

# TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

Kelly Cristina Krinski<sup>1</sup>  
Maria do Socorro Tenorio Baumgartne<sup>1</sup>  
Hassan Mohamed Elsangedy<sup>2</sup>  
Cosme Franklim Buzzachera<sup>2</sup>  
Heriberto Colombo<sup>2</sup>  
Kleverton Krinski<sup>2</sup>  
Ricardo Weigert Coelho<sup>2</sup>

KRINSKI, K. C.; BAUMGARTNE, M. S. T.; ELSANGEDY, H. M.; BUZZACHERA, C. F.; COLOMBO, H.; KRINSKI, K.; COELHO, R. W. Tratamento da disfunção endotelial. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar, Umarama*, v. 11, n. 1, p. 57-61, jan./abr. 2007.

**RESUMO:** As células endoteliais são os principais constituintes da parede interna dos vasos sanguíneos, e são responsáveis pela homeostase vascular. Essa homeostasia pode ser alterada na presença dos fatores de risco cardiovasculares, favorecendo a instalação de um processo degenerativo denominado como disfunção endotelial, que resulta na formação da placa de aterosclerose. Diante disso as pesquisas que buscam investigar a disfunção endotelial assumem um importante papel no esclarecimento dos seus mecanismos fisiopatológicos. Este estudo revisa os conceitos divulgados na literatura sobre os principais métodos envolvidos em seu tratamento. Os conceitos divulgados na literatura em relação à gênese dessa disfunção ainda não são totalmente compreendidos. Estudos afirmam que o processo pode ser iniciado pela presença de fatores de risco cardiovasculares mais convencionais e alguns agentes infecciosos, que reduzem a produção de óxido nítrico e aumentam a produção de endotelina. Essa alteração torna o endotélio mais suscetível à lesão, induzindo o organismo a produzir uma grande quantidade de mediadores inflamatórios como a IL-6, TNF-alfa, proteína C reativa (PCR) e fibrinogênio, causando a disfunção. Em relação aos meios de tratamento as principais medidas terapêuticas empregadas, envolvem o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina, beta-bloqueadores, estatinas, L-arginina e exercício físico, que se demonstram eficazes na redução do processo inflamatório, representando um importante benefício na melhora sintomática e no prognóstico da doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Endotélio Vascular, Óxido Nítrico, Endotelina.

## TREATMENT OF THE DYSFUNCTION ENDOTELIAL

**ABSTRACT:** The endothelial cells are the major constitutive of the internal wall of the blood vessels, being responsible for the vascular homeostasis. It homeostasis can be altered in the presence of the cardiovascular risk factors, favoring the settlement of a degenerative process denominated as a endothelial dysfunction, resulting in the formation of the atherosclerosis. In this manner, the studies involved in the endothelial dysfunction investigation assume an important role in the comprehension of the physiopathological mechanisms. Thus, the purpose of this study was to review the concepts presented in the literature about the main methods involved in the treatment of the endothelial dysfunction. The concepts presented in the literature in relation to the genesis of the dysfunction endothelial are not fully clear. Previous studies have indicated that the process of dysfunction endothelial could be initiated by the presence of more conventional cardiovascular risk factors and some infectious agents, which decrease the oxide nitric and increase the endothelin production. This alteration makes the endothelium more susceptibility to the risk of endothelial injury, inducing the organism to produce a significant amount of inflammatory mediators, such as IL-6, TNF-alpha, protein C reactive (PCR) and fibrinogen, resulting in the endothelial dysfunction. In relation to the treatment methods, the main therapeutic aids involve the use of inhibitors of the angiotensin converting enzyme, beta-blockers, statins, L-arginine and physical exercise, which demonstrate an effective decrease of the inflammatory process, representing an important benefit in the symptomatic improvement, as well as, in the prognostic of the disease.

**KEYWORDS:** Vascular endothelium, Nitric Oxide, Endothelin.

## Introdução

As células endoteliais são as principais constituintes da parede interna dos vasos sanguíneos, sendo responsáveis pela homeostase vascular, que promove o controle de diversas funções, mantendo o tônus vascular, criando mecanismos anticoagulantes, inibindo a proliferação e migrações celulares, e controlando a resposta inflamatória (BAHIA et al., 2006).

Além disso, o endotélio promove a síntese de substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico (NO), considerado o principal fator de relaxamento derivado do endotélio e com importante função antiaterogênica, e produz fatores vasoconstritores, como a endotelina (VIARO; NOBRE; EVORA, 2000).

A funcionalidade das células endoteliais pode ser

alterada na presença de alguns fatores de risco como hipertensão, diabetes, radicais livres, dislipidemia, estresse, obesidade, fumo, álcool e sedentarismo (BAHIA et al., 2004). Os principais aspectos relacionados a esse processo é uma predominância dos fatores vasoconstritores (endotelina) sobre os vasodilatadores (NO), induzindo a um aumento nos marcadores inflamatórios IL-6, TNF-alfa, proteína C reativa (PCR) e fibrinogênio, favorecendo um processo degenerativo dos vasos, resultando, em última instância, na formação da placa de aterosclerose (BATLOUNI; RAMIRES, 1994).

A disfunção endotelial vem sendo considerada como estágio inicial para a formação da placa aterosclerótica (IRIGOYEN et al., 2003). O primeiro registro da disfunção endotelial se deu por volta de 1954, diagnosticada por Rudolf Altschul, após verificar

<sup>1</sup> Universidade Paranaense – UNIPAR, Departamento de Biologia, Toledo, PR, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Paraná – UFPR, Centro de Pesquisa em Exercício e Esporte, Curitiba, PR, Brasil.

algumas anormalidades microscópicas na morfologia da parede dos vasos sanguíneos, as quais apresentavam íntima relação para a elevação da pressão arterial (BATLOUNI; RAMIRES, 1994). Neste sentido, esta patologia se configura como um importante fator que atua na gênese das doenças cardiovasculares, uma das principais causas de mortes em países ocidentais (CIORLIA; GODOY, 2005). No Brasil, em 2005, foram reportados 40% dos óbitos decorrentes de doenças cardiovasculares, gerando um custo global com internações em torno de 1.323.775.008,28 de reais (SBC, SBH, SBN, 2006).

Diante disso, os estudos que buscam investigar o processo de disfunção endotelial assumem um importante papel no esclarecimento dos seus mecanismos fisiopatológicos (BAHIA et al., 2004). Este estudo revisa os conceitos divulgados na literatura sobre os principais métodos envolvidos no tratamento da disfunção endotelial.

## Desenvolvimento

### Fisiopatologia da Disfunção Endotelial

A disfunção endotelial representa um dos principais mecanismos desencadeadores das doenças do aparelho circulatório, das quais podemos destacar a hipertensão, trombose, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e arterosclerose (ANDRADE et al., 2005).

Sua gênese ainda é incerta. No entanto, diversos estudos demonstram que a exposição do organismo a diversos fatores de risco, como a concentração de lipídios, diabetes, fumaça do cigarro (elevada concentração de radicais livres), consumo excessivo de álcool, estresse, obesidade e alguns agentes infecciosos, como a Clamídia, *Helicobacter*, Citomegalovírus e vírus do Herpes, facilitam o desenvolvimento do processo de disfunção endotelial no organismo (RABELO et al., 1999).

Os mecanismos pelos quais estes fatores de risco vêm sendo apontados como os possíveis responsáveis pela patologia em estudo ganham importância sustentada, porque sua elevada concentração no organismo resulta em um decréscimo na produção e utilização do NO, que apresenta um fenótipo ateroprotetor, com importante função vasodilatadora, antiaterogênica e antitrombogênica (CERQUEIRA; YOSHIDA, 2002). Além disso, a presença destes fatores de risco aumentam a produção de endotelina pelas células do endotélio. Cabe ressaltar que a endotelina exibe propriedades contrárias as do NO, resultando em vasoconstrição, ação aterogênica e trombogênica (CASTRO, 1996).

A redução na produção de NO e o aumento na síntese de endotelina fazem com que o tecido endotelial diminua a proteção, deixando as células endoteliais mais suscetíveis a lesão, induzindo o organismo a produzir elevadas concentrações de mediadores inflamatórios

como as citocinas (dentre elas a IL-6 e o TNF alfa), que medeiam a produção de PCR e fibrinogênio pelo fígado (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

Na medida em que aumenta a produção dos mediadores inflamatórios e diminui a produção de NO pelo endotélio, a adesão de moléculas e lipídios à parede dos vasos é potencializada, resultando na formação da placa de aterosclerose, responsável por um alto índice de despesas hospitalares e mortalidade na população mundial (GIULIANO et al., 2005).

Como forma de amenizar e reverter o quadro de disfunção endotelial, algumas medidas terapêuticas vêm sendo empregadas neste processo. Dentre elas podemos destacar o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina, os beta-bloqueadores, agentes hipolipemiantes (em especial as estatinas), a suplementação de L-arginina e a prática de exercício físico.

### Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA)

O sistema renina-angiotensina tem sido objeto de intensa investigação em diversos laboratórios, demonstrando, através de exaustivos estudos experimentais em animais e observações clínicas, uma íntima relação entre fisiopatologia da hipertensão arterial e participação na gênese da disfunção endotelial (BATLOUNI; RAMIRES, 1994).

Dentre os principais fatores que correlacionam a angiotensina na participação dessa disfunção, pode-se destacar a sua atuação na modulação do crescimento da célula muscular lisa, alteração do equilíbrio entre a coagulação-fibrinólise, estimulação da deposição de matriz na parede vascular e retenção de sódio e água (CHAGAS; JARDIM, 2004). Desta forma, a utilização dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina mostra-se benéfica na correção do processo de disfunção endotelial (POWELL et al., 1989).

O estudo efetuado por Taddei et al. (1997), demonstrou que o uso de cilazapril (2,5 a 5 mg, durante dois a três anos) melhorou a resposta à acetilcolina na microcirculação cutânea de doentes com hipertensão arterial essencial. Resultados semelhantes foram obtidos com o tratamento de lisinopril durante três anos e ramipril 10 mg durante quatro semanas (TADDEI et al., 2002). Os mecanismos fisiopatológicos propostos para explicar a eficácia dos inibidores da ECA na melhora da circulação estariam relacionados ao bloqueio na formação de angiotensina II e, portanto, redução do tônus vascular, o qual induz um aumento da bradicinina, que ativa a formação de prostaciclina e estimula a liberação de fatores de relaxamento do endotélio (TADDEI et al., 2002). Ademais, esse medicamento pode reduzir a hipertensão, a hipertrofia das células musculares lisas, aumentar a sensibilidade à insulina e prevenir a hiperplasia miointimal, em resposta à injúria endotelial (POWELL et al., 1989).

## Beta-Bloqueadores

Um mecanismo farmacológico bem difundido na terapêutica das doenças cardiovasculares é o uso da aplicação dos beta-bloqueadores, os quais têm demonstrado reduzir a atividade nervosa simpática através da inibição dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, oferecendo uma cardioproteção (FERRARI et al., 1999). Além destes efeitos supracitados, alguns beta-bloqueadores têm demonstrado propriedades antioxidantes. Dentre eles podemos destacar o carvedilol, que promove um declínio na ação tóxica dos radicais livres, contribuindo diretamente para uma menor apoptose das células que constituem a parede endotelial (CHAGAS; JARDIM, 2004). Outro fator interessante é que, bloqueando o dano provocado pelos radicais livres de oxigênio, ocorre uma melhora na vasodilatação arterial mediada pelo NO (YUE; RUFFOLO; FEUERSTEIN, 1999).

## Agentes Hipolipemiantes

Alguns experimentos mostraram que a disfunção endotelial, particularmente nos estágios iniciais da lesão vascular, pode ser revertida por intervenções que reduzem os lipídios plasmáticos, tanto através da dieta (SHIMOKAWA et al., 1987), como no envolvimento de agentes hipolipemiantes (SIEGFRIED; LEFER, 1991). A aplicação de agentes hipolipemiantes vem se constituindo uma promissora estratégia terapêutica para o controle da progressão e mesmo regressão da aterosclerose (BARTH; ARNTZENIUS, 1991).

Simultaneamente, ocorrem efeitos favoráveis na parede vascular, com melhora do relaxamento dependente do endotélio, favorecendo a vasodilatação, aumento da perfusão e retardo ou inibição da adesão e agregação plaquetária (BARTH; ARNTZENIUS, 1991). Dentre as principais drogas utilizadas, nós podemos destacar o emprego das estatinas, as quais atuam principalmente na redução dos níveis plasmáticos da lipoproteína de baixa densidade (LDL) (ALBUQUERQUE et al., 2004). Estudos clínicos de prevenção primária demonstram que a aplicação de estatinas vai além da redução dos níveis plasmáticos de colesterol, envolvendo estabilização da placa aterosclerótica, inibição da migração e proliferação celular, e redução da inflamação e do estresse oxidativo, levando, em conjunto, à melhora da função endotelial (CHAGAS; GALVÃO; FERREIRO, 2003). Dessa forma, muitas dessas propriedades parecem contribuir para os efeitos favoráveis do emprego de estatinas na disfunção endotelial (CHAGAS; GALVÃO; FERREIRO, 2003).

## L-arginina

A L-arginina é caracterizada como um

aminoácido que atua como substrato para a síntese ou mesmo precursor do NO pelo endotélio. Diante deste fato, alguns estudos feitos em animais e em humanos têm se utilizado de sua suplementação, a fim de corrigir a vasodilatação prejudicada pela disfunção endotelial (RAMOS et al., 2006). Testes realizados em animais de laboratório por Rossi; Ramos e Prado (2003), demonstraram que a suplementação de L-arginina na dieta foi capaz de restabelecer parcialmente a função vasodilatadora do endotélio. Egashira et al. (1996) avaliou a infusão intracoronária de L-arginina (50 mg/min), em pacientes portadores de angina pectoris, evidenciando um declínio na vasoconstrição induzida pela acetilcolina e aumento no fluxo sanguíneo. Em outro estudo, Dubois-Randé et al. (1992) observou a resposta da administração intracoronária de L-arginina em pacientes diagnosticados hipercolesterolêmicos com doença aterosclerótica coronária, relatando alívio na vasoconstrição induzida por acetilcolina, sugerindo um aumento do fluxo sanguíneo em decorrência de uma maior atividade do óxido nítrico nas grandes artérias coronárias.

## Exercício Físico

A utilização do exercício físico como medida terapêutica em pacientes acometidos pela disfunção endotelial tem sido amplamente recomendada, mediante os diversos resultados positivos apresentados pelos estudos que dele se utilizaram (BARBARA; TONGJIAN; PAHOR, 2005).

No estudo realizado por Milani; Lavie e Mehra (2004), foi avaliado o efeito de três meses de um programa de reabilitação cardíaca fase II em cardiopatas, divididos em grupo exercício (N=227), e grupo controle (N=42). Após o estudo verificaram-se reduções significativas em 41% dos níveis de PCR nos pacientes que realizaram exercício físico, em relação ao grupo controle. Cabe ressaltar que estas reduções foram independentes do uso de estatinas, e que, além dos níveis de PCR, o grupo exercício apresentou diminuição de outros fatores de risco cardiovasculares, como redução do peso corporal, percentual de gordura e triglicerídeos.

Em estudo conduzido por Hambrecht et al. (2000), um grupo de pacientes cardiopatas, com média de idade de 60 anos, foi submetido a 4 semanas de exercício supervisionado em ciclo ergômetro a 80% da frequência cardíaca máxima. Após o período de treinamento, foram registradas melhorias significantes na função endotelial, medida por Doppler através da responsividade da artéria coronária pela administração de acetilcolina. Além disso, a função da musculatura microvascular lisa também apresentou um aumento do fluxo de sangue coronário, em resposta para adenosina.

Os mecanismos fisiológicos pelos quais o exercício físico atua para a melhora do quadro de

disfunção endotelial parecem estar baseados na redução de diversos fatores de risco como peso corporal, triglicerídeos, colesterol total, diabetes e hipertensão arterial. Além destes fatores, a prática regular de exercícios físicos demonstra-se eficaz na redução das citocinas inflamatórias IL-6 e TNF-alfa (BARBARA et al., 2005), além de preservar a biodisponibilidade do NO (TADDEI et al., 2000) e aumentar as enzimas antioxidantes (POWERS; LEEUWENBURGH, 1999).

### Considerações Finais

Os conceitos divulgados na literatura sugerem que a disfunção endotelial pode ser causada pela presença dos fatores de risco cardiovasculares como hipertensão, fumo, diabetes, colesterol elevado, consumo excessivo de álcool, além da presença de alguns agentes infecciosos como a Clamídia, Helicobacter, Citomegalovírus e vírus do Herpes. Estes fatores reduzem a produção de NO e elevam a síntese de endotelina, aumentando a produção de mediadores inflamatórios como a IL-6, TNF-alfa, PCR e fibrinogênio, provocando a disfunção endotelial no organismo. Já em relação aos mecanismos envolvidos em sua terapêutica, a aplicação de algumas medidas farmacológicas como estatinas, beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina tem demonstrado eficiência.

O uso de estatinas tem apresentado efeitos positivos no controle e regressão da arterosclerose, mediante a redução dos níveis plasmáticos de LDL, além de inibir a migração e proliferação celular, redução da inflamação e estresse oxidativo. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina evidenciam um efeito clínico positivo ao endotélio, reduzindo o tônus vascular, proporcionando uma liberação de fatores de relaxamento, mediante mecanismo de bloqueio na formação de angiotensina II.

Outro fármaco que merece destaque são os beta-bloqueadores, que além de reduzir a atividade nervosa simpática oferecendo uma cardioproteção e apresentando propriedades antioxidantes que reduzem a ação dos radicais livres.

Com relação às estratégias não farmacológicas, são verificados resultados promissores por meio da utilização de L-arginina e pela a prática de exercício físico. A suplementação na dieta ou infusão arterial de L-arginina revela uma melhora do fluxo sanguíneo em decorrência da maior atividade do óxido nítrico. O exercício físico apresenta redução dos fatores de risco cardiovasculares, IL-6, TNF-alfa, além de preservar a biodisponibilidade do NO e aumento das enzimas antioxidantes. Neste sentido, a utilização destas medidas pode representar um importante benefício para a melhora sintomática e prognóstica da disfunção endotelial.

### Referências

- ALBUQUERQUE, D. C. et al. Estatinas nas síndromes coronarianas agudas: há evidências suficientes para a sua utilização? **Rev. SOCERJ**, v.17, n. 2, p. 88-96, 2004.
- ANDRADE, Z. M. et al. Função endotelial de adolescentes normotensos sem fatores de risco para hipertensão arterial. **J. Pediatr.** v. 81, n. 5, p. 395-399, 2005.
- BAHIA, L. et al. Endotélio e aterosclerose. **Rev. SOCERJ**, v.17, n.1, p. 26-32, 2004.
- \_\_\_\_\_. O endotélio na síndrome metabólica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 50, n. 2, p. 291-303, 2006.
- BATLOUNI, M.; RAMIRES, J. A. F. Importância do endotélio na doença arterial coronária e na aterogênese. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 62, n. 4, p. 255-270, 1994.
- BARBARA, J. N.; TONGJIAN, Y.; PAHOR, M. Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training. **Can. Med. Assoc. J.** v. 26, n. 9, p.1199-1209, 2005.
- BARTH, J. D.; ARNTZENIUS, A. C. Progression and regression of atherosclerosis, what roles for LDL-cholesterol and HDL-cholesterol: a perspective. **Eur. Heart. J.** v. 12, n. 2, p. 952-957, 1991.
- CARVALHO, M. H. C.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 50, n. 2, p. 304-312, 2006.
- CASTRO, M. C. M. Hipertensão arterial na insuficiência renal crônica. **J. Bras. Nefrol.** v. 18, n. 2, p.169-174, 1996.
- CERQUEIRA, N. F.; YOSHIDA, W. B. Óxido nítrico: revisão. **Acta. Cir. Bras.** v. 17, n. 6, p. 417-423, 2002.
- CHAGAS, A. C. P.; GALVÃO, T. F. G.; FERREIRO, C. R. Endotélio e o infarto agudo do miocárdio. In: LUZ, P. L.; LAURINDO, F. M. R.; CHAGAS, A. C. P. **Endotélio e doenças cardiovasculares**. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 247-258.
- CHAGAS, A. C. P.; JARDIM, C. A. P. Tratamento da disfunção endotelial na insuficiência cardíaca. **Rev. SOCESP**, v. 14, n. 1, p.127-133, 2004.
- CIORLIA, L. A. S.; GODOY, M. F. Fatores de risco cardiovascular e mortalidade. Seguimento a longo prazo (até 20 anos) em programa preventivo realizado pela medicina ocupacional. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 85, n. 1, p. 20-25, 2005.
- DUBOIS-RANDÉ, J. L. et al. Effects of infusion of L-arginine in the left anterior descending coronary artery on acetylcholine-induced vasoconstriction of human atheromatous coronary arteries. **Am. J. Cardiol.** v. 70, n. 2, p.1269-1275, 1992.
- EGASHIRA, K. et al. Effects of L-Arginine Supplementation on Endothelium-Dependent Coronary Vasodilation in Patients With Angina Pectoris and Normal Coronary Arteriograms. **Circulation**, v. 94, n. 2, p.130-134, 1996.
- FERRARI, R. et al. Endothelial dysfunction in congestive heart failure: effects of carvedilol. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 4, n. 1, p. 53-63, 1999.

- GIULIANO, I. C. B. et al. I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 85, n. 6, p.1-36, 2005.
- HAMBRECHT, R. et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. **N. Engl. J. Méd.** v. 342, n. 7, p. 454-460, 2000.
- IRIGOYEN, M. C. et al. Fisiopatologia da hipertensão: o que avançamos? **Rev. SOCESP**, v.13, n.1, p. 20-45, 2003.
- MILANI, R. V.; LAVIE, C. J.; MEHRA, M. R. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training. **J. Am. Coll. Cardiol.** v. 43, n. 2, p.1056-1061, 2004.
- POWELL, J. S. et al. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. **Science**, v. 245, n. 2, p. 186-198, 1989.
- POWERS, S. K.; JI, L. L.; LEEUWENBURGH, C. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review. **Med. Sci. Sports. Exerc.** v. 31, n. 1, p. 987-997, 1999.
- RABELO, L. M. et al. Fatores de risco para doença aterosclerótica em estudantes de uma universidade privada em São Paulo – Brasil. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 72, n. 5, p. 569-574, 1999.
- RAMOS, L. et al. Efeito da administração oral de arginina sobre a pressão arterial e parâmetros cardíacos em ratos submetidos ao bloqueio crônico da síntese de óxido nítrico. **Rev. Bras. Med. Esporte**, v. 12, n. 4, p. 169-174, 2006.
- ROSSI, M. A.; RAMOS, S. G.; PRADO, C. M. Chronic inhibition of nitric oxide synthase induces hypertension and cardiomyocyte mitochondrial and myocardial collagen remodelling in the absence of hypertrophy. **J. Hypertens**, v. 21, n. 5, p. 993-1001, 2003.
- SIEGFRIED, M. R.; LEFER, A. M. Amelioration of coronary vascular endothelium dysfunction in hypercholesterolemic rabbits by the HMG-CoA reductase inhibitor, lovastatin. **Coron. Art. Dis.** v. 2, n.1, p. 621-627, 1991.
- SHIMOKAWA, H. et al. Effects of dietary supplementation with codliver oil on endothelium-dependent response in porcine coronary arteries. **Circulation**, v. 76, n. 2, p. 898-905, 1987.
- SBC, SBH, SBN; Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. **IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial**. 2006. Disponível em: <<http://www.sbn.org.br/Diretrizes/ha4.htm>> Acesso em: 10 out. 2006.
- TADDEI, S. et al. Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilatation in essential hypertensive patients. **Hypertens**, v. 30, n. 2, p. 1606-1612, 1997.
- \_\_\_\_\_. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. **Circulation**, v. 101, n. 2, p. 2896-2901, 2000.
- TADDEI, S. et al. Effects of antihypertensive drugs on endothelium dysfunction. Clinical implications. **Drugs**, v. 62, n. 2, p. 265-284, 2002.
- VIARO, F.; NOBRE, F.; EVORA, P. R. B. Expressão das óxido nítrico sintetases na fisiopatologia das doenças cardiovasculares. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 74, n. 4, p. 365-379, 2000.
- YUE, T. L.; RUFFOLO JUNIOR, R. R.; FEUERSTEIN, G. Antioxidant action of carvedilol: a potencial role in treatment of heart failure. **Heart. Fail. Rev.** v. 4, n.1, p. 39-51, 1999

---

Recebido em: 21/02/2007

Aceito em: 09/10/2007

Received on: 21/02/2007

Accepted on: 09/10/2007

U N I V E R S I D A D E P A R A N A E N S E

# PÓS-GRADUAÇÃO UNIPAR 2007

63 CURSOS PARA VOCÊ

INSCRIÇÕES ABERTAS

INFORMAÇÕES:  
[www.unipar.br](http://www.unipar.br)

