

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL: OPORTUNIDADE TERAPÊUTICA PARA AS ESTATINAS

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION: THERAPEUTIC OPPORTUNITY FOR STATINS

Ana Paula Prestes¹, Willian Moreira Machado¹, Junior Garcia de Oliveira^{1*}, Tatiane Perina Costa¹, Daniel Fernandes¹

¹Universidade Estadual de Ponta Grossa, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Ponta Grossa, Paraná, Brasil

^{1*}Autor correspondente: Junior Garcia de Oliveira Universidade Estadual de Ponta Grossa, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Bloco M, Sala 94, Ponta Grossa, PR, Brasil CEP:84030-900, E_mail:juniorgarcia_oliveira@hotmail.com, Telefone: +55 (42) 3220 3120

RESUMO

A disfunção endotelial consiste no prejuízo da habilidade do endotélio em manter a homeostase vascular. Esta alteração fisiopatológica é atualmente considerada um fator de risco independente para a ocorrência de eventos cardiovasculares, estando esta alteração do fenótipo endotelial associada a marcadores inflamatórios, à redução da biodisponibilidade de óxido nítrico e a fatores vasoconstritores. Evidências sólidas demonstram que as estatinas, fármacos inibidores da enzima hidroximetilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA), apresentam diversos efeitos terapêuticos colesterol-independentes, decorrentes de propriedades antioxidantes, imunomodulatórias, neuroprotetoras e de senescência celular. Assim sendo, este estudo de revisão buscou esclarecer a fisiopatologia do desenvolvimento da disfunção endotelial e o uso terapêutico de estatinas no combate dessa disfunção. Para isso foram pesquisados os termos “endothelial dysfunction” e “endothelial dysfunction and statins” na base de dados PubMed/Medline. Os resultados sugerem que muitos dos efeitos pleiotrópicos das estatinas sejam mediados pela inibição da síntese de isoprenoides, alterando assim a função de proteínas GTPases tais como Rho, Ras e Rac. Ainda, resultados experimentais *in vitro* e *in vivo* indicam que a terapia com estatinas auxilia na recuperação da função endotelial em diferentes condições patológicas. Esta revisão descreve os mecanismos moleculares e celulares envolvidos na disfunção endotelial, destacando o papel da terapia com inibidores da HMG-CoA redutase em seu tratamento farmacológico.

Palavras-chave: Inibidores da hidroximetilglutaril-CoA redutase, disfunção endotelial, óxido nítrico, inflamação.

ABSTRACT

Endothelial dysfunction consists of impairing the ability of the endothelium to maintain vascular homeostasis. The pathophysiological change is currently considered an independent factor risk for the occurrence of cardiovascular events, being this alteration of the endothelial phenotype associated with inflammatory markers, reduction of the bioavailability of nitric oxide and increase of vasoconstricting factors. Solid evidence demonstrates that statins, inhibitors drugs of enzyme hydroxymethylglutaryl-CoA reductase (HMG-CoA), have several cholesterol-independent therapeutic effects, due to antioxidant, immunomodulatory, neuroprotective and cellular senescence properties. Therefore, the main objectives of this review were to clarify the pathophysiology of the development of endothelial dysfunction and the therapeutic use of statins in the combat of this dysfunction. For this, the terms “endothelial dysfunction” and “endothelial dysfunction and statins” were searched in the PubMed / Medline database. The results suggest that many of these pleiotropic effects are mediated by the inhibition of isoprenoid

synthesis, thereby altering the function of GTPases proteins such as Rho, Ras and Rac. Furthermore, in vitro and in vivo experimental results indicate that therapy with statin assists in the recovery of endothelial function in different pathological conditions. This review describes the molecular and cellular mechanisms involved in endothelial dysfunction, highlighting the role of therapy with HMG-CoA reductase inhibitors in its pharmacological treatment.

Keywords: Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors, endothelial dysfunction, nitric oxide, inflammation.

INTRODUÇÃO

A partir da descoberta do fator relaxante derivado do endotélio, mais tarde caracterizado como sendo o óxido nítrico (NO), o endotélio, anteriormente compreendido como uma simples barreira semipermeável entre o sangue e o interstício, passou a ser conceituado como um órgão dinâmico que atua ativamente na manutenção da homeostasia vascular (LERMAN; ZEIHNER, 2005).

As células endoteliais interagem com o ambiente e com fatores endógenos a partir de mediadores parácrinos e autócrinos (VERMA; ANDERSON, 2002). Estes afetam o tônus vascular, a adesão celular, a agregação plaquetária, a trombose e a inflamação. O balanceamento entre os fatores derivados do endotélio determina a regulação das funções vasculares, e um desequilíbrio, decorrente de estímulos hemodinâmicos e/ou inflamatórios, pode desarticular a homeostasia vascular, tornando o endotélio disfuncional (RERIANI; LERMAN; LERMAN, 2010).

Em termos gerais, disfunção endotelial refere-se ao prejuízo do endotélio em manter a homeostasia vascular (BRUNNER et al., 2005). Este conceito, apesar de comumente associado à redução da biodisponibilidade de NO, também reflete o aumento na produção de fatores vasoconstritores, especialmente endotelina-1, distúrbios na regulação da inflamação, trombose e crescimento celular da parede vascular (CELERMAJER, 1999). Em humanos, a manifestação do fenótipo endotelial disfuncional ocorre anteriormente ao desenvolvimento do processo aterosclerótico e está diretamente associado aos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, tais como hipercolesterolemia, hipertensão arterial, diabetes mellitus e também aos fatores de risco emergentes como a hiperhomocisteinemia, obesidade e inflamação sistêmica (ESPER et al., 2010; STAPLETON et al., 2010).

Nessa perspectiva, as estatinas constituem a classe de fármacos hipolipemiantes de maior prescrição na atualidade, sendo associadas com uma expressiva diminuição da morbidade e mortalidade de doenças cardiovasculares (BANACH et al., 2009; ILLINGWORTH; TOBERT, 2001). De fato estudos recentes sugerem que as estatinas apresentam diversos efeitos terapêuticos colesterol-independentes como o aumento da biodisponibilidade de NO, propriedades antioxidantes, imunomodulação, neuroproteção e senescência celular (CORSINI et al., 1999; KUREISHI et al., 2000; JOHN et al., 2001).

Assim, os principais objetivos desse artigo de revisão são:

1. Esclarecer a fisiopatologia do desenvolvimento de disfunção endotelial;
2. Esclarecer a farmacologia e o uso terapêutico das estatinas no combate à disfunção endotelial.

MATERIAL E MÉTODOS

Estratégia de inclusão na pesquisa

Os termos “endothelial dysfunction” e “endothelial dysfunction and statins” foram pesquisados na base de dados PubMed/Medline.

Creritrios para inclusão de estudos no artigo de revisão

Os artigos obtidos através de pesquisa foram analisados através dos títulos e resumos e assim se selecionou os artigos com potencial para inclusão no presente trabalho de revisão. Publicações em inglês, espanhol e português foram incluídas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismos fisiopatológicos associados à disfunção endotelial

Inflamação e disfunção endotelial

As células endoteliais apresentam a capacidade de interação com o ambiente e fatores endógenos através de mediadores parácrinos e autócrinos. Estes

mediadores afetam o tônus vascular, a adesão celular, a agregação plaquetária, a trombose e inflamação. Um desequilíbrio, portanto nesses fatores derivados do endotélio podem conduzir a um ambiente com quebra da homeostasia, favorecendo um ambiente pró-trombótico e tornando assim o endotélio disfuncional (VERMA; ANDERSON, 2002; RERIANI; LERMAN; LERMAN, 2010) (Tabela 1).

TABELA 1- Substâncias autócrinas e parácrinas relacionadas com a manutenção da homeostase vascular

Controle do tônus vascular	Fatores anti e pró-coagulantes	Controle do processo inflamatório vascular
Óxido nítrico (NO) Prostaglandinas (PGI ₂) e Tromboxano A ₂ (TxA ₂) Fator hiperpolarizante derivado do endotélio Endotelina-1 Angiotensina-II Peptídeo C natriurético	Óxido nítrico (NO) Heparina Prostaglandinas Fator tecidual Fator de von Willenbrand Fator inibidor da ativação de plasminogênio-1 (PAI-1)	Óxido nítrico (NO) Prostaglandinas (PGI ₂) e Tromboxano A ₂ (TxA ₂) Fator quimiotático de monócito-1 (MCP-1) Moléculas de adesão (VCAM-1, ICAM-1, selectinas) Interleucinas (IL-1, IL-6, IL-18) Fator de necrose tumoral (TNF)

Diversos estudos, fundamentados em evidências clínicas, exploram a hipótese da relação fisiopatológica entre processos inflamatórios e disfunção endotelial (SINISALO et al., 2000). Resultados experimentais e epidemiológicos sugerem que a disfunção endotelial oriunda de inflamação ou infecção aguda pode promover um aumento transiente nos riscos de infarto agudo do miocárdio e angina instável devido ao comportamento anormal do endotélio (MIRALLES et al., 2009).

Existe considerável interesse na investigação de novos fatores de risco associados a doenças cardiovasculares, incluindo as infecções, que contribuam para o desenvolvimento de disfunção endotelial e possibilitem o processo aterosclerótico (VALLANCE; COLLIER; BHAGAT, 1997). Infecções crônicas podem desregular a função endotelial a partir da resposta inflamatória sistêmica ou invasão direta das células endoteliais. Infecções por *Chlamydia pneumonia*, citomegalovírus, vírus da hepatite A, *Helicobacter pylori* e vírus da imunodeficiência humana (HIV), fornecem atualmente evidências clínicas da relação entre infecção, inflamação e disfunção endotelial (EPSTEIN; ZHU; BURNETT, 2000).

Múltiplas substâncias inflamatórias e/ou pró-trombóticas, originárias de processos inflamatórios crônicos ou agudos, provocam alterações na vasodilatação endotélio-dependente (HINGORANI et al., 2000). Ainda, fatores como lipoproteína de baixa

densidade (LDL) oxidada, lipopolissacarídeo bacteriano (LPS), interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), proteína C reativa (PCR), moléculas de adesão celular (ICAM-1, VCAM-1), fator tecidual, inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) e ciclooxigenase (COX-2), possuem a capacidade de ativar as células endoteliais podendo assim, produzir o fenótipo endotelial disfuncional (VERMA; BUCHANAN; ANDERSON, 2003).

Os mecanismos moleculares e celulares que correlacionam inflamação e disfunção endotelial ainda não se encontram totalmente esclarecidos (YUDKIN; STEHOUSER; COPPACK, 1999). O decréscimo na biodisponibilidade endotelial de NO é uma importante consequência da disfunção endotelial (SINISALO et al., 2000). Em culturas de células endoteliais, fatores pró-inflamatórios como TNF- α e PCR diminuem a produção endotelial deste mediador vasoativo (VALLANCE; COLLIER; BHAGAT, 1997). Além do efeito das citocinas sob a óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), as mesmas possuem a capacidade de reduzir a biodisponibilidade de NO a partir do aumento da produção endotelial de espécies reativas de oxigênio (EROS) (VERMA et al., 2002).

Atualmente, PCR constitui um dos principais marcadores inflamatórios associados à disfunção endotelial. Trata-se de uma proteína plasmática de fase aguda sintetizada pelo fígado em resposta a estímulos

inflamatórios mediados principalmente por interleucina 6 (IL-6) (RIDKER et al., 2000). Este mediador inflamatório é um fator de risco independente de infarto agudo do miocárdio, morte vascular e aterosclerose, apresentando valor prognóstico superior à avaliação dos níveis de LDL-colesterol (DANESH; PEPYS, 2009).

Estudos recentes investigam se o papel da PCR no processo inflamatório ocorre somente como um marcador ou apresenta um papel específico na patogênese da disfunção endotelial e sucessiva lesão aterosclerótica (PASCERI; WILLERSON; YEH, 2000). Em níveis associados a risco cardiovascular, a PCR apresenta efeito direto no estímulo do processo aterosclerótico, incluindo o aumento da expressão de moléculas de adesão celular pelo endotélio, produção de quimiocinas, e macrófagos relacionados à captura de LDL, além de estimular o sistema complemento que se relaciona intimamente ao estágio inicial de formação da placa aterosclerótica (VOLONAKIS, 1982; LAGRAND et al., 1997; TORZERWSKI et al., 1998;

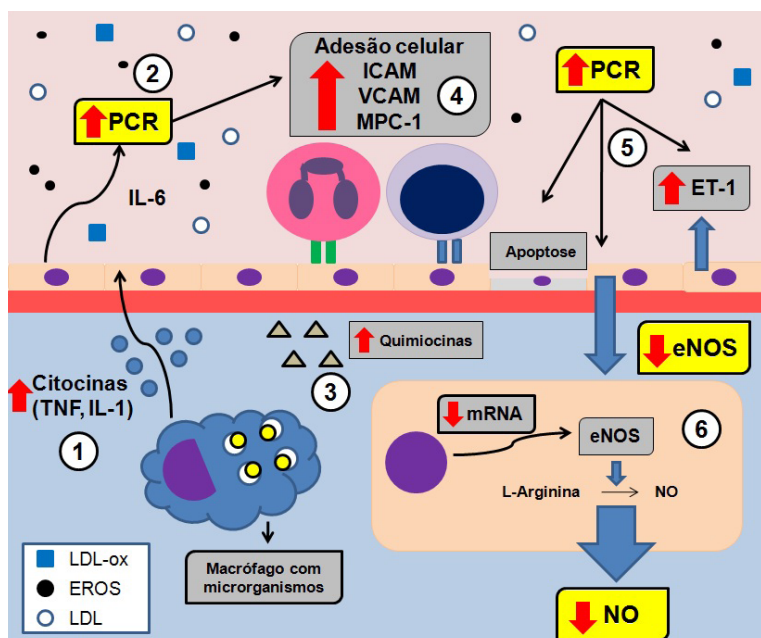
PASCERI; WILLERSON; YEH, 2000; VENUGOPAL, et al., 2002).

Este mediador inflamatório modula diretamente a produção de fatores vasoativos derivados do endotélio, promovendo a redução da tradução de mRNA da eNOS como também alterando a sua estabilidade (VENUGOPAL et al., 2002).

O aumento na produção do fator vasoconstritor endotelina-1, da expressão de receptor-1 de lectina tipo lipoproteína de baixa densidade oxidada (LOX-1) e dos efeitos pró-inflamatórios mediados por angiotensina-II também é decorrente da ação molecular de PCR (VERMA et al., 2002; WANG et al., 2003). Esta facilita a apoptose de células endoteliais e atenua o processo angiogênico. Alterações na sobrevivência das células endoteliais progenitoras e na diferenciação celular também estão associadas a PCR (VERMA et al., 2002). Pacientes com níveis elevados de PCR apresentam desregulação na reatividade vascular dependente do endotélio (DANESH; PEPYS, 2009) (Figura 1).

FIGURA 1 - Disfunção endotelial e inflamação

- (1) Aumento de citocinas pró-inflamatórias.
- (2) Aumento dos níveis plasmáticos de PCR.
- (3) Aumento de quimiocinas induzidas por PCR.
- (4) Aumento da expressão de moléculas de adesão celular induzida por PCR.
- (5) Apoptose celular e aumento de endotelina-1 induzida por PCR.
- (6) Redução do mRNA da eNOS e sucessiva redução na biodisponibilidade de NO.



Óxido nítrico (NO) e disfunção endotelial

O óxido nítrico apresenta importantes propriedades antiateroscleróticas (PALMER; FERRIGE; MONCADA, 1987). Além de potente vasodilatador, atua como inibidor da agregação plaquetária,

proliferação de células musculares lisas e de moléculas de adesão celular (GANZ; VITA, 2003). A formação de NO pelo endotélio depende da ação da enzima óxido nítrico sintase (NOS) que converte o aminoácido L-arginina, na presença de oxigênio, em

NO e L-citrulina. A produção de NO é mediada por três isoformas enzimáticas de NOS, a NOS-1, também chamada de neuronal (nNOS), a NOS-2, também conhecida como óxido nítrico sintase induzida (iNOS) e finalmente a NOS-3, também chamada de óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) pela presença marcante nestas células (RAFIKOV et al., 2011).

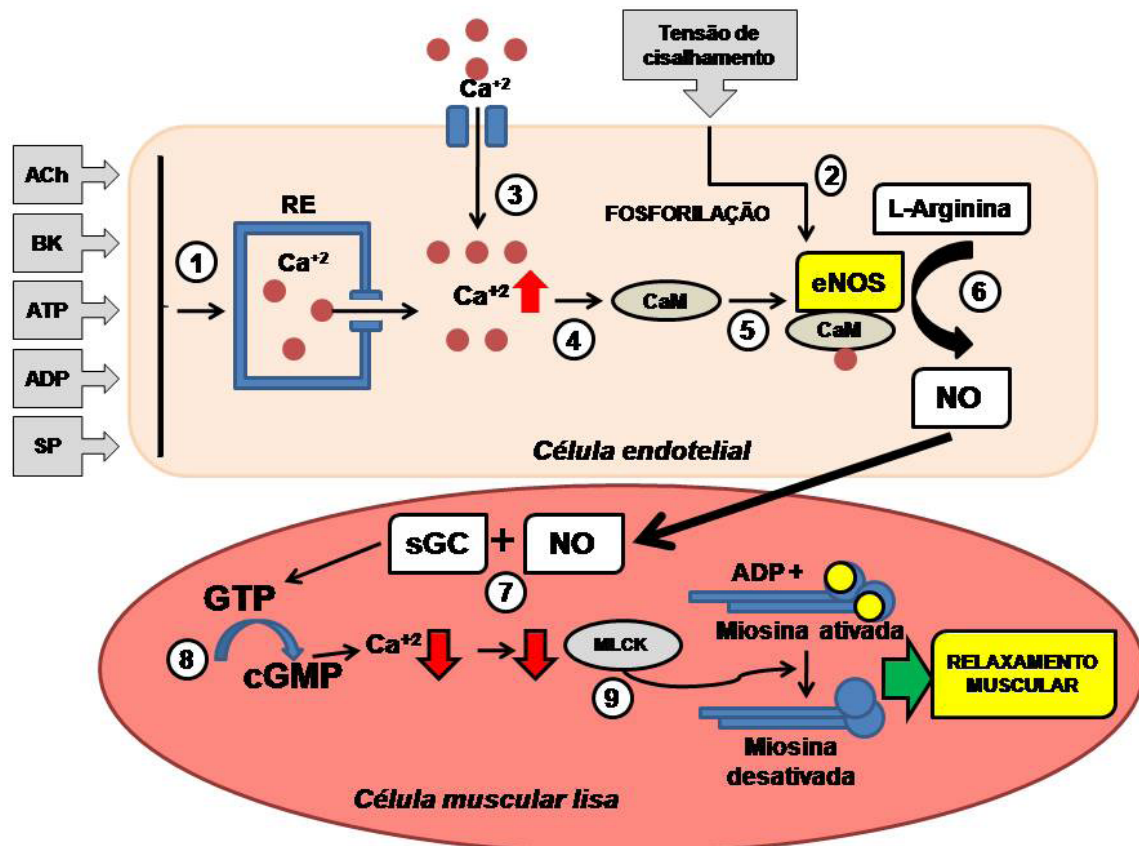
A eNOS é encontrada principalmente em uma invaginação da membrana celular conhecida como caveóla, onde encontra-se associada à proteína caveolina-1, que é o principal inibidor da sua atividade. Devido a pequena atividade basal, a eNOS pode ser ativada por estímulos secundários tais como acetilcolina, serotonina e bradicinina que promovem o aumento do nível intracelular de cálcio acarretando o acoplamento do sistema cálcio/calmodulina e ativação da enzima (GOVERS; RABELINK, 2001). Outras formas de ativação decorrem de mecanismos cálcio-independentes baseados em interações proteína-proteína, incluindo

a associação da eNOS com a proteína heat shock 90 (hsp90). Alternativamente, a eNOS pode ser ativada por tensão de cisalhamento via ativação do sistema fosfoinositideo-3-quinase (PI3K/Akt). Este sistema promove a fosforilação da eNOS na posição serina-1177, o que aumenta diretamente a atividade enzimática e a resposta para outros estímulos (FLEMING; BUSSE, 2002).

Uma vez produzido, o NO atua na musculatura lisa vascular a partir de difusão simples, onde interage com a enzima guanililciclase solúvel (sGC) convertendo GTP em cGMP. Este promove o relaxamento muscular a partir da redução da saída de cálcio (Ca^{+2}) do retículo sarcoplasmático e facilitação do retorno de Ca^{+2} para o retículo sarcoplasmático. O cGMP também ativa proteínas quinases serina/treonina específicas (PKG) que podem fosforilar e inativar a proteína miosina quinase de cadeia leve (MLCK) impedindo a contração da musculatura lisa vascular (BEAVO; BRUNTON, 2002) (Figura 2).

FIGURA 2 - Produção endotelial de óxido nítrico e sua ação na musculatura lisa vascular

(1) Ativação cálcio-dependente da eNOS a partir de acetilcolina (ACh), bradicinina (BK), adenosina trifosfato (ATP), adenosina difosfato (ADP), substância P (SP). (2) Ativação da eNOS a partir de fosforilação mediada por proteínas quinases. (3) Aumento da concentração intracelular de Ca^{+2} . (4) Ligação entre a proteína calmodulina (CaM) e os íons Ca^{+2} . (5) Ativação da eNOS. (6) Produção de NO a partir de L-arginina. (7) Difusão de NO e interação com a enzima guanilil ciclase solúvel (sGC). (8) Conversão de GTP em cGMP. (9) Redução da concentração de Ca^{+2} e sucessiva redução da ativação enzimática da miosina quinase de cadeia leve (MLCK).



Alterações na produção e biodisponibilidade de NO estão associadas a diversas patologias tais como hipertensão, hipercolesterolemia, envelhecimento, diabetes e insuficiência cardíaca. O mecanismo responsável por estas alterações na fisiologia normal do endotélio são variados e multifatoriais (LANDMESSER; HORNIG; DREXLER, 2004). Existem diversas anormalidades potenciais que podem promover redução da vasodilatação endotélio-dependente incluindo mudanças na atividade e/ou expressão da enzima eNOS, redução da sensibilidade das células musculares lisas vasculares ao NO e/ou aumento da degradação de NO via reações com EROS (CAI; HARRISON, 2001).

Evidências acumuladas indicam que o aumento da produção vascular de EROS desempenha papel importante na patogênese da disfunção endotelial, estando o aumento da produção vascular associado à maioria dos fatores de risco ateroscleróticos e relacionado ao desenvolvimento de processos inflamatórios (CAI; HARRISON, 2001; SPIEKERMANN; LANDMESSER; DIKALOV, 2003; LANDMESSER; HORNIG; DREXLER, 2004). As principais fontes de espécies reativas consistem nas enzimas nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH) e xantina oxidase (HAMILTON et al., 2001). A NADPH oxidase é estimulada a partir de fatores pró-ateroscleróticos, como citocinas pró-inflamatórias, angiotensina II, hipercolesterolemia e estiramento mecânico do vaso sanguíneo (GRIENDLING; SORESCU; USHIO-FUKAI, 2001).

A enzima xantina oxidase é outra fonte de superóxido que contribui para a disfunção endotelial. Em pacientes com patologias coronárias, observa-se uma relação inversa entre atividade enzimática da xantina oxidase e vasodilatação endotélio-dependente (GUZIK et al., 2000). As EROS, especialmente o ânion superóxido oriundas do desequilíbrio da produção vascular, reagem rapidamente com NO formando o ânion peroxinitrito (ONOO⁻) resultando assim, na redução da biodisponibilidade de NO como também nos efeitos deletérios e apoptóticos deste ânion (CARDILLO et al., 1997).

Além das reações diretas entre as EROS e NO culminando na formação de ONNO⁻, a biodisponibilidade de NO pode ser afetada a partir de alterações na estrutura molecular da eNOS. Esta funciona como um dímero, constituída de dois monômeros idênticos que podem ser divididos estruturalmente e funcionalmente

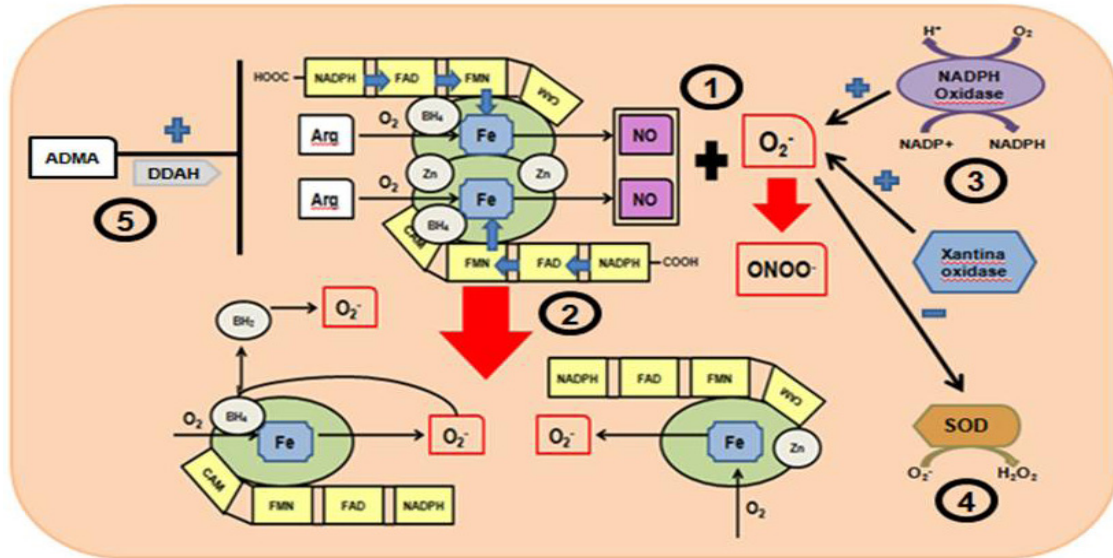
em domínio C-terminal redutase e domínio N-terminal oxidase. A tetrahidrobiopterina (BH₄), importante cofator enzimático, é essencial para o aumento da afinidade da eNOS pelo substrato L-arginina (WIDDER et al., 2007). Em condições de estresse oxidativo ou baixas concentrações do cofator, este é oxidado por EROS o que determina o desacoplamento da eNOS e consequentemente, redução na produção de NO e aumento da produção, pela própria enzima óxido nítrico sintase endotelial, de ânion superóxido (LAURSEN; SOMERS; KURZ, 2001).

Isoladamente, o ânion peroxinitrito, promove o desacoplamento da eNOS a partir do rompimento do complexo zinco-tiolato, responsável pela interligação entre os dímeros da eNOS (ZOU; SHI; COHEN, 2002). Este fenômeno também é observado quando células endoteliais são expostas a elevadas concentrações de glicose. Outro mecanismo de desacoplamento enzimático da eNOS consiste na redução do substrato enzimático L-arginina e no aumento da produção do inibidor assimétrico da dimetilarginina (ADMA) (COOKE, 2000). Estudos recentes indicam que a inibição mediada por estresse oxidativo da enzima dimetilarginina dimetilamino-hidrolase (DDAH), promove o aumento da produção do inibidor ADMA, responsável pela inibição endógena da eNOS (SYDOW et al., 2003).

Os níveis vasculares do ânion superóxido e a biodisponibilidade de NO não são determinados somente pela taxa de produção do ânion superóxido, mas também pela taxa de degradação do mesmo. Estudos indicam que a expressão endotelial da enzima superóxido dismutase (SOD), principal sistema enzimático responsável pela degradação do ânion superóxido, correlaciona-se diretamente aos níveis endoteliais de NO (FUKAI; SIEGFRIED; USHIO-FUKAI, 2000). Estudos *in vitro* e *in vivo*, indicam que a redução na biodisponibilidade de NO acarreta na redução da atividade e expressão enzimática da SOD, indicando um possível papel deste sistema no desenvolvimento da disfunção endotelial (LANDMESSER; DREXLER, 2000) (Figura 3).

FIGURA 3 - Célula endotelial e os mecanismos moleculares relacionados à disfunção endotelial

(1) Produção de Peroxinitrito a partir de NO e ânion superóxido. (2) Desacoplamento enzimático da eNOS decorrente da oxidação do cofator BH4 e desacoplamento do complexo zinco-tiolato. (3) Aumento da produção de ânion superóxido a partir da ação enzimática da NADPH oxidase e xantina oxidase. (4) Redução da ação enzimática do sistema SOD. (5) Bloqueio da enzima eNOS a partir da ativação do inibidor endógeno ADMA.



Estatinas e disfunção endotelial

Farmacologia das Estatinas

O mecanismo de ação das estatinas se fundamenta na inibição competitiva da conversão da hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) em mevalonato, passo limitante da biossíntese do colesterol, diferindo entre os fármacos dessa classe basicamente a sua lipofilicidade, tempo de meia-vida e potência (ILLINGWORTH; TOBERT, 2001; HALCOX, 2004; BANACH et al., 2009) (Tabela 2).

TABELA 2 - Propriedades farmacológicas dos inibidores de hidroximetilglutaril-CoA redutases

Fármaco	Solubilidade	Dose usual (mg)	Metabolismo	Tempo de meia-vida (h)	Excreção renal (%)
Lovastatina	Lipofílica	20 – 80	CYP3A4	2 – 3	10
Sinvastatina	Lipofílica	10 – 80	CYP3A4	1 – 3	13
Pravastatina	Hidrofílica	10 – 40	Sulfatação	2 – 3	20
Fluvastatina	Lipofílica	20 – 80	CYP2C9	0,5 – 3	6
Atorvastatina	Lipofílica	10 – 80	CYP3A4	13 – 16	2
Rosuvastatina	Hidrofílica	10 – 40	CYP2C9	19	10

O efeito resultante dessa inibição competitiva pelas estatinas é o aumento da remoção de LDL circulante, redução da produção de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e de modo mais discreto a diminuição da concentração plasmática de triglicérides (NISSEN et al., 2004). Conseqüentemente, as estatinas também promovem a redução de intermediários isoprenoides como o geranyl pirofosfato (GGPP) e farnesil pirofosfato (FPP), afetando desta forma o processo de isoprenilação de proteínas, indicando que os

efeitos das estatinas vão além da redução do colesterol (STOCKINS, 2009). Neste sentido, um estudo clínico recente chamou a atenção, uma vez que a rosuvastatina reduziu significativamente a incidência de problemas cardiovasculares em pessoas aparentemente saudáveis, sem hiperlipidemia. De maneira interessante, todos os indivíduos que foram beneficiados pelo tratamento com estatina apresentavam altos níveis de PCR (RIDKER et al., 2008).

De fato estudos recentes sugerem que as estatinas apresentam diversos efeitos terapêuticos colesterol-independentes como o aumento da biodisponibilidade de NO, propriedades antioxidantes, imunomodulação, neuroproteção e senescência celular, dos quais muitos se devem a inibição da síntese de isoprenoides. Estes atuam como sinalizadores intracelulares, particularmente para GTPases de ligação às proteínas Rho, Ras e Rac, cuja função é dependente de isoprenilação (CORSINI et al., 1999; KUREISHI et al., 2000; JOHN et al., 2001).

Um trabalho recentemente conduzido em ratos também demonstrou que a sinvastatina foi capaz de melhorar o perfil lipídico, linfocitário e marcadores inflamatórios como IL-6 e proteína C reativa (PCR),

que tradicionalmente se correlacionam com quadros de doenças cardiovasculares (MACHADO et al., 2014).

Ação das Estatinas na Disfunção Endotelial

Devido à descoberta dos efeitos pleiotrópicos promovidos pelas estatinas, diversos estudos clínicos investigam a utilização desta classe de fármacos em condições patológicas relacionadas ou não aos níveis plasmáticos de LDL-colesterol, tais como diabetes *mellitus*, hipertensão, aterosclerose, doença de Alzheimer, HIV, doença periodontal, infecções crônicas e agudas, que apresentam como mecanismo fisiopatológico comum alterações na função endotelial (KON KOH, 2000; DAVIGNON; LEITER, 2005; VLACHOPOULOS et al., 2007; GRAMMAS, 2011) (Tabela 3).

TABELA 3 - Avaliação clínica da função endotelial a partir de tratamento farmacológico com inibidores de hidroximetilglutaril-CoA redutases

Estatina em estudo (*)	Dose (mg/dia)	Terapia adicional	Duração do tratamento (Semanas)	Doença associada	No. de pacientes estatina/controle	Parâmetros de avaliação (†)	Resultados do tratamento (‡)	Primeiro autor
P	40	Probucof	48	Hipertensão	26/26	Pressão sistólica e diastólica, LDL, glicose	++	Ikeda et.al.
P	20-40	N	8	Hipertensão e hipercolesterolemia	30/30	Pressão sistólica e diastólica, LDL, endotelina-1, LDL, HDL, T, CT	++	Glorioso et.al.
F	60/20	Ezetimibe	10	Diabetes <i>mellitus</i>	12/12	FMD, LDL, HDL, PCR, CT, HbA1c	+	Kawagoe et.al.
A	10	NE	6	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	30/11	oxLDL, FMD, GTN, PCR, HbA1c	+	Akalin et.al.
S	40	Ezetimibe	4	Dislipidemia	20/20/20	Atividade ROCK, PCR e FMD	+	Liu et.al.
R e A	10/40	NE	4	Aterosclerose	30/30	Atividade ROCK e FMD	+	Rawlings et.al.
S	40	NE	24	Doença arterial coronariana	34/26	IIA	-	Vita et.al.
A	20	NE	8	Lupus eritematoso	64/24	FMD e GTN	+	Ferreira et.al.
P	40	Inibidores protease	8	HIV	29/29	FMD e GTN	+	Hurlimann et.al.
S	40	NE	2	Vacinação <i>Salmonella typhi</i>	25/25	aPWV, FMD e PCR	+	Wallace et.al.

(*) A - Atorvastatina; F - Fluvastatina; P - Pravastatina; S - Sinvastatina; R - Rosuvastatina. (†) FMD - Dilatação da artéria braquial mediada por fluxo; GTN - Dilatação mediada por nitroglicerina; IIA - Infusão intracoronária de acetilcolina; aPWV - Velocidade de onda de pulso aórtica; T - Triglicerídeos; CT - Colesterol total; HbA1c - Hemoglobina glicada. N - Não uso de outro medicamento; NE - Não especificado pelo estudo. (‡) (++) - Melhora da pressão arterial; (+) - Melhora da vasodilatação endotélio-dependente; (-) - Não observação de melhora na vasodilatação endotélio-dependente.

Os efeitos das estatinas no processo de reversão da disfunção endotelial, parece decorrer em parte da sua capacidade em aumentar a produção de NO, a partir do estímulo da atividade, aumento da expressão e/ou bloqueio da inativação da eNOS (DAVIGNON; LEITER, 2005). Além disso, a inibição das proteínas Rho, principalmente a Rho A é um importante fator para a estabilização do mRNA da eNOS acarretando em um aumento do conteúdo proteico da mesma, com consequente aumento da vasodilatação (RIKITAKE et al., 2005). A sinvastatina como exemplo foi capaz de aumentar a resposta vasodilatadora endotélio-dependente para acetilcolina em ratos em um trabalho recentemente conduzido (MACHADO et al., 2014).

As proteínas Rho A afetam a ação vasomotora endotelial, por ativar proteínas Rho quinases (ROCK) que aumentam a expressão da eNOS (KUREISHI et al., 2000). As proteínas ROCK por sua vez, também afetam a ativação da eNOS mediada por fosforilação a partir de serina/treonina quinases (Akt), resultando em um efeito negativo na atividade da eNOS (KUREISHI et al., 2000). Estes achados indicam que a inibição das proteínas Rho pelas estatinas medeia o aumento da expressão de eNOS e consequentemente o aumento da produção endotelial de NO (GELOSA et al., 2007).

Ainda, as estatinas podem promover a ativação das proteínas quinases Akt. A estimulação, dos receptores de tirosina quinase e proteína G leva a ativação do fosfatidilinositol-3-(PI3)-quinase, resultando na formação de compostos 2-fosfolipídeos, que provocam a fosforilação e ativação da Akt (COFFER; JIN; WOODGETT, 1998). Assim, a ativação da Akt, mediada por estatinas inibe a apoptose e aumenta a produção de NO, como demonstrou estudo com culturas celulares (WASSMANN et al., 2001).

Adicionalmente, os inibidores da HMG-CoA redutase também tem se mostrado capazes de restaurar a atividade da eNOS na presença de hipóxia e da oxidação de LDL, condições estas que podem conduzir a disfunção endotelial, assim como bloquear a atividade da endotelina-1 e angiotensina-II, potentes vasoconstritores e a proteína caveolina-1, sendo que essa última se liga a eNOS, regulando negativamente sua atividade (LAUFS; LA FATA; LIAO, 1997; HERNANDEZ-PERERA et al., 1998; LAUFS et al., 1998).

Estatinas, fatores inflamatórios e ateroscleróticos relacionados à disfunção endotelial

Aliado aos efeitos sobre a atividade enzimática da eNOS, as estatinas podem inibir diversas citocinas pró-inflamatórias, assim como moléculas de adesão e a PCR, contribuindo também com suas propriedades anti-inflamatórias para reversão da disfunção endotelial a partir de sua ação sobre a ciclooxigenase-2 (COX-2) (GONZALVEZ et al., 2004; ATAR et al., 2006).

Estudos pré-clínicos indicam que a atorvastatina é capaz de reduzir o dano gerado por isquemia miocárdica através de aumento da produção de NO que por sua vez nitrosila a enzima COX-2, modulando sua atividade e aumentando a produção de PGI₂, uma prostaglandina que sabidamente reduz o tamanho do infarto (YE et al., 2006). Adicionalmente, um estudo recente demonstrou que a atorvastatina é capaz de promover um aumento na produção de 15-Epi-Lipoxina-A4, um mediador lipídico anti-inflamatório em células miocárdicas, através do aumento da expressão de enzimas envolvidas na síntese deste mediador (BIRNBAUM et al., 2006).

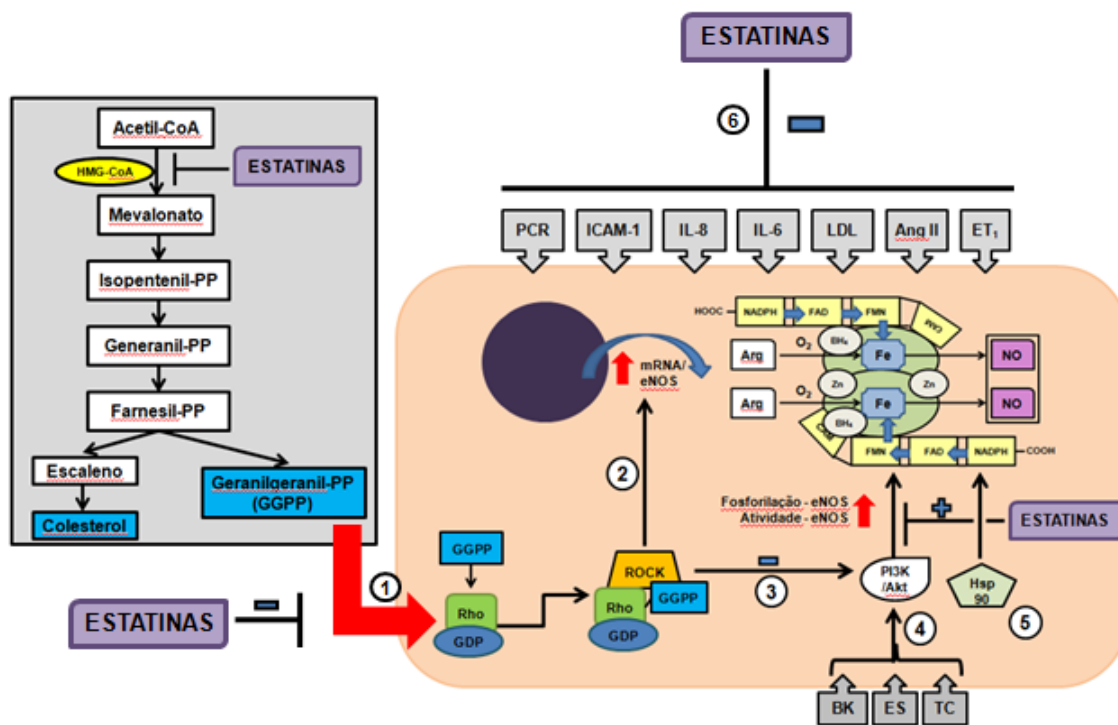
Estudos recentes indicam que as estatinas, incluindo a sinvastatina, podem retardar a progressão de aterosclerose pela inibição da síntese de metaloproteases e inibição da ativação de fatores inflamatórios, tais como IL-1 β e TNF- α (YASUNARI et al., 2001). Dados experimentais demonstram que as estatinas são capazes de suprimir o estresse oxidativo, mediado principalmente pela proteína quinase C, fosfolipase D e NADPH oxidase. Ainda, na medida em que as estatinas inibem a isoprenilação da Rac 1, elas podem diminuir a produção de EROS (MAACK; KARTES; KILTER, 2003).

Além disso, o tratamento com estatinas tem demonstrado inibir a agregação plaquetária e formação de trombos em tecidos vasculares expostos a estresse oxidativo. Mecanismos postulados para estes efeitos antitrombóticos incluem aumento de NO e formação de cGMP, que podem contribuir ainda mais para as propriedades vasoprotetoras das estatinas (SAMSON et al., 2006). Evidências crescentes obtidas a partir de estudos *in vitro* indicam que as estatinas afetam positivamente o sistema fibrinolítico, a partir da diminuição das concentrações plasmáticas de PAI-1 e aumento de t-PA em culturas celulares endoteliais e de músculo liso (CHEN et al., 2004). Assim, as estatinas podem

interferir na progressão do processo aterosclerótico, trombótico, inflamatório independentemente da habilidade em reduzir o nível plasmático de colesterol (Figura 4).

FIGURA 4 - Mecanismos moleculares dos inibidores de hidroximetilglutaril-CoA redutases

- (1) Inibição da síntese de GGPP e consequente redução da ativação do sistema Rho/GDP.
- (2) Aumento da expressão do mRNA/eNOS decorrente da inibição do sistema ROCK.
- (3) Aumento da fosforilação e ativação da eNOS decorrente da ativação do sistema PI3K/Akt.
- (4) Fosforilação do sistema PI3K/Akt.
- (5) Ativação da Hsp 90 acarretando no aumento da fosforilação e ativação da eNOS.
- (6) Inibição de estímulos pró-inflamatórios e pró-ateroscleróticos.



CONCLUSÃO

A disfunção endotelial é atualmente considerada um fator de risco independente para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares, favorecendo o processo aterosclerótico, que por sua vez se associa diretamente aos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, tais como hipercolesterolemia, hipertensão arterial e diabetes mellitus.

O desequilíbrio na interação entre as células endoteliais, o ambiente e fatores endógenos favorece a quebra da homeostasia vascular e o surgimento de um ambiente pró-trombótico que leva a disfunção endotelial.

Os mecanismos moleculares e celulares envolvendo inflamação e disfunção endotelial ainda não são completamente esclarecidos, porém a elevação de marcadores inflamatórios como PCR, menor biodisponibilidade e NO e aumento de EROS apresentam um papel central no desenvolvimento da disfunção endotelial.

Estudos consistentes demonstram que as estatinas apresentam importantes ações colesterol-independentes contra a disfunção endotelial, destacando-se os efeitos antioxidantes, imunomodulatórios, neuroprotetores e de senescência celular. Esses resultados demonstram, portanto que o uso das estatinas é um importante aliado no combate à disfunção endotelial na atualidade. Novos estudos ainda se fazem necessário para o completo entendimento a respeito dos mecanismos que envolvem o processo inflamatório e surgimento de disfunção endotelial, a fim de melhores condutas terapêuticas.

AGRADECIMENTOS

As agências de financiamento, Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação Araucária.

REFERÊNCIAS

- ATAR, S.; YE, Y.; LIN, Y.; FREEBERG, S. Y.; NISHI, S. P.; ROSANIO, S. et al. Atorvastatin-induced cardioprotection is mediated by increasing inducible nitric oxide synthase and consequent S-nitrosylation of cyclooxygenase-2. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 290, n. 5, p. H1960-H1968, 2006.
- BANACH, M.; MIKHAILIDIS, D. P.; KJELDSSEN, S. E.; RYSZ, J. Time for new indications for statins. **Medical Science Monitor**, v. 15, n. 12, p. MS1-MS5, 2009.
- BEAVO, J. A.; BRUNTON, L. L. Cyclic nucleotide research: Still expanding after half a century. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 3, n. 9, p. 710-718, 2002.
- BIRNBAUM, Y.; YE, Y.; LIN, Y.; FREEBERG, S. Y.; NISHI, S. P.; MARTINEZ, J. D. et al. Augmentation of myocardial production of 15-epi-lipoxin-A4 by pioglitazone and atorvastatin in the rat. **Circulation**, v. 114, n. 9, p. 929-935, 2006.
- BRUNNER, H.; COCKCROFT, J. R.; DEANFIELD, J.; DONALD, A.; FERRANNINI, E.; HALCOX, J. et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. **Journal of hypertension**, v. 23, n. 2, p. 233-246, 2005.
- CAI, H.; HARRISON, D. G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. **Circulation research**, v. 87, n. 10, p. 840-844, 2000.
- CARDILLO, C.; KILCOYNE, C. M.; CANNON, R. O.; QUYYUMI, A. A.; PANZA, J. A. Xanthine oxidase inhibition with oxypurinol improves endothelial vasodilator function in hypercholesterolemic but not in hypertensive patients. **Hypertension**, v. 30, n. 1, p. 57-63, 1997.
- CELERMAJER, D. S. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? **Journal of the American College of Cardiology**, v. 30, n. 2, p. 325-333, 1997.
- CHEN, M. S.; XU, F. P.; WANG, Y. Z.; ZHANG, G. P.; YI, Q.; ZHANG, H. Q. et al. Statins initiated after hypertrophy inhibit oxidative stress and prevent heart failure in rats with aortic stenosis. **Journal of molecular and cellular cardiology**, v. 37, n. 4, p. 889-896, 2004.
- COFFER, P. J.; JIN, J.; WOODGETT, J. R. Protein kinase B (c-Akt): a multifunctional mediator of phosphatidylinositol-3-kinase activation. **Biochemical Journal**, v. 335, n. 1, p. 1-13, 1998.
- COOKE, J. P. Does ADMA cause endothelial dysfunction? **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 20, n. 9, p. 2032-2037, 2000.
- CORSINI, A.; BELLOSTA, S.; BAETTA, R.; FUMAGALLI, R.; PAOLETTI, R.; BERNINI, F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. **Pharmacology & therapeutics**, v. 84, n. 3, p. 413-428, 1999.
- DANESH, J.; PEPYS, M. B. C-Reactive protein and coronary disease – Is there a casual link? **Circulation**. V. 120, n. 24, p. 2036-2039, 2009.
- DAVIGNON, J.; LEITER, L. A. Ongoing clinical trials of the pleiotropic effects of statins. **Vascular Health Risk Manag**, v. 1, n. 1, p. 29-40, 2005.
- EPSTEIN, S. E.; ZHU, J.; BURNETT, M. S. Infection and atherosclerosis: Potential roles of pathogen burden and molecular mimicry. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 20, n. 6, p. 1417-1420, 2000.
- ESPER, R. J.; NORDABY, R. A.; VILARINO, J. O.; PARAGANO, A.; CACHARRÓN, J. L.; MACHADO, R. A. Endothelial dysfunction: A comprehensive appraisal. **Cardiovascular diabetology**, v. 5, n. 1, p. 4, 2006.
- FLEMING, I.; BUSSE, R. Molecular mechanisms involved in the regulation of endothelial nitric oxide synthase. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 284, n. 1, p. R1-R12, 2003.
- FUKAI, T.; SIEGFRIED, M. R.; USHIO-FUKAI, M. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. **The Journal of clinical investigation**, v. 105, n. 11, p. 1631-1639, 2000.
- GANZ, P.; VITA, J. A. Testing endothelial vasomotor function: Nitric oxide, a multipotent molecule. **Circulation**, v. 108, n. 17, p. 2049-2053, 2003.
- GELOSA, P.; CIMINO, M.; PIGNIERI, A.; TREMOLI, E.; GUERRINI, U.; SIRONI, L. The role of HMG-CoA reductase inhibition in endothelial dysfunction and inflammation. **Vascular health and risk management**, v. 3, n. 5, p. 567, 2007.
- GONZALVEZ, M.; ROS, J. A. R.; PEREZ-PAREDES, M.; LOZANO, M. L.; GIMENEZ, D. M.; MARTINEZ-CORBALAN, F. Efecto de la administracion precoz de pravastatina en los valores de proteína C reactiva y de interleucina 6 en la fase aguda del infarto de miocárdio con elevacion del segmento ST. **Revista Española de Cardiología**, v. 57, n. 10, p. 916-923, 2004.
- GOVERS, R.; RABELINK, T. J. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 280, n. 2, p. F193-F206, 2001.
- GRAMMAS, P. Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: Implications for the pathogenesis

- of Alzheimer's disease. **Journal of neuroinflammation**, v. 8, n. 1, p. 26, 2011.
- GRIENGLING, K. K.; SORESCU, D.; USHIO-FUKAI, M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. **Circ Res**, v. 86, p. 494-501, 2000.
- GUZIK, T. J.; WEST, N. E.; BLACK, E.; MCDONALD, D.; RATNATUNGA, C.; PILLAI, R. et al. Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase: association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. **Circulation research**, v. 86, n. 9, p. e85-e90, 2000.
- HALCOX, J. P. J.; DEANFIELD, J. E. Beyond the laboratory: Clinical implications for statin pleiotropy. **Circulation**, v. 109, n. 21 suppl 1, p. II-42-II-48, 2004.
- HAMILTON, C. A.; BROSNAN, M. J.; GRAHAN, D.; DOMINICZAK, F. Superoxide excess in hypertension and aging: A common cause of endothelial dysfunction. **Hypertension**, v. 37, n. 2, p. 529-534, 2001.
- HERNANDEZ-PERERA, O.; PEREZ-SALA, D.; NAVARRO-ANTOLIN, J.; SANCHEZ-PASCUALA, R.; HERANDEZ, G.; DIAZ, C. et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. **Journal of Clinical Investigation**, v. 101, n. 12, p. 2711, 1998.
- HINGORANI, A. D.; CROSS, J.; KHARBANDA, R. K.; MULLEN, M. J.; BHAGAT, K.; TAYLOR, M. et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. **Circulation**, v. 102, n. 9, p. 994-999, 2000.
- ILLINGWORTH, D. R.; TOBERT, J. A. HMG-CoA reductase inhibitors. **Advances in protein chemistry**, v. 56, p. 77-114, 2001.
- JOHN, S.; DELLES, C.; JACOBI, J.; SCHLAICH, M. P.; SCHNEIDER, M.; SCHMITZ, G. et al. Rapid improvement of nitric oxide bioavailability after lipid-lowering therapy with cerivastatin within two weeks. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 37, n. 5, p. 1351-1358, 2001.
- Kon Koh, K. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability. **Cardiovascular research**, v. 47, n. 4, p. 648-657, 2000.
- KUREISHI, Y.; LUO, Z.; SHIOJIMA, I.; BIALIK, A.; FULTON, D.; LEFER, D.J. et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. **Nature medicine**, v. 6, n. 9, p. 1004-1010, 2000.
- LAGRAND, W. K.; NIESSEN, H. W.; WOLBINK, G. J.; JASPARS, L. H.; VISSER, C. A.; VERHEUGT, F. W. et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 95, n. 1, p. 97-103, 1997.
- LANDMESSER, U. L. F.; HORNIG, B.; DREXLER, H. Endothelial function: A critical determinant in atherosclerosis? **Circulation**, v. 109, n. 21 suppl 1, p. II-27-II-33, 2004.
- LANDMESSER, U.; DREXLER, H. Toward understanding of extracellular superoxide dismutase regulation in atherosclerosis: a novel role of uric acid? **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 22, n. 9, p. 1367-1368, 2000.
- LAUFS, U.; LA FATA, V.; LIAO, J. K. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n. 50, p. 31725-31729, 1997.
- LAUFS, U.; LA FATA, V.; PLUTZKY, J.; LIAO, J. K. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. **Circulation**, v. 97, n. 12, p. 1129-1135, 1998.
- LAURSEN, J. B.; SOMERS, M.; KURZ, S. Endothelial regulation of vasomotion in apoE-deficient mice: Implications for interactions between peroxynitrite and tetrahydrobiopterin. **Circulation**, v. 103, n. 9, p. 1282-1288, 2001.
- LERMAN, A.; ZEIHNER, A. M. Endothelial function: Cardiac events. **Circulation**, v. 111, n. 3, p. 363-368, 2005.
- MAACK, C.; KARTES, T.; KILTER, H. Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. **Circulation**, v. 108, p. 1567-1574, 2003.
- MACHADO, W. M.; PRESTES, A. P.; COSTA, T. P.; MENDES, R. T.; OLCANHESKI, L. R. Jr.; SORDI, R. et al. The effect of simvastatin on systemic inflammation and endothelial dysfunction induced by periodontitis. **Journal of periodontal research**, v. 49, n. 5, p. 634-641, 2014.
- MIRALLES, J. H.; MARTÍNEZ-AGUILAR, E.; FLORES, A.; VARELA, C.; BLEDA, S.; ACIN, F. Nitric oxide: link between endothelial dysfunction and inflammation in patients with peripheral arterial disease of the lower limbs. **Interactive cardiovascular and thoracic surgery**, v. 9, n. 1, p. 107-112, 2009.
- NISSEN, S.; TUZCU, M.; SCHOENHAGEN, P.; BROWN, B. G.; GANZ, P.; VOGEL, R. A. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. **Jama**, v. 291, n. 9, p. 1071-1080, 2004.
- PALMER, R. M.; FERRIGE, A. G.; MONCADA, S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of

- endothelium-derived relaxing factor. **Nature**, v. 327, n. 6122, p. 524-526, 1987.
- PASCERI, V.; WILLERSON, J. T.; YEH, T. H. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. **Circulation**, v. 102, n. 18, p. 2165-2168, 2000.
- RAFIKOV, R.; FONSECA, F. V.; KUMAR, S.; PARDO, D.; DARRAGH, C.; ELMS, D. et al. eNOS activation and NO function: Structural motifs responsible for the posttranslational control of endothelial nitric oxide synthase activity. **Journal of Endocrinology**, v. 210, n. 3, p. 271-284, 2011.
- RERIANI, M. K.; LERMAN, L. O.; LERMAN, A. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors. **Biomarkers**, v. 4, n. 3, p. 351-360, 2010.
- RIDKER, P. M.; HENNEKENS, C. H.; BURING, J. E.; RIFAI, N. C-Reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 12, p. 836-843, 2000.
- RIDKER, P. M.; DANIELSON, E.; FONSECA, F. A.; GENEST, J.; GOTTO, A. M. Jr.; KASTELEIN, J. J. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 21, p. 2195, 2008.
- RIKITAKE, Y.; KIM, H. H.; HUANG, Z.; SETO, M.; YANO, K.; ASANO, T. et al. Inhibition of Rho kinase (ROCK) leads to increased cerebral blood flow and stroke protection. **Stroke**, v. 36, n. 10, p. 2251-2257, 2005.
- SAMSON, K. T. R.; MINOGUCHI, K.; TANAKA, A.; ODA, N.; YOKOE, T.; YAMAMOTO, Y. et al. Inhibitory effects of fluvastatin on cytokine and chemokine production by peripheral blood mononuclear cells in patients with allergic asthma. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 36, n. 4, p. 475-482, 2006.
- SINISALO, J.; PARONEN, J.; MATTILA, K. J.; SYRJALA, M.; ALFTHAN, G.; PALOSUO, T. et al. Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease. **Atherosclerosis**, v. 149, n. 2, p. 403-411, 2000.
- SPIEKERMANN, S.; LANDMESSER, U.; DIKALOV, S. Electron spin resonance characterization of vascular xanthine and NAD(P)H and oxidase-activity in patients with coronary artery disease. Relation to endothelium dependent vasodilation. **Circulation**, v. 107, n. 10, p. 1383-1389, 2003.
- STAPLETON, P. A.; GOODWILL, A. G.; JAMES, M. E.; BROCK, R. W.; FRISBEE, J. C. Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: interventional strategies. **Journal of inflammation**, v. 7, n. 1, p. 54, 2010.
- STOCKINS, B. Efectos pleiotropicos de las estatinas. **Revista chilena de cardiología**, v. 28, n. 2, p. 198-201, 2009.
- SYDOW, K.; SCHWEDHELM, E.; ARAKAWA, N.; BODE-BOGER, S. M.; TSIKAS, D.; HORNIG, B. H. et al. ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocyst(e)inemia: effects of L-arginine and B vitamins. **Cardiovascular research**, v. 57, n. 1, p. 244-252, 2003.
- TORZEWSKI, J.; TORZEWSKI, M.; BOWYER, D. E.; FRÖHLICH, M.; KOENIG, W.; WALTENBERGER, J. et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 18, n. 9, p. 1386-1392, 1998.
- VALLANCE, P.; COLLIER, J.; BHAGAT, K. Infection, inflammation, and infarction: Does acute endothelial dysfunction provide a link? **The Lancet**, v. 349, n. 9062, p. 1391, 1997.
- VENUGOPAL, S. K.; DEVARAJ, S.; YUHANNA, I.; SHAUL, P.; JIALAL, I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. **Circulation**, v. 106, n. 12, p. 1439-1441, 2002.
- VERMA, S.; ANDERSON, T. J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. **Circulation**, v. 105, n. 5, p. 546-549, 2002.
- VERMA, S.; BUCHANAN, M. R.; ANDERSON, T. J. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. **Circulation**, v. 108, n. 17, p. 2054-2059, 2003.
- VERMA, S.; WANG, C. H.; LI, S. H.; DUMONT, A. S.; FEDAK, P. W. M.; BADIWALA, M. V. et al. A self-fulfilling prophecy: C-Reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. **Circulation**, v. 106, n. 8, p. 913-919, 2002.
- VLACHOPOULOS, C.; AZNAOURIDIS, K.; DAGRE, A.; VASILIADOU, C.; MASOURA, C.; STEFANADI, E. et al. Protective effect of atorvastatin on acute systemic inflammation-induced endothelial dysfunction in hypercholesterolaemic subjects. **European Heart J**, v. 28, n. 17, p. 2102-2109, 2007.
- VOLONAKIS, J. E. Complement activation by C-reactive protein complexes. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 389, n. 1, p. 235-250, 1982.
- WANG, C. H.; LI, S. H.; WEISEL, R. D.; FEDAK, P. W.; DUMONT, A. S.; SZMITKO, P. et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. **Circulation**, v. 107, n. 13, p. 1783-1790, 2003.

WASSMANN, S.; LAUFS, U.; BAUMER, A. T.; MULLER, K.; KONKOL, C.; SAUER, H. et al. Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: Involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Rac1 GTPase. **Molecular pharmacology**, v. 59, n. 3, p. 646-654, 2001.

WIDDER, J. D.; CHEN, W.; LI, L.; DIKALOV, S.; THONY, B.; HATAKEYAMA, K. et al. Regulation of tetrahydrobiopterin biosynthesis by shear stress. **Circulation research**, v. 101, n. 8, p. 830-838, 2007.

YASUNARI, K.; MAEDA, K.; MINAMI, M.; YOSHIKAWA, J. HMG-CoA reductase inhibitors prevent migration of human coronary smooth muscle cells through suppression of increase in oxidative stress. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 21, n. 6, p. 937-942, 2001.

YE, Y.; LIN, Y.; ATAR, S.; HUANG, M. H.; PEREZ-POLO, J. R.; URETSKY, B. F. et al. Myocardial protection by pioglitazone, atorvastatin, and their combination: mechanisms and possible interactions. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 291, n. 3, p. H1158-H1169, 2006.

YUDKIN, J. S.; STEHOUWER, C. D. A.; COPPACK, E. S. W. C-Reactive protein in healthy subjects: Association with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction – A potential role for cytokines originating from adipose tissue? **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 19, n. 4, p. 972-978, 1999.

ZOU, M. H.; SHI, C.; COHEN, R. A. Oxidation of the zinc-thiolate complex and uncoupling of endothelial nitric oxide synthase by peroxynitrite. **The Journal of clinical investigation**, v. 109, n. 6, p. 817-826, 2002.