

Dislipidemias e Alterações Endoteliais

Marcelo Chiara Bertolami
São Paulo, SP

Nas últimas décadas, a relação entre lípidos e lipoproteínas e a doença aterosclerótica coronária (DAC) tem sido intensivamente estudada¹, propiciando importantes avanços na prevenção primária e secundária da epidemia do século. A procura continuada do entendimento de como as dislipidemias são capazes de levar a, ou facilitar o desencadeamento da aterosclerose, vem fascinando muitos investigadores, suscitando importantes descobertas. Recentemente, tem chamado a atenção a influência das alterações lipídicas sobre a função do endotélio da parede das artérias.

Nos primeiros estudos sobre aterogênese, acreditava-se que o endotélio tinha função de simples barreira, resguardando as demais camadas do vaso da invasão por elementos capazes de desenvolver placas ateroscleróticas. Creditava-se a ele, portanto, apenas um papel passivo, de expectador do processo. Atualmente, muitas evidências sugerem que o endotélio representa, por meio de diferentes ações, elemento regulador chave na parede do vaso.

A enorme profusão de trabalhos científicos que tem sido publicada sobre o tema, iniciou-se após a descrição, por Furchgott e Zawadzki², de que o efeito vasodilatador da acetilcolina dependia da presença do endotélio. Descreveram que essa ação era mediada por uma substância derivada das células endoteliais (fator de relaxamento derivado do endotélio), posteriormente identificado como sendo o óxido nítrico.

No melhor entendimento do papel do endotélio na fisiologia e na patologia, tem-se verificado sua ação reguladora e secretora. Entre os efeitos conhecidos do endotélio, destacam-se 3: 1) funcionamento como barreira seletiva entre o meio sanguíneo e o interior da parede da artéria, desse modo controlando as trocas entre os dois; 2) síntese de substâncias vasodilatadoras e inibidoras da ação plaquetária: fator de relaxamento dependente do endotélio (EDRF), fator de hiperpolarização dependente do endotélio (EDHF), prostaglandina E2 (PGE2), prostaciclina e adenosina; 3) síntese de vasoconstritores e ativadores da agregação plaquetária: fatores de contração derivados do endotélio - endotelinas, endoperóxidos e leucotrienos; 4) receptor e moderador de substâncias vasoativas e envolvidas na agregação plaquetária e coagulação: acetilcolina, serotonina, trombina, nucleotídeos da adenosina, bradicinina, vasopressina e ácido araquidônico;

5) metabolismo e inativação de catecolaminas, serotonina, outros produtos plaquetários e angiotensina II; 6) produção de fatores: antitrombogênicos - glicosaminoglicanos, heparansulfato, trombosmodulina, proteína S; fibrinolíticos - ativador tissular do plasminogênio (t-PA) e uroquinase; trombogênicos - colágeno, fibronectina, trombosplastina tissular, trombospondina, fator de Von Willebrand, fator ativador de plaquetas (PAF), fator V; anti-fibrinolíticos - inibidor do t-PA; 7) secreção de fatores mitogênicos, bem como de inibidores de crescimento; 8) metabolismo de lipoproteínas.

Assim, o endotélio é capaz de regular inúmeras funções, entre elas a contratilidade vascular, coagulação, fibrinólise, agregabilidade plaquetária, crescimento celular e clearance de lipoproteínas. Para que haja normalidade nessas funções, o equilíbrio entre as diferentes substâncias produzidas pelo endotélio é essencial. Se houver qualquer prejuízo nesse equilíbrio, poderão predominar, por exemplo as ações vasoconstritoras e trombogênicas, o que propiciará ao desenvolvimento da aterosclerose e/ou à precipitação de quadros clínicos de insuficiência coronária aguda.

Dislipidemias e função endotelial

As dislipidemias podem modificar a função endotelial de diversas maneiras, que incluem⁴⁻⁶: modificações pré-lesionais do fenotipo endotelial, alterações do tônus vascular, com perda da ação vasodilatadora e anti-plaquetária dependentes do endotélio, aparecimento de ações estimulantes diretas sobre as células musculares lisas e trombose, distúrbio de atividade fibrinolítica endotelial, interação com agentes infecciosos.

Modificações pré-lesionais do endotélio

O conceito inicial da resposta à injúria⁷ assumia que o primeiro evento na aterosclerose era a denudação do endotélio, permitindo a ligação de elementos sanguíneos e acesso direto de lípidos plasmáticos à subíntima. Entretanto, a análise microscópica da aterosclerose precoce, induzida experimentalmente ou de ocorrência natural, não confirmou esta hipótese⁷. Assim, emergiu o conceito do endotélio morfológicamente intacto, mas funcionalmente anormal. O endotélio disfuncionante, além de permitir a ligação dos monócitos à parede e sua penetração na subíntima, exibe também, permeabilidade anormal aos lípidos plasmáticos. Nesta anormalidade funcional, participa a perda da homeostase vascular, com desaparecimento do tônus vasodilatador (diminuição da produção de EDRF e prostaciclina), da capacidade de

inibir a proliferação de elementos celulares da parede arterial, agregação e adesão de plaquetas bem como aumento da coagulação sanguínea. Desse modo, assinala-se o papel central do endotélio, não como participante passivo, mas como elemento ativo, orquestrando a complexa série de eventos biológicos que levam finalmente ao desenvolvimento da lesão ateromatosa.

O reconhecimento de que a hiperlipidemia pode levar à disfunção endotelial antes do desenvolvimento de uma placa aterosclerótica franca, estimulou muito interesse sobre a fisiopatologia das modificações endoteliais pré-lesionais. Simionescu e col⁸, estudando coelhos e hamsters alimentados com dieta rica em colesterol, delinearam os eventos pré-lesionais progressivos que afetam o endotélio: modulação da função normal, disfunção e, finalmente, a placa aterosclerótica franca, manifestando injúria endotelial morfológica discreta. Ao interagir com o endotélio, as lipoproteínas sofrem modificações que parecem ter efeitos deletérios sobre as células endoteliais e induzem crescimento da lâmina basal e de proteoglicanos componentes da matriz extracelular. As células endoteliais são afetadas luminarmente pela hiperlipidemia ou, pela face oposta, por lipoproteínas modificadas presentes no subendotélio. Conseqüentemente, o endotélio exibe ativação e disfunção marcada por: aumento de secreção de prostaciclina; diminuição da microfluidez da membrana plasmática; transição para um fenotipo secretor; aumento da produção de componentes da matriz extracelular e da lâmina basal.

Além disso, agentes quimiotácteis para monócitos são liberados, recrutando essas células, que aderem ao endotélio e migram para a íntima, aonde são transformadas em macrófagos ativados.

Cybulsky e Gimbrone⁹ identificaram, em coelhos, uma molécula de adesão dos monócitos ao endotélio, expressa pela superfície endotelial durante a aterogênese, denominada ATERO-ELAM. O endotélio aórtico expressa localmente o ATERO-ELAM em áreas de lesões precoces, com células espumosas, desse modo constituindo-se num potencial marcador molecular para aterosclerose inicial ou disfunção endotelial precoce⁹. Ainda não se conhecem as relações entre esta molécula e as dislipidemias, e sua atuação na aterogênese.

Alteração da função vasodilatadora do endotélio

A DAC é, anatomicamente, definida por irregularidades do lúmen ou estenoses segmentares e, funcionalmente, caracterizada por perda da resposta vasodilatadora ou aumento do fluxo induzido pelo exercício ou pela papaverina, acetilcolina, ou outras substâncias vasoativas (serotonina, norepinefrina, adenosina, vasopressina)]. Em artérias coronárias normais de pacientes com DAC, a resposta vasomotora ao aumento de fluxo e à acetilcolina é heterogênea; tanto dilatação como constrição têm sido demonstradas. Em pacientes sem evidências

angiográficas de DAC, Vita e col¹⁰ encontraram que o número de fatores de risco coronários está associado com a perda da vasodilatação dependente do endotélio.

Similarmente, Zeiher e col¹¹ descreveram que, em portadores de hipercolesterolemia, embora com artérias coronárias normais, há perda da resposta vasodilatadora à acetilcolina, papaverina e ao teste de pressão ao frio.

Seiler e col¹² mostraram que, em indivíduos com ou sem DAC, hipercolesterolemia e história de hipertensão arterial, independentemente, levam à perda da vasodilatação coronária induzida pelo exercício em artérias coronárias normais angiograficamente. No vaso estenótico, a vasomotricidade durante o exercício não parece ser influenciada pelo valor sérico de colesterol do momento. Desconhece-se o mecanismo preciso responsável pela vasomotricidade alterada das artérias coronárias angiograficamente, mas um efeito negativo direto da hipercolesterolemia sobre a função endotelial ou aterosclerose inicial, não detectada, parece ser a mais provável explicação.

Nos últimos anos, grande número de estudos tem sido publicado, indicando importante efeito das hiperlipidemias sobre a função vasomotora do endotélio. Desde as observações pioneiras de Furchgott e Zawadzki², reconhece-se que o endotélio tem papel obrigatório na vasodilatação induzida por certos agentes, como a acetilcolina, denominados de dilatadores dependentes do endotélio (EDD). Estes agem via receptores para elevar a concentração de cálcio das células endoteliais e, assim, induzindo a liberação de óxido nítrico. Andrews e col¹³ descreveram pela primeira vez a ocorrência de importante inibição do relaxamento dependente do endotélio, pela adição de LDL à solução que banha vasos isolados. Embora alguns investigadores tenham descrito, inibição rápida e reversível da dilatação dependente do endotélio induzida pela LDL nativa¹⁴⁻¹⁶, parece que a forma oxidada tem papel mais importante¹⁷, resultando em prejuízo irreversível nas respostas dilatadoras do endotélio¹⁷⁻¹⁹. Isto pode ser mediado pela lisofosfatidilcolina¹⁹, cujo conteúdo aumenta na partícula de LDL durante a modificação oxidativa. Por outro lado, a lisofosfatidilcolina pode, por si só, mimetizar o efeito inibitório da LDL-oxidada sobre os EDD¹⁹. A diminuição dos EDD na presença da LDL-oxidada parece resultar de redução da liberação ou da estabilidade do óxido nítrico, por radicais livres gerados por essa lipoproteína modificada. Recentemente, Cooke e col²⁰ demonstraram que coelhos alimentados com colesterol apresentam EDD prejudicada, e que esta condição pode ser normalizada pela administração *in vivo* de L-arginina exógena (substrato para a produção de óxido nítrico pelo óxido nítrico sintetase²⁰). O mesmo efeito da L-arginina foi demonstrado na circulação do braço²¹ e coronária²² de humanos hipercolesterolêmicos. Embora o mecanismo destas observações não seja bem entendido, são sugestivos de defeito na disponibilidade da L-arginina na hiperlipidemia²³⁻²⁶, o que limita a produ-

ção de óxido nítrico. Interessantemente, a administração oral crônica de L-arginina para coelhos hipercolesterolêmicos previne completamente o desenvolvimento de aterosclerose neste modelo²⁷, levantando a possibilidade de que a suplementação pela dieta, deste amino-ácido, possa ter aplicação terapêutica pelo aumento da produção de óxido nítrico, protegendo, assim, os vasos da ação deletéria das hiperlipidemias.

Como referido, a acetilcolina estimula a síntese endotelial de óxido nítrico a partir da L-arginina. Chowienczyk e col²⁸ investigaram a influência do sexo sobre a função endotelial, medindo a resposta vasodilatadora da artéria braquial à administração de acetilcolina em hipercolesterolêmicos de ambos os sexos e controles. Encontraram que a resposta à acetilcolina está prejudicada nos homens hipercolesterolêmicos, mas não nas mulheres em idade pré-menopausa. A L-arginina normalizou a resposta à acetilcolina nos homens hipercolesterolêmicos. Nas mulheres, não há diferença nesta resposta entre as hipercolesterolêmicas e as controle. Sugerem que mulheres pré-menopausadas são protegidas contra os efeitos deletérios da hipercolesterolemia sobre a via L-arginina/óxido nítrico, o que as torna mais resistentes à aterosclerose.

A perda seletiva da responsividade aos agentes vasodilatadores dependentes do endotélio foi descrita em uma variedade de modelos de aterosclerose induzida por alimentação com colesterol e em vasos ateroscleróticos humanos^{29,30}. Em vasos de primatas, o prejuízo do relaxamento dependente do endotélio não pode ser atribuído à hipercolesterolemia isoladamente, mas parece requerer a presença de aterosclerose³¹. Outros estudos indicam defeito seletivo no relaxamento induzido pela acetilcolina, dependente de receptores³², sem alteração a outras respostas.

Importância clínica do prejuízo da vasodilatação dependente do endotélio na aterosclerose

A relevância potencial in vivo do prejuízo do EDD na aterosclerose foi demonstrada pela primeira vez pelos elegantes estudos de Ludmer e col³³, que determinaram as respostas das artérias coronárias de humanos à infusão intra-arterial de acetilcolina durante coronariografia diagnóstica. Em artérias coronárias que pareciam normais, eles encontraram resposta dilatadora pequena à acetilcolina, similar à resposta observada com o agente nitrovasodilatador de ação direta, a nitroglicerina. Entretanto, em vasos com margens irregulares ou estenoses francas, evidenciaram somente respostas constritoras, algumas vezes resultando em oclusão completa do vaso. Resultados similares foram descritos por outros autores^{10,11}. A presença da disfunção endotelial, com desequilíbrio entre as respostas constritora e dilatadora, pode ser importante mecanismo subjacente do espasmo coronário, em pacientes com angina variante, e pode contribuir para a angina instável, em pacientes com doença coronária

fixa³³⁻³⁴. Além disso, Zeiher e col³⁵ foram capazes de demonstrar que o desenvolvimento de pequeno trombo plaquetário aderindo a um guia de angioplastia intracoronária resultava em substancial vasoconstrição em artérias exibindo evidências de aterosclerose.

Também, da maior relevância fisiológica é a demonstração de perda da dilatação dependente do fluxo em vasos com mínimas evidências angiográficas de aterosclerose³⁶. A dilatação dependente do fluxo representa o aumento no diâmetro arterial que ocorre em consequência de incremento do fluxo sanguíneo, mediado por liberação aumentada de óxido nítrico em resposta a maior *shear stress* na superfície intimal³⁷. A dilatação dependente do fluxo opera para normalizar o *shear stress* de íntima para qualquer fluxo sanguíneo, e assim otimizar o diâmetro de condutância arterial, o que minimiza perdas de força na circulação³⁷. Este importante mecanismo fisiológico contribui substancialmente para o aumento máximo da condutância vascular nos leitos coronários e sistêmicos que ocorre durante o exercício³⁷. A perda da dilatação dependente do fluxo nas artérias coronárias epicárdicas reduzirá a capacidade de fazer exercícios por limitar a oferta de sangue para o coração. Além disso, reconheceu-se que não somente ocorre perda das respostas dilatadoras ao fluxo no leito coronário doente, mas que também pode ocorrer uma vasoconstrição induzida pelo exercício nos vasos ateroscleróticos³⁸, provavelmente como resultado de supersensibilidade a catecolaminas em áreas de endotélio disfuncionante.

Efeitos do HDL

Zeiher e col³⁹ mostraram que a resposta vasomotora coronária ao EDD, à acetilcolina e à estimulação simpática pelo teste pressor do frio, correlaciona-se com estreitamentos ateroscleróticos locais das paredes dos vasos. Demonstraram que níveis elevados de HDL-colesterol no soro melhoram a vasoconstrição, sugerindo que o HDL-colesterol exerce efeito benéfico sobre a reatividade vascular anormal, distúrbio funcional fundamental associado com a aterosclerose coronária.

Ativação de células endoteliais

Em adição aos seus efeitos sobre a função vasodilatadora endotelial, demonstrou-se que a LDL-oxidada aumenta a expressão de endotelina-1 (ET-1) por células endoteliais humanas ou de porco em cultura⁴⁰. Aumento da produção deste fator pode ser uma marca de estado alterado de ativação do endotélio. ET-1 é o mais potente vasoconstritor identificado até o momento⁴¹ e também tem a capacidade de induzir a proliferação de células musculares lisas⁴²⁻⁴⁴ e de outros tipos de células⁴⁵. Elevada imunoreatividade da ET-1 foi descrita também em pacientes com doença vascular aterosclerótica extensa⁴⁶. Foi descrito também que a produção aumentada de ET-1 pode contribuir para aumentos inapropriados do tônus vascular (vasoespasma) e hiperplasia miointimal, tanto

em vasos sistêmicos, como nos pulmonares⁴⁷.

Murugesan e col⁴⁸ chamaram a atenção para a importância da migração das células endoteliais na formação e reparação dos vasos sanguíneos. Discutem que embora o soro contenha substancial atividade promigradora, os componentes responsáveis, e principalmente o papel das lipoproteínas não foi determinado. Demonstraram que a HDL tem efeito promigratório independente do fator básico de crescimento do fibroblasto. Sugerem que este efeito possa acelerar a regeneração do endotélio após injúria denudante in vivo, podendo ser este novo mecanismo pelo qual a HDL é protetora contra a doença cardiovascular.

Distúrbio da atividade fibrinolítica endotelial

O inibidor do ativador tecidual do plasminogênio-1 (PAI-1) pode contribuir para a gênese da aterosclerose por diminuir a atividade fibrinolítica e facilitar a trombose e deposição de fibrina nas lesões ateroscleróticas em desenvolvimento.

Stiko-Rahm e col⁴⁹ demonstraram que em células endoteliais de humanos, a VLDL estimula a secreção de PAI-1 de maneira dose dependente, sendo que a VLDL isolada de pacientes hipertriglicéidêmicos (tipo IV de Fredrickson) em maior grau (73% de aumento) do que as VLDL de normolipidêmicos (aumento de 30%). As subfrações maiores de VLDL foram descritas como sendo as principais responsáveis por este efeito. A exposição de células endoteliais frente a anticorpos anti-receptor LDL (apoB,E) bloqueia em 75% o aumento na secreção de PAI-1 induzido pela VLDL.

A LDL de pacientes hipertriglicéidêmicos não tem efeito, enquanto a de indivíduos normais levou a pequeno aumento da secreção de PAI-1, o que foi abolido pela oxidação da lipoproteína com sulfato de cobre⁴⁹. Em contraste, Latron e col⁵⁰ encontraram que a LDL oxidada de indivíduos normolipidêmicos (obtida por peroxidação sob radiação ultravioleta) levou a aumento dosedependente na secreção de PAI-1 em células endoteliais humanas, enquanto a LDL nativa (não oxidada) não tem qualquer efeito, mesmo em altas concentrações. A LDL-oxidada não altera a liberação de t-PA, sugerindo que esta lipoproteína possa desviar o balanço para um estado de fibrinólise prejudicada. Estudos de ligação com lipoproteínas marcadas indicam que, tanto a LDL-oxidada quanto a nativa ligam-se a diferentes receptores endoteliais. Como um anticorpo monoclonal anti-receptor de LDL, não inibe a estimulação do PAI-1 induzida pela LDL-oxidada, sugere-se que o receptor "lixeiro" esteja envolvido.

Interação entre agentes infecciosos e lipoproteínas

Tem sido proposto, por várias décadas, que infecções podem ser responsáveis pelo desenvolvimento acelerado de aterosclerose⁵¹. Vários estudos mostraram associação entre aterosclerose e infecções, tanto virais

quanto bacterianas.

Existem evidências que ligam as infecções com anormalidades dos níveis séricos de lípidos e lipoproteínas e com o papel de citocinas na mediação dessas anormalidades. As alterações lipídicas induzidas por infecções, mais comumente observadas em humanos e em animais de experimentação são: aumento de triglicérides e de VLDL e diminuição de HDL-colesterol (por queda da HDL-2). Também têm sido encontradas reduções do colesterol total e do LDL-colesterol.

Estudos tentam explicar as alterações lipídicas induzidas pelas infecções, como sendo mediadas por citocinas (como o fator de necrose tumoral). Este estimula a síntese hepática de triglicérides e de VLDL que, liberadas para o plasma, justificam a hipertriglicéidemia.

Evidências apontam também para o papel da interação entre a LDL e lipopolissacarídeos (LPS) sobre o metabolismo lipídico e seu provável papel contribuinte para a aterosclerose. Sugere-se que os LPS levem a dano endotelial e a estimulação do metabolismo oxidativo dos monócitos, causando liberação do anion superóxido (O₂) e à oxidação da LDL.

A LDL oxidada tem sido implicada como fator contribuinte para a aterosclerose por: habilidade de induzir a transformação de macrófagos em células espumosas, promovendo ligação de monócitos ao endotélio e funcionando como potente quimioatraente para monócitos circulantes.

Além disso, a LDL-oxidada é imunogênica e induz à fabricação de anticorpos e subsequente formação de imunocomplexos. Estes, quando entram nos leucócitos, levam a marcado acúmulo de colesterol éster nestas células e também promovem sua ativação e subsequente liberação de citocinas, como a interleucina 1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral a (TNF-a).

Estas citocinas, além de apresentarem a capacidade de alterar os níveis lipídicos e lipoprotéicos, podem promover a expressão de várias moléculas de adesão celular, o que induz à aderência de leucócitos às células endoteliais. Finalmente, levam estas células a aumentar sua atividade procoagulante e a incremento da permeabilidade vascular.

Efeitos da Lp (a)⁵²

A lipoproteína (a) [Lp(a)] tem sido identificada como importante fator de risco herdado para uma variedade de doenças vasculares, incluindo aterosclerose, infarto do miocárdio, reestenose pós-angioplastia, e acidente vascular cerebral⁵³. Essencialmente, a Lp(a) consiste de uma partícula de LDL com uma proteína especial, denominada apolipoproteína (a) [apo(a)]. A apo(a) está ligada à apo B100 da partícula de LDL por uma ponte dissulfídica. Não se conhece como a Lp(a) exerce seus efeitos patológicos, mas a similaridade estrutural entre a apo(a) e o plasminogênio é um ponto de foco para muitas especulações sobre possíveis mecanismos. A Lp(a)

pode desempenhar suas ações deletérias por: entrega de lipídeos para as lesões ateroscleróticas - tem sido demonstrada a presença da Lp(a) em lesões arteriais humanas e em pontes de safena utilizadas para cirurgia de revascularização. Uma vez localizada numa área de injúria do vaso, a porção da Lp(a) semelhante à LDL, pode ser submetida à modificação oxidativa, acumulando-se nos macrófagos, que interiorizam a Lp(a) por receptores "lixeiros", com a eventual formação de células espumosas; modulação de trombose e fibrinólise - a importante semelhança estrutural entre a apo(a) e o plasminogênio, sugere que a Lp(a) possa modular a trombólise, por mecanismo de competição da ativação do plasminogênio. A relação da Lp(a) com a fibrinólise e a aterosclerose, ainda requer maiores estudos; modulador da atividade das células musculares lisas - estudos recentes com culturas de células musculares lisas vasculares mostram que a Lp(a) promove tanto migração⁵⁴ como proliferação⁵⁵ destas células. Ambos estudos mostraram que estes efeitos estão ligados à redução no fator de transformação e crescimento b (TGF-b), uma citoquina multifuncional, que age como potente inibidor do crescimento e migração das células musculares lisas; modulação da vasodilatação dependente do endotélio - Sorensen e col⁵⁶ descreveram, recentemente, em portadores de hipercolesterolemia familiar, correlação entre os níveis de Lp(a) e disfunção endotelial, por mecanismo desconhecido, mas que possivelmente envolve alteração do fator de relaxamento dependente do endotélio (óxido nítrico).

Perspectivas terapêuticas

Estudos em animais de experimentação e em humanos demonstraram que a disfunção endotelial, principalmente em estágios precoces, pode ser revertida por diferentes procedimentos: *pela modificação do perfil e nível lipídico plasmático, tanto pela dieta, como por medicamentos hipolipemiantes*. Os inúmeros estudos de prevenção secundária da DAC, que têm mostrado a capacidade do tratamento hipolipemiente em diminuir a progressão, ou mesmo propiciar a regressão de lesões, são provas cabais da possibilidade que esses tratamentos têm de melhorar a função endotelial 3; tentativa de inibir a oxidação de LDL tanto pela dieta como por medicamentos - emprego de óleos ricos em ácido oléico, antioxidantes como a vitamina E, ácido ascórbico, b-caroteno, ubiquinol-10, probucol, selênio, entre outros⁵⁷. Ainda faltam estudos conclusivos para que estes procedimentos possam entrar em nosso armamentário terapêutico definitivamente. Vale ressaltar que, provavelmente, a melhor maneira de inibir a modificação oxidativa da LDL é a de reduzir sua concentração plasmática, diminuindo o substrato de modo mais direto; elevação dos níveis plasmáticos de HDL, por meios não farmacológicos - como perda de peso, abandono do fumo, aumento da atividade física regular, e eventualmente farmacológicos, ainda carecem de dados conclusivos, mas têm grande potencial

para auxiliar na reversão da disfunção endotelial. Estão sendo alvo de intensiva pesquisa; outros - como demonstrado, o EDRF (ou óxido nítrico) é um potente vasodilatador endógeno, que também inibe a adesão e agregação de plaquetas e aderência e quimiotaxia de monócitos. Portanto, tem potencial para ser antiaterogênico. Humanos com DAC, bem como hipercolesterolêmicos, têm concentrações reduzidas de EDRF em suas artérias. Demonstrou-se que a arginina alimentar é um precursor do óxido nítrico. Estudos em animais evidenciaram que a alimentação com arginina em doses equivalentes às aquelas comumente obtidas de certos vegetais (nozes), corrige as concentrações reduzidas de EDRF em coelhos hipercolesterolêmicos. Outros mostraram que, quando macacos previamente alimentados com dieta capaz de elevar sua colesterolemia são reintroduzidos à sua alimentação habitual, ocorre recuperação de relaxamento vascular dependente do endotélio, que havia sido perdido com a dieta anterior. As implicações destes achados para a aterogênese humana ainda não estão esclarecidas, mas sugerem a possibilidade de que a dieta tenha potencial influência positiva sobre o relaxamento dependente do endotélio e funções relacionadas⁵⁸. Nessa mesma linha, existem estudos envolvendo o óleo de peixe, a vitamina E e a superóxido dismutase, mostrando que são capazes de promover vasodilatação do endotélio, provavelmente por prolongar a sobrevivência do óxido nítrico na parede do vaso⁵⁹. Resta saber se estes achados realmente têm aplicação terapêutica em humanos.

Referências

1. Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias: detecção, avaliação e tratamento. Arq Bras Cardiol 1993; 61:11-113.
2. Furchgot RF, Zawadzki JV - The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373-6.
3. Batlouni M, Ramires JAF - Importância do endotélio na doença arterial coronária e na aterogênese. Arq Bras Cardiol 1994; 62: 255-70.
4. Rabbani LE, Loscalzo J - The effects of hyperlipidemia and atherosclerosis on endothelial function and vascular reactivity. Current Opinion in Lipidology 1991; 2: 259-65.
5. Stewart DJ, Monge JC - Hyperlipidemia and endothelial dysfunction. Current Opinion in Lipidology 1993; 4: 319-24.
6. Noll G, Luscher TF - Influence of lipoproteins on endothelial function. Thrombosis Research 1994; S45-S54.
7. Ross R - The pathogenesis of atherosclerosis - an update. N Engl J Med 1986; 314: 488-500.
8. Simionescu N, Mora R, Vasile E, Lupu F, Filip DA, Simionescu M - Prelesional modifications of the vessel wall in hyperlipidemic atherogenesis: extracellular accumulation of modified and reassembled lipoprotein. Ann N Y Acad Sci 1990;598: 1-16.
9. Cybulsky MI, Gimbrone MA - Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. Science 1991; 251: 788-91.
10. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG et al - Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. Circulation 1990; 81: 491-7.
11. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H - Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. Circulation 1991; 83: 391-401.
12. Seiler C, Hess OM, Buechi M, Suter TM, Krayenbuehl HP - Influence of serum cholesterol and other coronary risk factors on vasomotion of angiographically normal coronary arteries. Circulation 1993; 88: 2139-48.
13. Andrew HE, Bruckdorfer KR, Dunn RC, Jacobs M - Low density lipoproteins inhibit endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta. Nature 1987; 327: 237-9.

14. Jacobs M, Plane F, Bruckdorfer KR - Native and oxidized low-density lipoproteins have different inhibitory effects on endothelium-derived relaxing factor in the rabbit aorta. *Br J Pharmacol* 1990; 100: 21-6
15. Tsuboi R, Sato Y, Rifkin DB - Correlation of cell migration, cell invasion, receptor number, protease production, and basic fibroblast growth factor levels in endothelial cells. *J Cell Biol* 1990; 110: 511-7.
16. Galle J, Mulsch A, Busse R, Bassenge E - Effects of native and oxidized low density lipoproteins on formation and inactivation of endothelium-derived relaxing factor. *Arteriosclerosis* 1991; 11: 198-203.
17. Simon BC, Cunningham LD, Cohen RA - Oxidized low density lipoproteins cause contraction and inhibit endothelium dependent relaxation in the pig coronary artery. *J Clin Invest* 1990; 86: 75-9.
18. Kugiyama K, Kerns SA, Morrisett JD, Roberts R, Henry PD - Impairment of endothelium-dependent relaxation by lysocleithin in modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990; 344:160-2.
19. Mangin EL Jr, Kugiyama K, Nguy JH, Kerns SA, Henry PD - Effects of lysolipids and oxidatively modified low density lipoprotein on endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta. *Circ Res* 1993; 72: 161-6.
20. Cooke JP, Andon NA, Gierd XJ, Hirsch AT, Creager MA - Arginine restores cholinergic relaxation of hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta. *Circulation* 1991; 83: 1057-62.
21. Creager MA, Gallagher SJ, Gierd XJ, Coleman SM, Dzau VJ, Cooke JP - L-Arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992; 90:1248-53.
22. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H - Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991; 338:1546-50.
23. Tanner FC, Noll G, Boulanger CM, Luscher TF - Oxidized low density lipoproteins inhibit relaxation of porcine coronary arteries: role of scavenger receptors and endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 1991; 83: 2012-20.
24. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi CM, Hoeg JM, Panza JA - The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilatation of hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1993; 88: 2541-7.
25. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA - Investigation of decreased availability of nitric oxide precursor as the mechanism responsible for impaired endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 844-50.
26. Gilligan DM, Guetta V, Panza JA, Garcia CE, Quyyumi AA, Cannon III RO - Selective loss of microvascular endothelial function in human hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 90:35-41.
27. Cooke JP, Singer AH, Tsao P, Zera P, Rowan RA, Billingham ME - Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbit. *J Clin Invest* 1992; 90:1168-72.
28. Chowiecnyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR, Brett SE, Ritter JM - Sex differences in endothelial function in normal and hypercholesterolaemic subjects. *Lancet* 1994; 344: 305-6.
29. Vanhoutte PM, Shimokawa H - Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. *Circulation* 1989; 80:1-9.
30. Harrison DO - From isolater vassels to the catheterization laboratory: studies of endothelial function in the coronary circulation of humans. *Circulation* 1989; 80: 703-6.
31. Freiman PC, Mitchell GC, Heistad DD, Armstrong ML, Harrison DG - Atherosclerosis impairs endothelium-dependent relaxation to acetylcholine and thrombin in primates. *Circ Res* 1986; 58: 783-9.
32. Bossaler C, Habib GB, Yamamoto H, Williams C, Wells S, Henry PD - Impaired muscarinic endothelium-dependent relaxation and cyclic guanosine 5'-monophosphate formation in atherosclerotic human in rabbit aorta. *J Clin Invest* 1987; 79: 170-4.
33. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL - Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-51.
34. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Gotto K, Miyagi H, Ogawa H - Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 883-8.
35. Zeiher AM, Schachinger V, Weitzel SH, Wollschlaeger H, Just H - Intracoronary thrombus formation causes focal vasoconstriction of epicardial arteries in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 83:1519-25.
36. Cox DA, Vita JA, Treasure CB, Fish RD, Alexander RW, Ganz P, Selwyn AP - Atherosclerosis impairs flow-mediated dilatation of coronary arteries in humans. *Circulation* 1989; 80: 458-65.
37. Griffith TM, Lewis MJ, Newby AC, Henderson AH - Endothelium-derived relaxing factor. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 797-806.
38. Gordon JB, Ganz P, Nabel EG et al - Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise. *J Clin Invest* 1989; 83: 1946-52.
39. Zeiher AM, Schachinger V, Hohnloser SH, Saurbier B, Just H - Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89: 2525-32.
40. Boulanger CM, Tanner FC, Ba MI, Hahn AWA, Werner A, Luscher TF - Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelium from human and porcine endothelium. *Circ Res* 1992; 70: 1191-7.
41. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al - A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
42. Dubin D, Pratt RE, Cooke JP, Dzau VJ - Endothelin, a potent vasoconstrictor, is a vascular smooth muscle mitogen. *J Vasc Biol Med* 1989; 1: 150-4.
43. Nakaki T, Nakayama M, Yamamoto S, Kato R - Endothelin-mediated stimulation of DNA synthesis in vascular smooth muscle. *Byochem Biophys Res Commun* 1989; 158: 880-3.
44. Bobik A, Grooms A, Millar JA, Mitchell A, Grinpuke S - Growth factor activity of endothelin on vascular smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 1990; 258: C408-15.
45. Takuwa N, Takuwa Y, Yanagisawa M, Yamashita K, Masaki T - A novel vasoactive peptide endothelin stimulates mitogenesis through inositol lipid turnover in Swiss 3T3 fibroblasts. *J Biol Chem* 1989; 264: 7856-61.
46. Lerman A, Edwards BS, Hallet JW, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett SC - Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 997-1001.
47. Schneiderman J, Sawdey MS, Keeton KA et al - Increased plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6998-7002.
48. Murugesan G, Sa G, Fox PL - High-density lipoprotein stimulates endothelial cell movement by a mechanism distinct from basic fibroblast growth factor. *Circ Res* 1994; 74: 1149-56.
49. Stiko-Rahm, Woman B, Hamsten A, Nilsson J - Secretion of plasminogen activator inhibitor-1 from cultured human umbilical vein endothelial cells is induced by very low density lipoprotein. *Arteriosclerosis Thromb* 1990; 10: 1065-73.
50. Latron Y, Chautan M, Anfosso MC et al - Stimulating effect of oxidized low density lipoproteins on plasminogen activator inhibitor-1 synthesis by endothelial cells. *Arteriosclerosis Thromb*, 1991; 11: 1821-9.
51. Lopes-Virella MF - Interactions between bacterial lipopolysaccharides and serum lipoproteins and their possible role in coronary heart disease. *Eur Heart J* 1993; 14: 118-24.
52. Liu AC, Lawn RM - Vascular interactions of lipoprotein (a). *Current Opinion in Lipidology*, 1994; 5: 269-73.
53. Scanu AM, Lawn RM, Berg K - Lipoprotein (a) and atherosclerosis. *Ann Intern Med*, 1991; 115: 209-18.
54. Kojima S, Harpel PC, Rifkin DB - Lipoprotein (a) inhibits the generation of transforming growth factor beta: an endogenous inhibitor of smooth muscle cell migration. *J Cell Biol*, 1991; 113: 1439-45.
55. Grainger DI, Kirschenlohr HL, Metcalfe JC, Weissberg PL, Wade DP, Lawn RM - Proliferation of human smooth muscle cells promoted by lipoprotein (a). *Science* 1993; 260:1655-8.
56. Sorensen KE, Celermajor DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE - Impairment of endothelium-dependent dilatation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein (a) level. *J Clin Invest* 1994; 93: 50-5.
57. Witztum JL - Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *Br J Cardiol* 1993; 2: S12-8.
58. Fraser GE - Diet and coronary heart disease: beyond dietary fats low-density-lipoprotein cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 1117S-23S.
59. Wennmalm A - Endothelial nitric oxide and cardiovascular disease. *J Intern Med* 1994; 235: 317-27.