

# Proteção cardiovascular e aterosclerose



Dr. Renato J. Alves

Doutor em Cardiologia pelo InCor - HCFMUSP

Assistente da Divisão de Cardiologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Diretor do Departamento de Aterosclerose da SBC

**H**ipertensão arterial, disfunção erétil e dislipidemia: que relação patogênica e o que há em comum no desenvolvimento e na terapêutica destas doenças?

A resposta pode ser a relação que ambas apresentam com a disfunção endotelial e a aterosclerose. O tratamento, por sua vez, deve incluir fármacos que atuem na regressão do processo aterosclerótico.

Hipertensão arterial e dislipidemia são conhecidos fatores de risco ateroscleróticos, que aumentam a incidência para eventos cardiovasculares, fatais ou não. Disfunção erétil orgânica resulta de alterações vasculares, que são provocadas principalmente por aterosclerose. Contudo, a fase inicial destas patologias pode ser a disfunção endotelial<sup>(1)</sup>.

A aterosclerose tem seu início precocemente e pode apresentar complicações cardiovasculares já na meia idade (figura 1). Está relacionada com mecanismos complexos, envolvendo principalmente disfunção endotelial, inflamação e estresse oxidativo<sup>(2)</sup>.

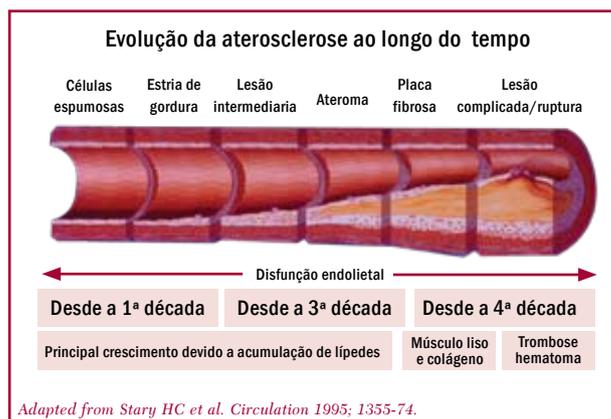


Figura 1: Evolução precoce do processo aterosclerótico.

De forma resumida, pode-se dizer que disfunção endotelial promove aterogênese através de alteração das células endoteliais, expressando maior quantidade de moléculas de adesão, monócitos e linfócitos T, que migram para a camada subendotelial, transformando-se em macrófagos. Simultaneamente, moléculas de LDL são oxidadas, ocorre transformação de macrófagos em células espumosas, indução de processos inflamatórios e finalmente, apoptose endotelial<sup>(3,4)</sup>.

Por outro lado, o aparecimento de disfunção erétil pode ser o primeiro sinal de uma doença aterosclerótica latente.

Disfunção erétil é também um problema de ordem multifatorial, ligada a fatores psicológicos e orgânicos<sup>(5,6)</sup>. Seu tratamento inclui fármacos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (iPDE5), como a sildenafil, que pode produzir efeitos discretos na pressão arterial, decorrente da vasodilatação que proporciona<sup>(7,8)</sup>.

Este resultado poderia ser conseqüência da melhora na função endotelial, originada por aumento na produção de óxido nítrico, efeito este provocado por drogas iPDE5. Contudo, esta disfunção endotelial seria gerada por fatores de risco tradicionais, tais como hipertensão arterial e/ou dislipidemias.

O tratamento destas duas patologias requer muito mais que o simples controle pressórico ou o objetivo de se atingir as metas lipídicas, ambas preconizadas em suas respectivas diretrizes<sup>(9,10)</sup>.

Exige-se, principalmente, que esta terapêutica além destes resultados, atue eficazmente em todo *continuum* cardiovascular (figura 2), regredindo a progressão da doença aterosclerótica e, conseqüentemente, provoque redução da morbidade e mortalidade cardiovasculares<sup>(11)</sup>.

Hipertensão arterial e hipercolesterolemia estão associados à disfunção endotelial<sup>(12)</sup>; portanto, ações terapêuticas que melhorem simultaneamente a pressão arterial (PA) e a função endotelial, por exemplo, possuem maior eficácia na redução de eventos cardiovasculares.

Drogas que atuam na inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona possuem maior efeito na atenuação da doença cardiovascular, em comparação com outras que apenas reduzem a PA<sup>(13-15)</sup>, pois a desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona é relevante na patogênese da aterosclerose. Além disso, a angiotensina II promove apoptose das células endoteliais<sup>(6)</sup>.

Medicamentos bloqueadores do receptor da angiotensina II promovem vasodilatação endotelial por aumento na produção de óxido nítrico e redução do efeito vasoconstrictor da endotelina<sup>(17)</sup>.

Na comparação de um bloqueador do receptor da angiotensina II (losartana) com um bloqueador dos canais de cálcio (anlodipino), eficazes antihipertensivos, losartana, mas não anlodipino, teve efeito protetor nas alterações estruturais dos vasos e nos efeitos deletérios provocados pela hipertensão arterial na disfunção erétil<sup>(18)</sup>.

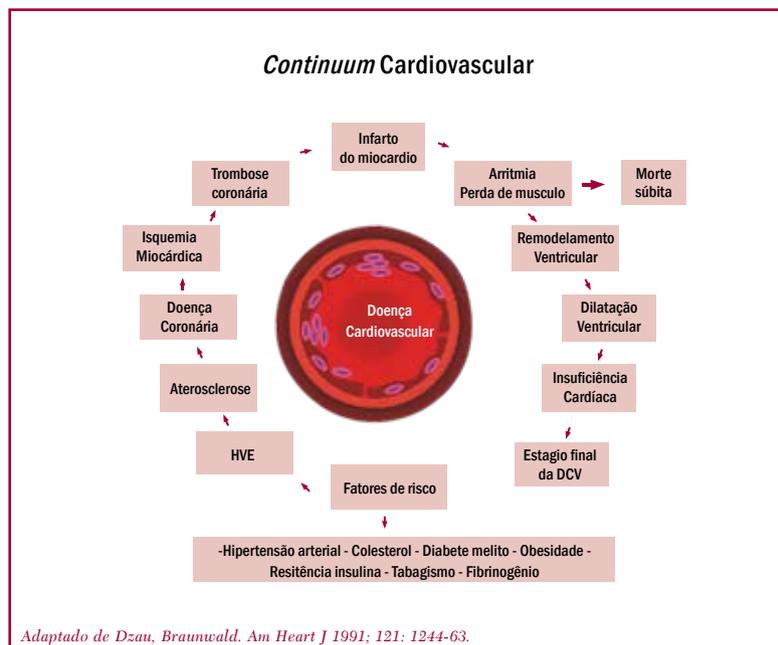


Figura 2: *Continuum* cardiovascular. Descrição dos fatores de risco ateroscleróticos até o estágio final da Doença Cardiovascular (DCV).

Ainda, a melhora da função endotelial aumentaria a sensibilidade à insulina, que é ao mesmo tempo prejudicada pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A angiotensina II inibiria a ativação da via PI3-PKB pela insulina, levando ao estado de resistência à insulina nos tecidos cardiovasculares<sup>(19)</sup>.

O bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona reduz a incidência de novos casos de diabetes, promovendo adipogênese e também indução da atividade do receptor-gama ativado por proliferadores de peroxissomos (PPARs), acentuando-se assim, a expressão vascular de adiponectina (citocina com propriedades de proteção vascular) e melhorando a função endotelial<sup>(20-23)</sup>.

Sabe-se ainda que a angiotensina II funcionaria como um link entre hipertensão arterial e dislipidemia. Pois além dos efeitos mencionados acima, o aumento de sua expressão acarretaria menor atividade da enzima lipase lipoproteica, promovendo elevação dos níveis de triglicérides e, conseqüentemente, redução dos de HDL-C. A associação destas alterações à hipertensão arterial, caracteriza o quadro de síndrome metabólica<sup>(24)</sup>. Por outro lado, em pacientes portadores de dislipidemia, o uso de estatinas, que além do benéfico efeito hipolipemiante, possuem os chamados “efeitos pleiotrópicos” na função endotelial, poderia determinar atenuação na evolução da doença aterosclerótica, além do controle lipídico.

Entre outros efeitos, estatinas reduzem o processo de coagulação sanguínea, a inflamação, a quantidade de macrófagos, a expressão de metaloproteínases e a viscosidade sanguínea; além de melhorar o perfil lipídico, promove aumento de síntese do colágeno, acarretando maior esta-

bilização da placa aterosclerótica<sup>(25)</sup>.

O uso precoce de atorvastatina, em altas dosagens, na síndrome coronária aguda, reduziu a reinternação hospitalar e o processo de isquemia recorrente de maneira significativa. Adicionado à melhora no perfil lipídico, estes “efeitos pleiotrópicos” destacados acima poderiam ter contribuído nos resultados deste estudo<sup>(26)</sup>.

Recentemente publicada, a metanálise do *Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration* demonstrou a relevante atuação de altas doses de estatinas no tratamento da hipercolesterolemia<sup>(27)</sup>. Neste estudo, a redução de 1 mmol/L na LDL-C, reduziria em 22% o risco para eventos cardiovasculares. Porém, se esta redução fosse de 2 mmol/L, o risco seria reduzido em 40% e em 50% com a redução de 3 mmol/L. No entanto, vale lembrar que os níveis mínimos da LDL-C devem ser maiores que 40 mg/dL, para manutenção das funções vitais do colesterol no organismo.

Enfim, fármacos bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, como os bloqueadores do receptor da angiotensina II e as estatinas, possuem ações terapêuticas complementares no tratamento da hipertensão arterial e da dislipidemia, respectivamente. Estes fármacos atuam também contra a evolução do processo aterosclerótico, melhorando a disfunção endotelial.

Com os conhecimentos atuais adquiridos, o cuidado dos pacientes com doença aterosclerótica deve ir além. Precisamos tratar nossos pacientes com fatores de risco cardiovasculares visando sempre a regressão do processo aterosclerótico. Assim, teremos maior chance de evitar e retardar o aparecimento dos eventos cardiovasculares.

## Referências

1. Wespes E, Schulman CC. Erectil dysfunction and cardiovascular diseases. *Arch Esp Urol* 2010; 63: 649-54.
2. Kim J, Montagnani M, Koh KK, ET AL. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 1888-904.
3. Schidith-Ott KM, Kagiya S, Phillips MI. The multiple actions of angiotensin II in atherosclerosis. *Reg Pep* 2000; 93: 65-77.
4. WeissD, Sorescu D, Taylor WR. Angiotensin II and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2001; 87: 25c-37c.
5. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil study group. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397-404.
6. Spark RF, White RA, Connolly PB. Impotence is not always psychogenic: hypothalamic-pituitary gonadal dysfunction. *JAMA* 1980; 243: 750-5.
7. Albuquerque DC, Miziara LJ, Saraiva JFK, et al. Efficacy, safety and tolerability of sildenafil in brazilian hypertensive patients on multiple antihypertensive drugs. *Int Braz J Urol* 2005; 31: 342-55.
8. Sussman DO. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J Am Osteopath Assoc* 2004; 3: s11-s15.
9. Sposito A. IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88: suppl I.
10. Nobre F. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95: 1-51.
11. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J Hypertens Suppl* 2005; 23: S9-17.
12. Rodrigues-Porcel M, Lerman LO, Herrmann J, et al. Hypercholesterolemia and hypertension have synergistic deleterious effects on coronary endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 885-91.
13. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
14. HOPE/HOPE TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes results of the HOPE Study Extension. *Circulation* 2005; 112: 1339-46.
15. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
16. Hourichi M, Akishita M, Dzau, VJ. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated apoptosis. *Endocrinol Res* 1998; 24: 307-14. 23.
17. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs* 2002;62(2):265-84.
18. Toblli JE, Stella I, Mazza ON, et al. Different effect of losartana and amlodipino on penile structures in male spontaneously hypertensive rats. *Am J Nephrol* 2004; 24: 614-23.
19. Brands MW, Fitzgerald SM. Arterial pressure control at the onset type I diabetes: the role of nitric oxide and renin-angiotensin system. *Am J Hypertens* 2001; 14: 126s-31s.
20. Folli F, Kahn CR, Hansen H, et al. Angiotensin II inhibits insulin signaling in aortic smooth muscle cells at multiple levels. A potential role for serine phosphorylation in insulin/angiotensin II crosstalk. *J Clin Invest* 1997; 100: 2158-69.
21. Sharma AM, Janke J, Gorzelniak, et al. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002; 40: 609-11.
22. Schupp M, Janke J, Clasen R, et al. Angiotensin type I receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  activity. *Circulation* 2004; 109: 2054-7.
23. Hermann TS, Li W, Domingues H, et al. Quinapril treatment increases insulin-stimulated endothelial function and adiponectin gene expression in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1001-8.
24. Dzau, VJ. Atherosclerosis and hypertension: mechanisms and interrelationships. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1990; 15 (suppl 5): S59-S64.
25. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-50.
26. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study. *Am J Cardiol* 1998; 81: 578-81.
27. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration Trial. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. *LANCET* 2010; 376: 1670-81.