

A Falta de Aplicações Clínicas Seria a Causa para Baixo Interesse em uma Classificação de Disfunção Endotelial

The Lack of Clinical Applications Would be the Cause of Low Interest in an Endothelial Dysfunction Classification

Livia Arcêncio e Paulo R. B. Evora

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Com base no pressuposto de que um sistema de classificação é um assunto bastante crítico e que pode melhorar significativamente a predição das respostas individuais a um tratamento e a doenças relacionadas, nós propusemos há 16 anos uma classificação para a disfunção endotelial incluindo aspectos etiológicos, funcionais e evolutivos (Figura 1).¹

Desde a nossa primeira publicação, nós escrevemos que uma proposta para uma classificação de disfunção endotelial poderia merecer crítica porque poderia ainda ser vista como inadequada e pretensiosa. A primeira dúvida é de natureza filosófica, pois os conceitos atuais sobre função e disfunção endotelial poderão eventualmente mudar dinamicamente ao longo do tempo. A classificação poderia também ser interpretada como um reducionismo prematuro, soando como uma proposta do tipo “fim de questão”. A falta de aplicações clínicas poderia ser a causa para baixo interesse em uma classificação de disfunção endotelial. Este editorial visa explorar as diferenças entre os três eixos da classificação e as implicações práticas e clínicas de cada categoria proposta. Aspectos relevantes para a etiologia das disfunções, além de direções de tratamento, são também considerados.

A disfunção da célula endotelial precede a disfunção celular orgânica na maioria das doenças cardiovasculares e caracteriza a disfunção endotelial primária (caracterização etiológica).² A disfunção endotelial pode ser primária (ou herdada geneticamente). Isso implica em uma necessidade de desenvolvimento de métodos diagnósticos aplicados à detecção precoce e prevenção primária da disfunção endotelial como uma medida útil para interromper o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O tratamento, nestes casos, visa a prevenção de fatores de risco cardiovasculares através de modificações no estilo de vida, tais como controle de dieta e peso, exercício físico e cessação do tabagismo.³ A partir deste ponto de vista, a disfunção endotelial deve ser considerada um problema de saúde pública. Uma disfunção endotelial secundária (ou fenotípica) pode ocorrer quando as células endoteliais perdem a capacidade de produzir óxido nítrico (NO) e aumentam a expressão de fatores vasoconstritores, proinflamatórios e protrombóticos,

configurando um cenário pró-aterosclerótico. Tais alterações fenotípicas contribuem para a formação, progressão e ruptura de lesões ateroscleróticas e são comumente encontradas na hipertensão, doença arterial coronariana e diabetes.⁴ Neste tipo de disfunção endotelial, o tratamento farmacológico mostra resultados consistentes em termos de restabelecimento da função endotelial. Por exemplo, medicamentos anti-hipertensivos para controle da pressão arterial, tratamento com estatinas para redução dos níveis de LDL-colesterol e antidiabéticos orais para redução dos níveis de glicemia.⁵

Estudos na década de 90 estabeleceram definitivamente o papel do endotélio em todas as doenças cardiovasculares. Tais doenças estão associadas à disfunção endotelial devido a um prejuízo na liberação de fatores relaxantes derivados do endotélio e, conseqüentemente, risco de espasmo e trombose (doença coronariana obstrutiva aterosclerótica ou não aterosclerótica, hipertensão, diabetes, dislipidemia, aterosclerose, fenômeno de Raynaud e insuficiência cardíaca, entre outros).^{6,7} Intervenções terapêuticas têm sido desenvolvidas para este tipo de disfunção endotelial (vasotônica), que é caracterizada por comprometimento funcional, com o objetivo de melhorar a função do endotélio e evitar sua disfunção em indivíduos assintomáticos e em pacientes com doença arterial coronariana. Betabloqueadores, estatinas, antagonistas dos receptores da angiotensina, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antioxidantes e sensibilizadores da insulina mostram benefícios nestes casos. Outras substâncias, como a L-arginina, a tetrahidrobiopterina e o ácido fólico também estão sendo investigados devido às suas contribuições para a melhoria da função endotelial.⁸⁻¹⁰

A classificação da disfunção endotelial vasoplégica inclui as situações características de vasoplegias graves, muitas das quais são resistentes à ação de aminas vasoconstritoras. Este tipo de disfunção é caracterizado por uma produção excessiva de substâncias vasorrelaxantes produzidas pelo endotélio, especialmente o NO, e incluem, por exemplo, vasoplegias durante e após circulação extracorpórea, sepse e reações anafiláticas e anafilactoides.¹¹ A síndrome vasoplégica tem uma gênese multifatorial e, no caso de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, ocorre principalmente devido à exposição corporal a materiais não fisiológicos e ao uso de heparina/protamina,¹² desencadeando uma síndrome de resposta inflamatória. Durante este processo, há ativação do complemento, liberação de citocinas, ativação de leucócitos e expressão de moléculas de adesão, bem como produção de radicais livres de oxigênio, metabólitos do ácido araquidônico, fator de ativação plaquetária e endotelina. As conseqüências da síndrome da resposta inflamatória podem levar à disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, como a que ocorre no choque séptico. A diminuição da resistência vascular sistêmica observada nas síndromes vasoplégicas está associada com excesso de produção

Palavras-chave

Endotélio / disfunção, Classificação, Doenças Cardiovasculares, Prevenção, Fatores de Risco.

Correspondência: Paulo RB Evora •

Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo - Brasil, Campus Universitario s/n; Monte Alegre. CEP: 14048-900.
E-mail: prbevora@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20170019

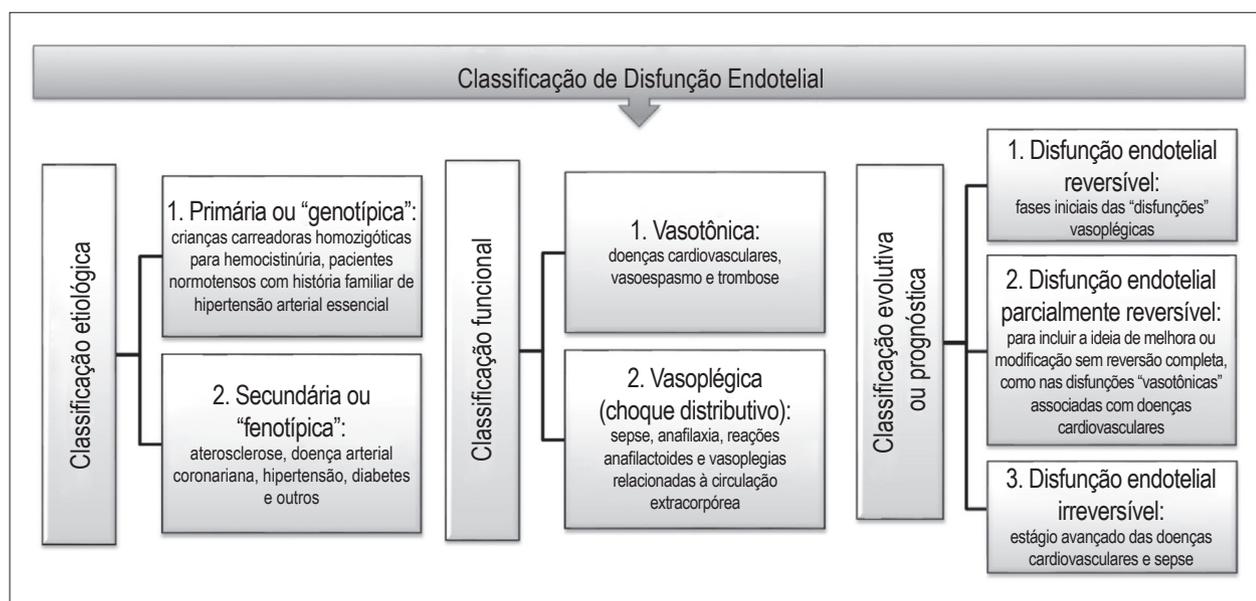


Figura 1 – Proposta de classificação de disfunção endotelial. Modificada a partir de Evora et al.¹

de NO e pode ser revertida por inibidores da NO sintase (NOS) e azul de metileno.¹³

O termo "disfunção endotelial vasoplégica" foi criado como parte da classificação proposta e merece alguns comentários. Ao pesquisar o banco de dados MEDLINE usando palavras entre aspas, encontramos: "endothelium dysfunction" (disfunção endotelial; 37.640 artigos), "endothelial dysfunction" (disfunção endotelial; 69.115 artigos), "vasoplegic endothelial dysfunction" (disfunção endotelial vasoplégica; 12 artigos), "vasoplegia" (206 artigos) e "vasoplegic syndrome" (síndrome vasoplégica; 243 artigos). Partindo do princípio de que a liberação excessiva de NO é, de fato, uma disfunção endotelial, esta terminologia seria unificada para a pesquisa de choque distributivo (sepse, anafilaxia), reações anafilactoides e vasoplegias relacionadas à circulação extracorpórea. Desta forma, este problema exige uma atenção especial por parte da comunidade científica, pelo menos em termos de unificar a terminologia.¹

A disfunção endotelial pode ser reversível ou parcialmente reversível em tais casos, de acordo com o prognóstico ou classificação evolutiva. A disfunção endotelial deve ser considerada em mulheres hipertensas na pós-menopausa que apresentam anormalidades da função vascular dependente do endotélio. No entanto, uma melhoria significativa da função endotelial pode ser alcançada após 6 meses de terapia anti-hipertensiva. Estas alterações podem identificar pacientes com um prognóstico mais favorável.¹⁴ A disfunção do endotélio vascular coronariano ou periférico é um preditor independente de eventos cardiovasculares e fornece uma valiosa informação prognóstica. Em tais casos, a modificação dos fatores de risco e o tratamento medicamentoso (estatinas e inibidores da enzima conversora da angiotensina) podem melhorar a função endotelial e o prognóstico.¹⁵ A maioria dos fatores de risco relacionados à aterosclerose e à morbidade e mortalidade cardiovascular tem sido descrita como tendo associação com o endotélio.¹⁴ Esses fatores de risco incluem hiperlipidemia, hipertensão,

diabetes e tabagismo, que podem ser revertidos pelo tratamento farmacológico ou não farmacológico. Em outras palavras, é possível melhorar a disfunção endotelial com tratamento médico e exercício, mesmo sem revertê-la totalmente.^{16,17}

A disfunção endotelial irreversível ocorre geralmente durante a progressão das doenças cardiovasculares e sepse.

Nós temos utilizado a classificação proposta desde 2000,¹ como um modelo didático, enfatizando cuidadosamente eventuais vieses relativos à sua interpretação. No entanto, a utilidade atual de uma classificação de disfunção endotelial permanece ainda "uma discussão em aberto". Medidas semiquantitativas da disfunção endotelial podem, potencialmente, alterar a avaliação das categorias propostas. Nós esperávamos que o sistema de classificação fosse utilizado para melhorar e diagnosticar pacientes de maneira uniforme, além de fornecer um caminho para estudos colaborativos sobre a disfunção endotelial em centros acadêmicos. Porém, como já mencionamos, a falta de aplicações clínicas poderia ser a causa para o baixo interesse em uma classificação de disfunção endotelial. Talvez o desenvolvimento de biomarcadores possa reforçar o raciocínio clínico sobre as doenças cardiovasculares do ponto de vista da disfunção endotelial.¹⁷⁻¹⁹

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Evora PR. An open discussion about endothelial dysfunction: is it timely to propose a classification? *Int J Cardiol.* 2000;73(3):289-292.
2. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Arzilli F, Salvetti A. Endothelium-dependent forearm vasodilation is reduced in normotensive subjects with familial history of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20 Suppl 12:S193-5.
3. Park KH, Park WJ. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *J Korean Med Sci.* 2015;30(9):1213-1225.
4. Wang M, Monticone RE, Lakatta EG. Arterial aging: a journey into subclinical arterial disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19(2):201-7.
5. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis.* 2014;25(8):713-24.
6. De Meyer GR, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997;39(4):325-42.
7. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997;39(4):287-324.
8. Tousoulis D, Simopoulou C, Papageorgiou N, Oikonomou E, Hatzis G, Siasos G, et al. Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. Novel therapeutic approaches. *Pharmacol Ther.* 2014;144(3):253-267.
9. Briassoulis A, Tousoulis D, Androulakis ES, Papageorgiou N, Latsios G, Stefanadis C. Endothelial dysfunction and atherosclerosis: focus on novel therapeutic approaches. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2012;7(1):21-32.
10. Garcia MM, Varela CG, Silva PF, Lima PR, Góes PM, Rodrigues MG, et al. Endothelial effect of statin therapy at a high dose versus low dose associated with ezetimibe. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(4):279-88.
11. Evora PR, Ribeiro PJ, de Andrade JC. Methylene blue administration in SIRS after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(4):1212-3.
12. Viaro F, Dalio MB, Evora PR. Catastrophic cardiovascular adverse reactions to protamine are nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate dependent and endothelium mediated: should methylene blue be the treatment of choice? *Chest.* 2002;122(3):1061-6.
13. Evora PR, Alves Junior L, Ferreira CA, Menardi AC, Bassetto S, Rodrigues AJ, et al. Twenty years of vasoplegic syndrome treatment in heart surgery. Methylene blue revised. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015;30(1):84-92.
14. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(3):505-10.
15. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(2):168-75.
16. Mota MM, Silva TL, Fontes MT, Barreto AS, Araújo JE, Oliveira AC, et al. Resistance exercise restores endothelial function and reduces blood pressure in type 1 diabetic rats. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(1):25-32.
17. Menti E, Zaffari D, Galarraga T, Lessa JR, Pontin B, Pellanda LC, et al. Early markers of atherosclerotic disease in individuals with excess weight and dyslipidemia. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(6):457-63.
18. França CN, Izar MC, Amaral JB, Tegani DM, Fonseca FA. Microparticles as potential biomarkers of cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(2):169-74.
19. Cerda A, Fajardo CM, Basso RG, Hirata MH, Hirata RD. Role of microRNAs 221/222 on statin induced nitric oxide release in human endothelial cells. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(3):195-201.