



O papel do óxido nítrico na proteção dos vasos sanguíneos e sua relação com a aterosclerose: revisão de literatura

Mislene Ferreira Vargas

Aluna do 8.º período do curso de Enfermagem da Faculdade de Ciências da Saúde do UNIPAM

Débora Vieira

Professora de Fisiologia e Biofísica do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Resumo: A aterosclerose é a anormalidade arterial mais comum, e muitas vezes coexiste com a hipertensão arterial, principalmente em pessoas com idade mais avançada. Esta doença é decorrente de lesões vasculares e consequente formação de uma placa constituída por elementos celulares, componentes da matriz extracelular e núcleo lipídico. O endotélio produz uma substância, o óxido nítrico, que protege os vasos sanguíneos promovendo o relaxamento dos mesmos, evitando a adesão de elementos celulares na camada íntima dos vasos e reduzindo a inflamação. Por meio dessa ação o óxido nítrico atua como substância antiaterogênica e anti-hipertensiva, e sua ausência pode promover patologias cardiovasculares.

Palavras-chave: Óxido nítrico. Aterosclerose. Hipertensão

Abstract: Atherosclerosis is the most common blood abnormality and often coexists with hypertension, especially in people with advanced age. This disease is caused by vascular lesions and consequent formation of a board consisting of cellular elements, components of the extracellular matrix and lipid core. The endothelium produces a substance, nitric oxide, which protects the blood vessels promoting their relaxation, preventing the entry of cellular elements in intimate layer of vessels and reducing inflammation. Through this action nitric oxide acts as an antiatherogenic and anti-hypertensive substance and its absence may promote cardiovascular diseases.

Keywords: Nitric oxide. Atherosclerosis. Hypertension

Introdução

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica, podendo ter várias causas; dentre estas as mais comuns são acúmulo de vários tipos de células, formação de placas de tecido conjuntivo, acúmulo de lipídeos, agressão endotelial e hipertensão arterial. Na aterogênese existem fatores imutáveis (fatores genéticos, idade, sexo) e fatores mutáveis (dislipi-

demia, hipertensão arterial, tabagismo e outros) (SPOSTIO et al, 2007; NAVARRO e CONEGERO, 2002).

A agressão ao endotélio é, na maioria das vezes, o principal fator desencadeante da aterosclerose, que é caracterizada por uma reação inflamatório-proliferativa na parede dos vasos, em resposta aos estímulos nocivos. A inflamação está presente em todas as etapas evolutivas da aterosclerose. Outro fator de risco para a aterosclerose, a hipertensão arterial, age aumentando a produção de peróxido de hidrogênio e radicais livres, e estas substâncias, por sua vez, reduzem a produção do óxido nítrico endotelial aumentando a aderência leucocitária e a resistência periférica. A resposta inflamatória modifica a túnica média por originar uma placa fibrosa que se projeta para dentro do lúmen, provocando inúmeras complicações circulatórias (ARMAGANIJAN, ARMAGANIJAN e JORDÃO, 2006; CAMACHO et al, 2007; SPOSITO et al, 2007).

O processo aterosclerótico decorre de inflamação da parede vascular, e as células inflamatórias estão presentes desde o início da formação da placa de ateroma. Esse processo é precedido por algum dano ao endotélio, provocando disfunção edotelial e, conseqüentemente, aterosclerose. Aumento da rigidez e espessamento das camadas íntima e média das artérias são as principais alterações funcional e estrutural respectivamente. A progressão da aterosclerose está diretamente relacionada à disfunção endotelial, uma vez que o endotélio desempenha importante papel no controle do tônus vascular. (MONTEIRO e FONSECA, 2006; BORTOLOTTI, 2004; BECHARA et al, 2007).

O endotélio é o responsável pela manutenção do tônus vascular e homeostase sanguínea, pois produz várias substâncias ativas, como prostaciclina e o fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF), que é o próprio óxido nítrico, sendo por isso, de suma importância na gênese de doenças vasculares, como a aterosclerose. (ARAÚJO et al, 2005).

Objetivos

O presente estudo tem como objetivo buscar conhecimentos atualizados na literatura existente sobre o referido assunto e, dessa forma, discorrer sobre o processo de instalação da doença, suas peculiaridades, causas e prevenção. Abordou-se o mecanismo de ação do óxido nítrico, bem como a maneira pela qual ele protege os vasos sanguíneos.

Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura publicada sobre o tema proposto. Para a realização deste estudo a busca de artigos científicos deu-se no período de maio a outubro de 2008 com seleção de artigos indexados nos anos de 1999 a 2008 em revistas eletrônicas pertinentes ao assunto em questão, encontrados nas bibliotecas virtuais SCIELO, BIREME, LILACS, PUBMED.

Análise do óxido nítrico e a formação da aterosclerose

1. Características do óxido nítrico

O óxido nítrico (NO) tem um papel fundamental no controle da hipertensão arterial, uma vez que promove o relaxamento vascular. É uma molécula biossintetizada extremamente simples, formada por nitrogênio e oxigênio, um radical livre, gasoso, inorgânico e incolor, que passou de apenas um poluente ambiental para importante mediador de respostas celulares. Até 1970 acreditava-se que mamíferos não produziam os óxidos de nitrogênio e estes eram absorvidos da dieta por meio de nitratos e nitritos; porém, mais tarde, estudos comprovaram que camundongos que tinham dieta pobre em nitritos excretavam grande quantidade deste composto, levando à comprovação de que o NO é sintetizado endogenamente. O NO foi chamado de “a molécula do ano” pela revista *Science* em 1992, devido a importantes descobertas sobre suas funções biológicas (DUSSE, VIEIRA e CARVALHO, 2003; VANNI et al, 2007).

O efeito do NO sobre o endotélio foi descoberto em 1980, quando dois pesquisadores, Furchgott e Zawadski, fizeram um estudo que avaliava a ação das drogas vasoativas e constataram que a mesma substância podia ou não promover o relaxamento do vaso dependendo do estado das células endoteliais. Eles chegaram à conclusão de que os vasos só relaxavam se estivessem íntegros, pois eram as próprias células endoteliais que produziam a substância vasodilatadora, conhecida como fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF). Nesse mesmo estudo estes pesquisadores evidenciaram também que a acetilcolina promovia o relaxamento dos vasos somente na presença do EDRF. Até esse momento não se sabia ainda a composição dessa substância, porém Furchgott e Zawadski continuaram suas pesquisas, e em 1987 descobriram que o EDRF era o NO, o que foi evidenciado por estudos de Ignarro e colaboradores, e também por Palmer e colaboradores, na mesma época (SANTIAGO et al, 2000; DUSSE, VIEIRA e CARVALHO, 2003).

Ainda segundo Dusse, Vieira e Carvalho (2003), a síntese do NO ocorre pela ação da enzima NO-sintase (NOS), que catalisa a reação de oxidação de um dos nitrogênios do aminoácido L-arginina, convertendo-o em L-citrulina. A NOS tem variadas isoformas sintetizadas em diferentes tecidos e são agrupadas em duas categorias: a NOS constitutiva (c-NOS), dependente de íons Ca^{++} e de calmodulina, e a NOS induzível (i-NOS), que não depende de íons Ca^{++} , produzida por macrófagos e outras células ativadas por citocinas. Acredita-se que a iNOS pode ser produzida por qualquer célula do organismo, desde que se tenha um estímulo apropriado. A NOS constitutiva está presente nos neurônios, NOS neuronal (n-NOS) e no endotélio, a NOS endotelial (e-NOS), sendo que o NO produzido pelas células endoteliais tem grande importância no processo de relaxamento vascular (BARRETO, CORREIA e MUSCARÁ, 2005; CERQUEIRA e YOSHIDA, 2002).

A NOS constitutiva libera NO em pequenas quantidades, em situações fisiológicas; contudo, a e-NOS pode produzir quantidade maior de NO se houver aumento da resistência vascular. Já em situações patológicas como aterosclerose, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, a i-NOS é responsável por induzir a produção de NO e, uma vez ativada, sua ação permanece por um longo período de tempo, produzindo grande quantidade de NO, até cessar a fonte que é a L-arginina. O NO produzido pela i-NOS é importante para a destruição de microrganismos, parasitas e células tumorais, pois possui ação citotóxica e citostática, sendo mais efetivo na imunidade inespecífica do que na específica. A c-NOS inicia sua ação logo após um ligeiro aumento na concentração de íons Ca^{++} e é desativada quando os níveis de cálcio estão baixos e o complexo cálcio-calmodulina é desfeito (DUSSE, VIEIRA e CARVALHO, 2003; CERQUEIRA e YOSHIDA, 2002).

São inúmeras as funções do NO, dentre as quais: vasodilatação dependente do endotélio, citotoxicidade mediada por macrófagos, regulação da pressão sanguínea, transmissão sináptica e muitas outras. Entretanto sua principal função é o controle da adesão dos elementos sanguíneos ao endotélio, diminuindo a permeabilidade vascular. Apesar de tantos benefícios o NO não deve estar em excesso no organismo, pois uma elevação dos níveis normais causa prejuízo às células saudáveis (CERQUEIRA e YOSHIDA, 2002; BARRETO, CORREIA e MUSCARÁ, 2005; CUNHA e RESENDE, s/d).

Ele atua como importante segundo mensageiro, modulando diversos fenômenos fisiológicos, sendo assim, qualquer alteração nos níveis de NO pode desencadear processos patológicos. Hipertensão arterial, angina e impotência geralmente são causadas pela deficiência de NO; já quando há síntese exacerbada de NO podem ocorrer respostas inflamatórias severas, sepse, choque circulatório e até infarto (BARRETO, CORREIA e MUSCARÁ, 2005).

A inibição da síntese endógena de todas as isoformas do NO é possível com a administração de L-name, uma substância análoga à L-arginina (substância precursora do NO). Porém pesquisas têm sido realizadas com o intuito de se promover uma inibição seletiva de cada isoforma da NOS. No entanto é difícil atingir tal especificidade, uma vez que estudos comprovam que as estruturas tridimensionais dos sítios ativos dessas enzimas são muito semelhantes (MELO, 2005; BARRETO, CORREIA e MUSCARÁ, 2005).

Existem doadores de NO que agem da mesma forma que o NO sintetizado endogenamente; dentre estes está a trinitroglicerina, mais conhecida como TNG, que vem sendo utilizada há mais de vinte anos como vasodilatador. Outras classes de compostos foram descobertas: nitritos e nitratos orgânicos, complexos NO-metálicos, N-nitrosaminas, S-nitrosotióis e N-hidroxiguanidinas (BARRETO, CORREIA e MUSCARÁ, 2005).

A dosagem de NO é de grande importância para se estabelecer suas funções biológicas. Entretanto, sua mensuração é difícil devido à curta meia-vida que é de 4 a 6 segundos no plasma e 10 a 60 segundos nos tecidos. A dosagem direta exige técnicas sofisticadas, já a dosagem indireta, a mais usada, se dá pela mensuração, no plasma ou na urina, de nitratos

e nitritos ou isótopos estáveis após a administração de arginina marcada. (DUSSE, VIEIRA e CARVALHO, 2003).

2. O tônus vascular e a síntese endógena de NO – cofator para a aterosclerose

A aterosclerose geralmente inicia-se com uma agressão ao endotélio, seguida de reação inflamatório-proliferativa na parede vascular, com aderência de elementos celulares e presença de núcleo lipídico com capa fibrosa, rica em colágeno. Um fator agravante desse episódio lesivo é a hipertensão arterial. Sabe-se que tal fator tende a aumentar a produção de peróxido de hidrogênio e radicais livres, reduzindo a produção do óxido nítrico endotelial e, dessa forma, facilitando a aderência leucocitária e aumentando a resistência vascular periférica. (ARMAGANIJAN, ARMAGANIJAN e JORDÃO, 2006; CAMACHO et al, 2007. SPOSITO et al, 2007).

A agressão endotelial permite um depósito de lipoproteínas (LDL) na parede dos vasos, principalmente na porção denominada túnica íntima, que por apresentar aberturas alongadas que dá aparência de fenestras, torna-a permeável a essas partículas LDL. A permeabilidade facilita uma reação imunológica e está resposta será mais evidente após a disfunção endotelial, iniciando assim, a aterogênese. Nesta fase ocorre a adesão de leucócitos na superfície do endotélio, que atraem monócitos e linfócitos para a parede endotelial, sendo que os monócitos, após se diferenciarem em macrófagos, captam as LDLs e formam as estrias gordurosas, constituindo as lesões macroscópicas da aterosclerose. A placa aterosclerótica contém elementos celulares, componentes da matriz extracelular e núcleo lipídico. Tudo isso forma a placa aterosclerótica, o núcleo lipídico, rico em colesterol, e a capa fibrosa, rica em colágeno. Quando predomina o colágeno com capa fibrosa espessa, pequeno núcleo lipídico e poucas células inflamatórias têm-se uma placa estável. Já a placa instável apresenta intensa atividade inflamatória, grande atividade proteolítica e um núcleo lipídico proeminente com capa fibrótica tênue. Quando ocorre ruptura dessa capa, há exposição de material lipídico e formação de trombo, levando a um processo conhecido como aterotrombose, que é um dos principais determinantes das manifestações clínicas da aterosclerose. (SPOSITO et al, 2007).

O tônus vascular é determinado pelo equilíbrio entre as substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras. A disfunção endotelial promove maior produção de substâncias vasoconstritoras ou menor produção de substâncias vasodilatadoras, acarretando aumento do tônus com repercussão no sistema cardiovascular. Na membrana das células endoteliais estão presentes as enzimas e-NOS que, ao serem estimuladas, sintetizam NO cuja ação nas células musculares ou no lúmen vascular promove o relaxamento do vaso. Ao penetrar na célula muscular, o NO desencadeia uma série de alterações que resultam na formação de guanosina monofosfato cíclica (GMPc), essencial para sua ação. Com o aumento do GMPc há uma diminuição da entrada de Ca^{++} na célula e aumento da captura de Ca^{++} pelo reticu-

lo endoplasmático promovendo a vasodilatação (AMODEO e HEIMANN, 2003; DUSSE, VIEIRA e CARVALHO, 2003).

Caso haja inibição da síntese, liberação ou atividade do NO derivado do endotélio, pode ocorrer vasoconstrição e conseqüente elevação da pressão arterial, que intensifica as forças de cisalhamento do sangue, levando, juntamente com outros fatores à disfunção endotelial, uma das primeiras alterações que precedem o processo patogênico da aterosclerose (MORIEL, 2001).

A produção excessiva ou não compensada de espécies reativas de oxigênio caracteriza o estresse oxidativo e favorece os eventos inflamatórios que ocorrem na placa aterosclerótica. O estresse oxidativo reduz a biodisponibilidade de NO, aumenta a adesão de neutrófilos na parede dos vasos, participa da oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL), e é um segundo mensageiro intracelular de fatores de crescimento indutores de proliferação, secreção de matriz extracelular, diferenciação e senescência. Além desses efeitos do estresse oxidativo, há indícios de que ele é responsável também pela ruptura da placa aterosclerótica (SOUZA e LAURINDO, 2002).

À medida que a população envelhece, aumenta o número de casos de hipertensão arterial e de doença aterosclerótica. Essas duas doenças estão intimamente relacionadas, sendo que a hipertensão tem sido apontada como causa da aterosclerose; no entanto, em algumas ocasiões a aterosclerose pode ser fator predisponente para hipertensão (SANTELLO, 1999).

A doença cardiovascular aterosclerótica pode ser medida indiretamente por meio de marcadores inflamatórios como PCR (proteína C reativa), nitrito, nitrato e amilóide sérico, que refletem a presença de inflamação aterogênica de parede vascular (CUNHA e RESENDE s/d).

3. A proteção vascular desempenhada pelo NO

Os vasos sanguíneos são revestidos por uma camada de células que têm intensa atividade metabólica e sintetizam continuamente substâncias (NO, prostaglandinas e endotelinas) que participam do controle do tônus vascular. O endotélio é estruturalmente simples, porém funcionalmente complexo, sendo responsável por diversos processos como homeostase, angiogênese, regulação da pressão arterial, inflamação. A importância do NO no relaxamento vascular foi evidenciada após a descoberta de que a ação da acetilcolina na vasodilatação era dependente do endotélio, mediada por um fator de relaxamento derivado do endotélio, o EDRF, e que esse fator é o NO (RAMOS et al, 2006; ALEJANDRO GUILLERMO et al, 2006).

Atualmente sabe-se que o NO proveniente da e-NOS é fundamental para a proteção dos vasos sanguíneos, uma vez que ele mantém o tônus vascular, regula a pressão sanguínea, previne a agregação plaquetária, inibe a adesão de monócitos e neutrófilos ao endotélio

vascular e tem efeito antiproliferativo das células da camada muscular do vaso. A disfunção endotelial mais importante é a alteração do relaxamento vascular devido à redução da biodisponibilidade do NO (DUSSE, VIEIRA e CARVALHO, 2003; RAMOS et al, 2006; MORIEL, 2001; ALEJANDRO GUILLERMO et al, 2006).

Em condições fisiológicas a disponibilidade de NO é regulada pela pressão sanguínea, e o mesmo é liberado em pequenas quantidades se houver aumento do atrito entre as células circulantes e o endotélio. Estudos comprovaram que a redução da síntese de NO causa aumento significativo na pressão arterial; já o aumento dos níveis de NO inibe a agregação plaquetária, promovendo a elevação do GMPc e diminuição do Ca^{++} intraplaquetário funcionando como antiagregante plaquetário. O NO inibe a adesão de monócitos e neutrófilos na camada endotelial, por meio da inibição das moléculas de adesão na superfície das células, prevenindo, assim, a formação da placa de ateroma. Outra ação protetora do NO é o efeito antiproliferativo das células musculares do vaso, que poderiam estreitar a luz arterial aumentando a resistência vascular, provocando complicações circulatórias. Sendo assim o NO contribui para o controle da pressão arterial não somente por promover vasodilatação, mas também por evitar a proliferação das células da camada muscular do vaso. Essa ação é promovida tanto pelo NO endógeno quanto pelos doadores exógenos, e seu mecanismo ainda não foi esclarecido. O NO age ainda na prevenção do estresse oxidativo, que é um grande vilão nas doenças tromboembólicas. O NO produz a enzima superóxido dismutase e ainda induz a síntese de ferritina diminuindo o O_2 disponível, reduzindo o estresse oxidativo (DUSSE, VIEIRA e CARVALHO, 2003).

A homeostase vascular é mantida pelo endotélio, pois este controla o tônus vascular, o fluxo sanguíneo laminar, a fluidez da membrana plasmática, o equilíbrio entre coagulação e fibrinólise, a inibição da proliferação e da migração celulares e a resposta inflamatória. A redução da biodisponibilidade dos fatores de relaxamento endotelial, principalmente o NO, pode causar disfunção endotelial de natureza sistêmica levando à evolução da aterosclerose (BAHIA et al, 2004 ou 2006).

O NO é a principal substância antiaterogênica, e a perda do NO pode desencadear a doença aterosclerótica em humanos. Antes que ocorram manifestações estruturais da aterosclerose, já está ocorrendo disfunção endotelial, e sua avaliação clínica pode prever o futuro de eventos cardiovasculares (BAHIA et al, 2004 ou 2006).

Considerações finais

As doenças cardiovasculares, especialmente a aterosclerose e hipertensão arterial, vêm acometendo cada vez mais pessoas no mundo e, à medida que a população envelhece, a morbimortalidade por essas doenças aumenta. Diante disso inúmeros estudos estão sendo desenvolvidos na tentativa de prevenir e tratar tais distúrbios, e os pesquisadores constataram que o óxido nítrico atua de maneira eficaz suavizando os efeitos negativos das patologias

as circulatórias. Nos últimos vinte anos pesquisas exaustivas mostraram os benefícios desta substância, que era considerada apenas um poluente ambiental. No entanto muitas descobertas ainda estão por vir devido à alta complexidade dessa molécula, e o caminho está aberto para novas investigações, sobretudo no que se refere à especificidade das variadas isoformas e sua inibição.

Portanto resta aos profissionais da saúde e pesquisadores buscar conhecimento sobre o assunto na tentativa de elucidar todas as ações do NO e a melhor maneira de prevenir tais doenças, a fim de proporcionar um envelhecimento saudável para a população.

Referências

ALEJANDRO GUILLERMO, Acosta et al. Mecanismos moleculares de la disfunción endotelial: de la síntesis a la acción Del óxido nítrico. *AVFT*, v.25, n.2, p.54-59, dez. 2006.

AMODEO, Celso; HEIMANN, Joel. C. Endotélio e hipertensão arterial sistêmica: mecanismos de lesão/novo alvo terapêutico? *Revista da sociedade de cardiologia do estado de São Paulo*. São Paulo, v. 13, n. 1, p. 121-129, 2003.

ARAÚJO, Renata Gomes de et al. Dislipidemia, inflamação e aterosclerose. *Revista da sociedade de cardiologia do estado de São Paulo*. São Paulo, v. 15, n. 6, p. 470-476, nov.-dez. 2005.

ARMAGANIJAN, Dikran; ARMAGANIJAN, Luciana Vidal; JORDÃO, Maurício Rodrigues. Fatores de risco e inflamação vascular. *Revista da sociedade de cardiologia do estado de São Paulo*. São Paulo, v. 16, n. 3, p. 193-201, jul.-set. 2006.

BAHIA, Luciana et al. Endotélio e aterosclerose. *Revista SOCERJ*. Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, p. 26-32, jan.-mar. 2004.

BAHIA, Luciana et al. O endotélio na síndrome metabólica. *Revista brasileira de endocrinologia metabólica*. v. 50, n. 2, p. 291-303, abr. 2006.

BARRETO, Ricardo de L.; CORREIA, Carlos Roque D.; MUSCARÁ, Marcelo N. Óxido nítrico: propriedades e potenciais usos terapêuticos. *Química Nova*. São Paulo, v. 28, n. 6, nov.-dez. 2005.

BECHARA, Luiz Roberto Grassmann, et al. Exercício físico e disfunção endotelial. *Revista da sociedade de cardiologia do estado de São Paulo*. São Paulo, v. 17, supl. 3A, p. 21-24, jul.-set. 2007.

BORTOLOTTI, Luiz Aparecido. Alterações da rigidez arterial na hipertensão, diabetes, insuficiência renal e doenças sistêmicas. *Revista brasileira de hipertensão*. v. 11, n. 3, p. 161-168, jul.-set. 2004.

CAMACHO, Camila R. et al. Aterosclerose, uma resposta inflamatória. *Arquivos de ciências da saúde*. v. 14, n. 1 p. 41-48, jan.-mar. 2007.

CERQUEIRA, Nereide Freire; YOSHIDA, Winston Bonetti. Óxido nítrico. Revisão. *Acta Cir. Brasileira*. São Paulo, v. 17, n. 6, 2002.

CUNHA, Ana Lúcia Souto; RESENDE, Elmiro Santos. *Estudo dos fatores de risco para aterosclerose e da atividade inflamatória em diferentes faixas etárias*. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, s/d.

DUSSE, Luci Maria Sant'Ana; VIEIRA, Lauro Mello; CARVALHO, Maria das Graças. Revisão sobre óxido nítrico. *Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial*. Rio de Janeiro, v. 39, n. 4, p. 343-350, 2003.

MELO, Sílvia Elaine de Sousa Ferreira Carvalho de. *Efeitos cardiovasculares do citrato de sildenafil na miocardiopatia hipertensiva pela inibição da síntese de óxido nítrico em ratos*. 2005. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005.

MONTEIRO, Carlos M. C.; FONSECA, Francisco A. H. Aterosclerose e inflamação. *Revista da sociedade de cardiologia do Estado de São Paulo*. São Paulo, v. 16, n. 3, p. 187-192, jul.-set. 2006.

MORIEL, Patrícia. *Possíveis conexões entre hipertensão e hipercolesterolemia, em relação à aterosclerose: vias de inativação do óxido nítrico e oxidação das lipoproteínas*. São Paulo, s.n., 126p. 2001.

NAVARRO, Siléia Calefi; CONEGERO, Celso Ivan. Os fatores de risco da doença aterosclerótica. *Arquivos de ciências da saúde UNIPAR*. v. 6, n. 3, p. 151-158, set.-dez. 2002.

RAMOS, Luciano. 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. *Revista brasileira de medicina do esporte*. Niterói, v.12, n.4, jul.-ago. 2006.

SANTELO, José Luiz. Aterosclerose como causa de hipertensão em situações peculiares. *Revista brasileira de hipertensão*. v. 6, n. 2, p. 163-166, abr.-jun. 1999.

SANTIAGO, Camila da Mota et al. Utilização do óxido nítrico como terapêutica: implicações para a Enfermagem. *Revista latino-americana de Enfermagem*. Ribeirão Preto, v. 8, n. 6, dez. 2000.

SOUZA, Heraldo P.; LAURINDO, Francisco R. M. Estresse oxidativo e ruptura da placa aterosclerótica. *Revista da sociedade de cardiologia do Estado de São Paulo*. São Paulo, v. 12, n. 4, p. 584-594, jul.-ago. 2002.

SPOSITO, Andrei C. et al. IV diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Departamento de aterosclerose da sociedade brasileira de cardiologia. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. São Paulo, v. 88, supl. 1, abr., 2007.

VANNI, Denise Siqueira. et al. Óxido nítrico: inibição das plaquetas e participação na formação do trombo. *Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial*. Rio de Janeiro, v. 43, n. 3, mai-jun. 2007.