovascular autônomo. Dessa forma, a dislipidemia pode predispor a uma sensibilidade aumentada a estímulos hipertensinogênicos, ou mesmo desencadear

manifestações clínicas de hipertensão em indivíduos com certa propensão fisiopatológica a desenvolvê-la (SPOSITO, 2004). Adicionalmente, estudos indicam que a redução dos lípidos pode melhorar a pressão arterial, fortalecendo a evidência do papel das dislipidemias em sua regulação, inclusive trazendo benefícios no tratamento da hipertensão sistólica isolada mesmo em indivíduos normolipêmicos (FERRIER, 2002).

Com base nas informações descritas, podemos concluir que o conhecimento atual do endotélio vascular possibilita o entendimento mais abrangente na gênese de diversos estados patológicos, permitindo-nos interferir na evolução da aterosclerose. Estatinas, inibidores da angiotensina, antioxidantes, entre outros, poderiam ter um papel protetor, melhorando a disfunção endotelial, prevenindo ou reduzindo os efeitos sobre os vasos sanguíneos.

## REFERÊNCIAS

- BRITTEN, M. B.; ZEIHNER, A. M.; SCHACHINGER, V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. **J Intern Med**, v.245, p.315-27, 1999.
- CAMPBELL, W. B.; GEBREMEDHIN, D.; PRATT, P. R. et al. Identification of epoxyeicosatrienoic acids as endothelium-derived hyperpolarizing factors. **Circ Res**, v.78, p.415-423, 1996.
- CANNON, R. O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. **Clinical Chemistry**, v.44, p.1809-19, 1998.
- CARVALHO, M. H. C.; FORTES, Z. B.; NIGRO, D. et al. The role of thromboxane A2 in the altered microvascular reactivity in two-kidney, one-clip hypertension. **Endothelium**, v.5, p.167-178, 1997.
- CARVALHO, M. H. C.; SCIVOLETTO, R.; FORTES, Z. B. et al. Reactivity of aorta and mesenteric microvessels to drugs in spontaneously hypertensive rats: role of endothelium. **J Hypertension**, v.5, p.377-382, 1987.
- DAKAK, N.; QUYYUMI, A. A.; EISENHOFER, G. et al. Sympathetically mediated effects of mental stress on the cardiac microcirculation of patients with coronary artery disease. **Am J Cardiol**, v.76, p.125-130, 1995.
- DINAPOLI, P.; TACCARDIA, A. A.; GRILLIB, A. et al. Chronic treatment with rosuvastatin modulates nitric oxide synthase expression and reduces ischemia-reperfusion injury in rat hearts. **Cardiovascular Research**, v. 66, p.462-471, 2005.
- FERRIER, K. E.; MUHLMANN, M. H. ; BAGUET, J. P. et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. **J Am Coll Cardiol**, v.39, p.1020-5, 2002.
- GARLICH, C. D.; BEYER, J.; ZHANG, H. et al. Decreased plasma concentrations of L-hydroxy-arginine as a marker of reduced NO formation in patients with combined cardiovascular risk factors. **J Lab Clin Med**, v.135, p.419-25, 2000.
- GLASSER, S. P.; SELWYN, A. P.; GANZ, P. Atherosclerosis: risk factors and the vascular endothelium. **Am Heart J**, v.131, p.379-84, 1996.
- HERNANDES-PERERA, O.; PEREZ-SALA, D.; SORIA, E. et al. Involvement of Rho GTPases in the transcriptional inhibition of preproendothelin-1 gene expression by simvastatin in vascular endothelial cells. **Circ Res**, v.87, p.616-622, 2000.
- KOH, K. K.; SON, J. W.; AHN, J. Y. et al. Simvastatin combined with ramipril treatment in hypercholesterolemic patients. **Hypertension**, v.44, p.180-5, 2004.
- KUGIYAMA, K.; KERNS, S. A.; MORRISSETT, J. D. et al. Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoproteins. **Nature**, v.344, p.160-162, 1990.
- KUMAI, T.; OONUMA, S.; MATSUMOTO, N. et al. Anti-lipid deposition effect of HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin, in a rat model of hypertension and hypercholesterolemia. **Life Sci**, v.74, p.2129-42, 2004.
- LAIGHT, D. W.; CARRIER, M. J.; ANGGARD, E. E. Antioxidants, diabetes and endothelial dysfunction. **Cardiovasc Res**, v.47, p.457-64, 2000.
- LEUNG, W. H.; LAU, C. P.; WONG, C. K. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. **Lancet**, v.341, p.1496-1500, 1993.
- MACHADO, C. L. A.; GIRALDEZ, R. R. C. V. O endotélio nas síndromes coronárias agudas. In: LUZ, P.L.; LAURINDO, F.R.M.; CHAGAS, A.C.P. **Endotélio & doenças cardiovasculares**. São Paulo: Atheneu, 2003. Cap 14, p.196-7.
- MORRIS, S. T.; JARDINE, A. G. The vascular endothelium in chronic renal failure. **J Nephrol**, v.13, p.96-105, 2000.
- PANIAGUA, O. A.; BRYANT, M. B.; PANZA, J. A. Role of endothelial nitric oxide in shear stress-induced vasodilatation of human microvasculature: diminished activity in hypertensive and hypercholesterolemic patients. **Circulation**, v.103, p.1752-8, 2001.
- RAPAPORT, R. M.; DRAZAIN, M. B.; MURAD, F. Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP-dependent protein phosphorylation. **Nature**, v.306, p.174-176, 1983.
- RIBEIRO, M. O.; ANTUNES, E.; De-NUCCI, G. et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: a new model of arterial hypertension. **Hypertension**, v.20, p.298-303, 1992.

- RODRIGUEZ-PORCEL, M.; LERMAN, L. O.; HERRMANN, J. et al. Hypercholesterolemia and hypertension have synergistic deleterious effects on coronary endothelial function. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v.23, p.885-91, 2003.
- RUBANYI, G. M.; VANHOUTTE, P. M. Superoxide anions and hiperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. **Am J Physiol**, v.250, p.822-827, 1986.
- SCHAFER, A.; FRACCAROLLO, D.; EIGENTHALER, M. et al. Rosuvastatin reduces platelet activation in heart failure. Role of NO bioavailability. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v.25, p.1071-1077, 2005.
- SESSO, H. D.; BURING, J. E.; RIFAI, N. et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. **JAMA**, v.290, p.2945-2951, 2003.
- SPOSITO, A. C.; BARRETO FILHO, J. A. S. Hypercholesterolemia and its potential role in the presentation and exacerbation of hypertension. **Br J Cardiol**, v.11, p.292-9, 2004.
- STANKEVICIUS, E.; KEVELAITIS, E.; VAINORIUS, E. et al. Role of nitric oxide and other endothelium-derived factors. **Medicina (Kaunas)**, v.39, p.333-41, 2003.
- TRAN, D.; LOWY, A.; HOWES, J. B. et al. Effects of cerivastatin on forearm vascular responses, blood pressure responsiveness and ambulatory blood pressure in type 2 diabetic men. **Diabetes Obes Metab**, v.7, p.273-81, 2005.
- VAPAATALO, H.; MERVAALA, E. Clinically important factors influencing endothelial function. **Med Sci Monit**, v.7, p.1075-85, 2001.
- WASSMANN, S.; LAUFS, U.; BAUMER, A. T. et al. Inhibition of geranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Rac 1 GTPase. **Mol Pharmacol**, v.59, p.646-654, 2001.
- WOLFRUM, S.; JENSEN, K. S.; LIAO, J. K. Endothelium-dependent effects of statins. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v.23, p.729-36, 2003.

Enviado em 29/08/2006

Aprovado em 10/09/2006