

# Comportamento da função endotelial em hipertensos coronariopatas

ANTONIO DE PADUA MANSUR

A disfunção endotelial está presente em indivíduos hipertensos ou hipercolesterolemicos, e pode ser avaliada por meio de métodos não-invasivos e invasivos. O acúmulo de LDL-colesterol na região subendotelial é fundamental no desenvolvimento do processo da aterosclerose e depende basicamente da concentração plasmática e da permeabilidade do endotélio ao LDL-colesterol, e maior acúmulo de LDL-colesterol é observado em pacientes hipertensos. A presença da doença aterosclerótica nas coronárias está associada a disfunção endotelial local e a progressão da placa

aterosclerótica está diretamente relacionada com níveis pressóricos e plasmáticos do LDL-colesterol. Da mesma forma, redução da disfunção endotelial pode ser obtida pela normalização da pressão arterial e dos níveis séricos do LDL-colesterol.

*Palavras-chave:* endotélio, fatores de risco, hipertensão arterial, dislipidemia, doença coronária.

HiperAtivo 1999;1:23-5

Grupo de Coronariopatias — Instituto do Coração — HC-FMUSP

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 — CEP 05403-000 — São Paulo — SP

## INTRODUÇÃO

O endotélio é um dos principais órgãos do corpo humano, responsável pela produção de uma série de substâncias envolvidas no controle do tônus vascular e da hemostasia. Furchtgott e Zawadzki foram os primeiros a demonstrar a necessidade de um endotélio íntegro para o efeito vasodilatador da acetilcolina. Observaram que a acetilcolina nos receptores muscarínicos estimulava a liberação de um potente vasodilatador inicialmente denominado fator de relaxamento derivado do endotélio, que, posteriormente, foi identificado como óxido nítrico<sup>(1)</sup>. O endotélio íntegro apresenta características antiaterogênicas e antitrombogênicas, efeitos atribuídos principalmente ao óxido nítrico, mas outras substâncias (por exemplo, prostaciclinas, atividade da renina plasmática) produzidas pelas células endoteliais estão também envolvidas.

Sabe-se que o óxido nítrico, além de ser um potente vasodilatador, inibe a proliferação das células musculares lisas, a agregação plaquetária e as interações leucócito-endoteliais<sup>(2)</sup>. Sabe-se, também, que os principais fatores de risco para a doença arterial coronária (tabagismo, hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica, diabete melito) provocam disfunção endotelial, favorecendo o processo da aterosclerose<sup>(3-5)</sup>. A disfunção endotelial consequen-

te à hipercolesterolemia pode também ser responsável pelo aumento ou pela dificuldade de normalização dos níveis pressóricos<sup>(6)</sup>.

A seguir discutiremos, isoladamente, o comportamento da função endotelial na hipercolesterolemia e na hipertensão arterial sistêmica, fatores de risco freqüentemente presentes no paciente com doença arterial coronária.

## HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A análise da função endotelial é, geralmente, realizada por meio da avaliação da resposta das artérias aos vasodilatadores dependentes (acetilcolina) e independentes (nitroprussiato de sódio) do endotélio. Os pacientes com hipertensão arterial sistêmica têm redução da vasodilatação dependente do endotélio relacionada a redução do óxido nítrico<sup>(7)</sup>, porém os mecanismos que levam a essas alterações na via metabólica do óxido nítrico são desconhecidos. As alterações não parecem estar relacionadas com quantidade de substrato (L-arginina) disponível para a produção do óxido nítrico, mas, provavelmente, com a redução na síntese ou secreção do óxido nítrico pelas células endoteliais<sup>(8)</sup>.

O tratamento com anti-hipertensivos não se associou com melhora da função endotelial da microcirculação apesar da normalização da pressão arterial<sup>(9)</sup>, mas nos grandes vasos

observou-se melhora da resposta vasodilatadora à acetilcolina<sup>(10)</sup>. Em animais, o controle da hipertensão arterial associa-se à melhora da função endotelial, sugerindo que a disfunção endotelial pode ser consequência e não causa da hipertensão arterial<sup>(11)</sup>. Porém, em pacientes hipertensos, a disfunção endotelial persiste apesar da normalização da pressão arterial por vários anos, sugerindo que, após alguns anos com hipertensão arterial não-controlada, a disfunção endotelial pode ser irreversível<sup>(12)</sup>. Porém, Spósito e colaboradores observaram melhor controle dos níveis pressóricos com a administração de estatinas em indivíduos hipertensos tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina<sup>(13)</sup>.

O acúmulo de LDL-colesterol na região subendotelial é fundamental no processo da formação da placa aterosclerótica, e esse acúmulo depende basicamente da concentração plasmática e da permeabilidade do endotélio ao LDL-colesterol. Dessa forma, indivíduos com níveis “adequados” de colesterol desenvolvem ou têm progressão das lesões ateroscleróticas na presença do endotélio lesado, como observado nos pacientes com hipertensão arterial sistêmica<sup>(14)</sup>. Estudos recentes demonstram que ocorre maior fluxo de LDL-colesterol na região subendotelial na presença de níveis mais elevados da pressão arterial<sup>(15)</sup>, intensificando, assim, uma disfunção endotelial preexistente, e favorecendo ainda mais a progressão da lesão aterosclerótica.

## HIPERCOLESTEROLEMIA

Estudos em animais demonstraram que níveis elevados de LDL-colesterol estão associados a redução do relaxamento arterial endotélio-dependente (resposta à infusão de acetilcolina) antes mesmo de desenvolverem lesões ateroscleróticas<sup>(16)</sup>. Da mesma forma, a disfunção endotelial foi observada

em pacientes hipercolesterolemicos com ou sem lesões ateroscleróticas. Em indivíduos normais, com níveis plasmáticos normais de colesterol total ( $< 200$  mg/dl) e LDL-colesterol ( $< 130$  mg/dl), uma refeição rica em gordura (50 gramas) associou-se a diminuição da vasodilatação da artéria radial<sup>(18)</sup>. A redução na vasodilatação foi evitada com a administração de altas doses de vitamina C (1 g) e vitamina E (800 IU)<sup>(18)</sup>. Tamai e colaboradores observaram melhora do fluxo sanguíneo da artéria braquial em pacientes hipercolesterolemicos após redução dos níveis de LDL-colesterol por aférese<sup>(19)</sup>. Estudo recente realizado no Instituto do Coração — HC-FMUSP demonstrou, em outro grupo de pacientes com teste de esforço positivo, níveis elevados de colesterol ( $> 300$  mg/dl) e coronárias angiograficamente normais, redução de 87% na incidência do teste de esforço positivo após 16 semanas de tratamento com dieta e estatinas comparado com redução de apenas 25% no grupo tratado somente com dieta pobre em colesterol<sup>(20)</sup>. Outros estudos, em pacientes com doença arterial coronária, demonstraram melhora significativa da função endotelial após a redução dos níveis plasmáticos de LDL-colesterol<sup>(21, 22)</sup>. Em resumo, esses estudos demonstram que a redução dos níveis de LDL-colesterol melhora a função endotelial, desde indivíduos com hipercolesterolemia sem lesões ateroscleróticas até pacientes com doença arterial coronária sintomática. Discute-se, atualmente, quais os níveis mais adequados de colesterol total e de LDL-colesterol na população. Estudo recente, AFCAPS/TexCAPS, demonstrou que indivíduos com colesterol médio de 221 mg/dl e LDL-colesterol de 150 mg/dl no início do estudo tratados com lovastatina tiveram redução de eventos coronários em 34% dos homens e em 54% nas mulheres comparados com o grupo placebo<sup>(23)</sup>. Esses resultados sugerem que, mesmo na prevenção primária, deve-se buscar níveis de colesterol total inferiores a 200 mg.

## Role of endothelial function in hypertensive patients with coronary artery disease

ANTONIO DE PADUA MANSUR

*Hypertension and hypercholesterolemia was associated with endothelial dysfunction. Noninvasive and invasive methods were used to assess endothelial integrity. The flux of LDL into the arterial wall has two major determinants: LDL concentration in plasma and arterial wall permeability. LDL accumulation constitutes a fundamental event in atherogenesis. High blood pressure increases LDL flux into arterial wall. Local endothelial dysfunction of atherosclerotic lesion favors atherosclerosis progression in hypercholesterolemic and hypertensive patients. On the contrary, blood pressure control and LDL reduction were associated with improvement of endothelial function.*

*Key words:* endothelium, risk factors, hypertension, dyslipidemia, coronary disease.

*HiperAtivo 1999;1:23-5*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Furchtgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;299:373-6.
2. Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:87-104.
3. Zimmerman M, McGeachie J. The effect of nicotine on aortic endothelium. A quantitative ultrastructural study. *Atherosclerosis* 1987;63:33-41.
4. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, et al. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992;35:771-6.
5. Zeiher AM, Drexler H, Saurier B, et al. Endothelium-mediated coronary blood flow modulations in humans: effect of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* 1993;92:652-62.
6. Stroes E, de Bruin T, de Valk H, et al. NO activity in familial combined hyperlipidemia: potential role of cholesterol remnants. *Cardiovasc Res* 1997;36:445-52.
7. Panza JA, Casion PR, Kilcoyne CM, et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993;87:1468-74.
8. Panza JA, Casino PR, Badar DM, et al. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation* 1993;87:1475-81.
9. Creager MA, Roddy M-A. Effect of captopril and enalapril on endothelial function in hypertensive patients. *Hypertension* 1994;24:499-505.
10. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) study. *Circulation* 1996;94:258-65.
11. Tschudi MR, Criscione L, Novosel D, et al. Antihypertensive therapy augments endothelium-dependent relaxation in coronary arteries of spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 1994;89:2212-8.
12. Panza JA, Quyyumi AA, Callahan TS, et al. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1145-51.
13. Spósito AC, Mansur AP, Coelho OR, et al. Additional reduction of blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am J Cardiol* 1999 (no prelo).
14. Nielsen LB. Transfer of low density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996;123:1-15.
15. Curmi PM, Juan L, Tedgui A. Effect of transmural pressure on low density lipoprotein and albumin transport and distribution across the intact arterial wall. *Circ Res* 1990;66:1692-702.
16. McLenachan JM, Willians JK, Fish RD, et al. Loss of flow-mediated endothelium-dependent dilation occurs early in the development of atherosclerosis. *Circulation* 1991;84:1273-8.
17. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1997;79:350-4.
18. Plotnick GD, Corretti MC, Vogel RA. Effect of antioxidant vitamins on the transient impairment of endothelium-dependent brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal. *JAMA* 1997;278:1682-6.
19. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, et al. Single LDL apheresis improves endothelium dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997;95:76-82.
20. Mansur AP, Serrano Jr CV, Nicolau JC, et al. Effect of cholesterol-lowering therapy on positive exercise tests in patients with hypercholesterolemia and normal coronary arteries. *Heart* 1999 (aceito para publicação).
21. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995;332:488-93.
22. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995;332:481-7.
23. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-22.