

## ANTIAGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA. PREVENÇÃO SECUNDÁRIA NA DOENÇA CORONÁRIA\*

Jorge Lima\*\*



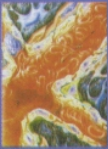
### RESUMO

A doença coronária é uma patologia frequente sendo um dos maiores desafios no tratamento desses doentes a prevenção da progressão da doença e a recorrência dos eventos clínicos. A rotura da placa aterosclerótica com formação consecutiva de um trombo, intraluminal, rico em plaquetas tem uma função primordial na fisiopatologia do enfarte agudo do miocárdio, na angina instável e na maioria das complicações que surgem após intervenções coronárias percutâneas. Os antiagregantes plaquetários podem interferir com a cascata de eventos que conduzem à formação do trombo. Vários antiagregantes plaquetários têm sido investigados e utilizados na prevenção secundária da doença cardiovascular aterosclerótica. O autor discute alguns aspectos relacionados com o mecanismo de acção e a utilidade clínica dos antiagregantes plaquetários, disponíveis actualmente, para a prevenção secundária na doença coronária.

**Palavras-chave:** Trombose arterial, doença coronária, antiagregação plaquetária, prevenção secundária

\* Comunicação apresentada nas 5<sup>as</sup> Jornadas de Cardiologia de Évora (29 a 30 de Novembro de 2002, Évora).  
Organização: Serviço de Cardiologia do Hospital Espírito Santo (Évora)

\*\* Assistente Convidado de Bioquímica Fisiológica da Faculdade de Medicina de Lisboa e Interno do Complementar de Ginecologia-Obstetrícia da Maternidade Dr. Alfredo da Costa)



### Antiagregação Plaquetária

Prevenção Secundária na Doença Coronária

Jorge Lima

Instituto de Bioquímica  
Faculdade de Medicina de Lisboa

### Doença Cardíaca Coronária

- O grande desafio no tratamento destes doentes é tentar **prevenir** a progressão da doença e a recorrência dos episódios clínicos
- Apesar da prevenção requerer uma abordagem multidisciplinar, englobando as modificações na dieta e nos estilos de vida, a **farmacoterapia** continua a ser uma parte integral no tratamento deste grupo de doentes

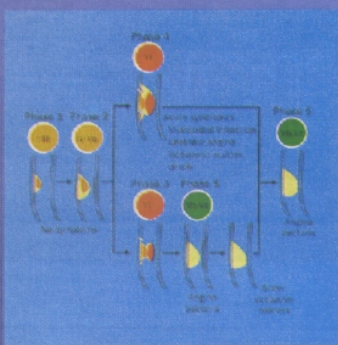
### ABC da Prevenção da Doença Cardíaca Coronária

- Nas últimas décadas houve um extraordinário progresso na redução da morbilidade e mortalidade associada à doença coronária
- Dados de ensaios clínicos randomizados demonstraram benefícios:
  - Aspirina
  - Beta-bloqueantes
  - Fármacos ↓ Colesterol
  - Dieta e "Don't smoke"
  - Exercício

### Trombose Coronária

- A formação de **trombos** tem um papel chave na doença isquémica coronária
- A **angina instável**, o **enfarte do miocárdio (não-Q e ↑ ST)** são causados, em parte, pelo **trombo**
- As **plaquetas** são um componente significativo deste **trombo** ("trombo branco" rico em plaquetas encontrado em locais de lesão arterial)

### Progressão da Placa de Aterosclerose



American Heart Association  
Committee on Vascular Lesions

### Trombose Coronária

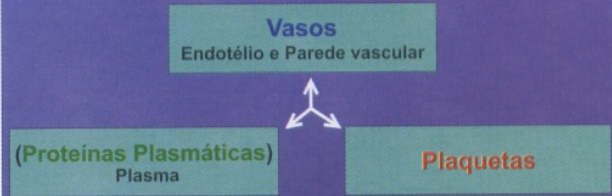
- Pacientes com **Síndromas Coronários Agudos** tem plaquetas que se mantêm activadas pelo menos 1 mês após a apresentação
- Os **Antiagregantes Plaquetários** têm um papel central na prevenção da doença aterosclerótica cardiovascular



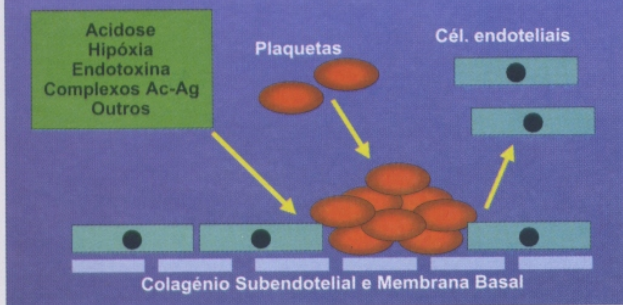
### Hemostase Funções

- Confinar o sangue circulante ao leito vascular
- Manter a fluidez do sangue
- Prevenir a perda excessiva de sangue após lesão vascular

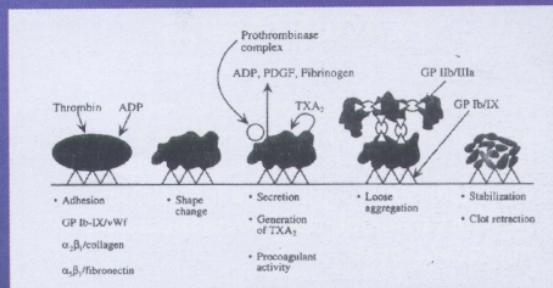
### Hemostase Compartimentos



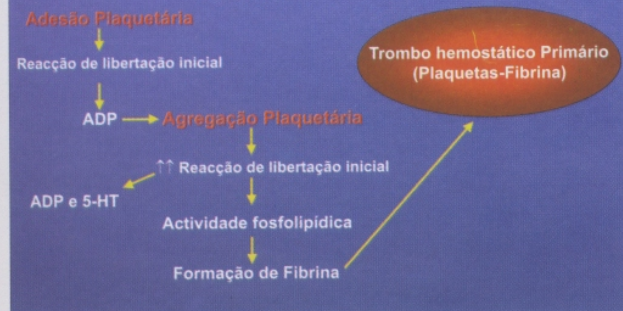
### Hemostase Lesão vascular



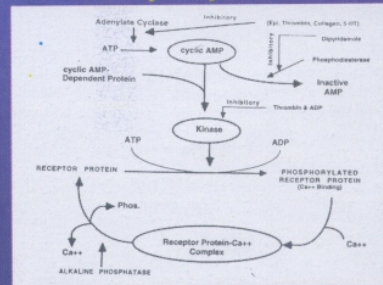
### Plaquetas e Formação do Trombo

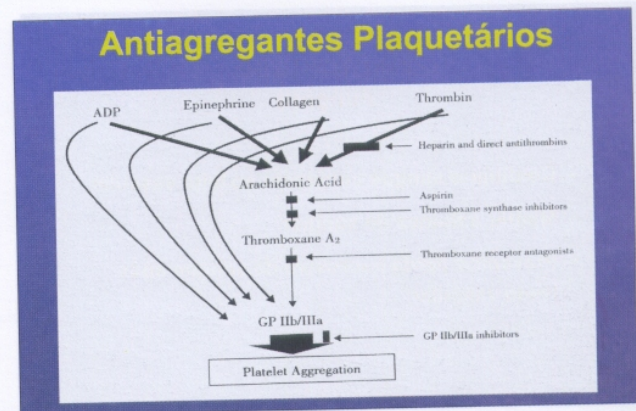
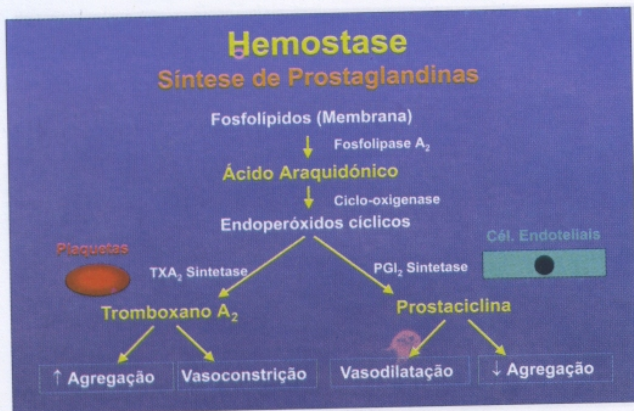


### Hemostase Função Plaquetária



### Modulador da Função Intrplaquetária





## ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

«...classe particular de medicamentos antitrombóticos que inibem toda a hiperativação plaquetária primária ou secundária susceptível de induzir um acidente tromboembólico na macro ou microcirculação...»

- ### Situações de Hiperativação Plaquetária
1. Tromboses localizadas (artéria, veia, microcirculação)
  2. C.I.D. (fenômeno trombohemorrágico)
  3. Aterosclerose
  4. Espasmo arterial
  5. Introdução de material estranho na circulação (próteses valvulares cardíacas, catéteres, shunts AV)
  6. Anomalias metabólicas e factores exógenos (diabetes, homocistelinemia, dislipidemia, síndrome nefrótico, tabaco...)
  7. Reacções inflamatórias, estados infecciosos
  8. Neoplasias e disseminação metastática
  9. Reacções Ag/Ac
  10. Gravidez e certos tratamentos hormonais

- ### Classificação dos Antiagregantes
- Acção no metabolismo do ácido araquidónico
    - Inibidores da Ciclooxigenase
      - Triflusal (irreversível, selectivo)
      - Aspirina (irreversível, não selectivo)
      - Indobufeno (reversível, não selectivo)
    - Inibidores da Sintase do tromboxano e/ou bloqueadores dos receptores
      - Picotaminda, Ridoqrel, Vapiprost
  - Aumento do AMPc intraplaquetário
    - Inibidores da Fosfodiesterase: Triflusal, Dipiridamol
    - Estimulantes da Adenilato Ciclase: Ilprost e outros PGI<sub>2</sub> miméticos
  - Antagonistas dos receptores de ADP
    - Ticlopidina, Clopidogrel
  - Antagonistas dos receptores da GPIIb/IIIa

- ### Inactivação da COX
- Aspirina: fármaco padrão capaz de evidenciar esta actividade (ácido acetilsalicílico)
  - Inibição irreversível da COX
  - A ausência de capacidade de síntese proteica pela plaqueta leva a que uma única dose de AAS iniba a plaqueta durante período de vida da célula (7 a 10 dias)
  - Não poupa a COX endotelial responsável pela produção de Prostaciclina
  - Falta de relação dose-resposta na acção antitrombótica
  - Efeitos GI dose-dependentes

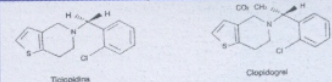
Doenças vasculares para as quais a Aspirina tem demonstrado ser eficaz e respectiva dose mínima eficaz

- Hipertensão arterial 75 mg
- Angina estável 75 mg
- Angina instável 75 mg
- Enfarte agudo do miocárdio 160 mg
- AIT e AVC isquémico 50 mg
- AVC isquémico agudo 160 mg

Patrono C et al, Chest 1998

### Antagonistas dos Receptores do ADP

- A ticlopidina e o clopidogrel são derivados da tienopiridina que:
  - Prolongam o tempo de hemorragia
  - Inibem a agregação plaquetária
  - Retardam a retração do coágulo
- Mecanismo de acção: bloqueio da ligação do ADP ao seu receptor na membrana das plaquetas
- O clopidogrel difere estruturalmente pela presença de um radical carboximetilo



### Antagonistas dos Receptores do ADP

- Ticlopidina
  - Eficácia terapêutica demonstrada, mas alguns efeitos adversos graves associados à toxicidade da medula óssea (neutropénia)
  - Outro efeito adverso grave, mas raro: Púrpura Trombocitopénica Trombótica
  - Aumento do colesterol sérico (9%)
  - Efeitos GI frequentes, assim como rash cutâneo

### Antagonistas dos Receptores do ADP

- Clopidogrel
  - Perfil de segurança mais favorável do que a Ticlopidina
  - No estudo **CAPRIE** (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*) que comparou o clopidogrel (75 mg/d) com a ASS (325 mg/d) os efeitos GI e a hemorragia GI ocorreram mais significativamente com a AAS
  - Estão também descritos casos de PTT

### Antagonistas dos Receptores do ADP

- Clopidogrel
  - Neste momento decorrem 2 estudos para avaliar a complementaridade de acção do Clopidogrel e da Aspirina:
    - **CURE** (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events*) em doentes com síndrome coronário agudo sem elevação do segmento ST
    - **CREDO** (*Clopidogrel for Reduction of Events During Observation*) em doentes com intervenção coronária percutânea

### Antagonistas dos Receptores da GPIIb/IIIa

- Intravenosos
  - Ac monoclonais: abciximab
  - Péptidos: Eptifibatide
  - Não péptidos: Lamifiban, Tirofiban, Fradafiban
- Oraís
  - Xemilofiban, Orbofiban, Sibrafiban
- Os inibidores intravenosos melhoraram dramaticamente o "outcome" dos doentes submetidos a intervenções percutâneas e com síndromas coronários agudos
- A longa semi-vida biológica associada ao potencial risco hemorrágico coloca problemas quando o doente tem indicação cirúrgica, por exemplo *bypass* coronário

### Antagonistas dos Receptores da GP IIb/IIIa

- Devido aos resultados demonstrados pelos antagonistas intravenosos, os antagonistas orais foram inicialmente considerados fármacos promissores na prevenção secundária

### Antagonistas dos Receptores da GP IIb/IIIa

#### The Failure of Orally Administered Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors to Prevent Recurrent Cardiac Events

L. Kristin Newby, MD, Robert M. Califf, MD, Harvey D. White, DSc, Robert A. Harrington, MD, Frans Van de Werf, MD, Christopher B. Granger, MD, R. John Simes, MD, Vic Hasselblad, PhD, Paul W. Armstrong, MD

**PURPOSE:** Despite the success of intravenous glycoprotein IIb/IIIa antagonists, oral formulations have failed to show benefit and have been associated with increased mortality. To understand these findings, we performed a meta-analysis of results from four phase 3 trials.

**SUBJECTS AND METHODS:** Trials were identified by MEDLINE search; review of abstracts from American College of Cardiology, European Society of Cardiology, and American Heart Association scientific sessions; or querying investigators in the field. Published, phase 3, randomized, placebo-controlled trials involving more than 1000 patients with coronary artery disease that compared an oral glycoprotein IIb/IIIa antagonist with or without background aspirin versus aspirin, and that had a planned follow-up of at least 30 days, were included. Four trials met these criteria. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were generated from results, and combined using an empirical Bayes random-effects model.

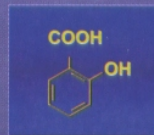
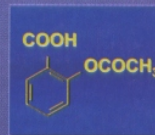
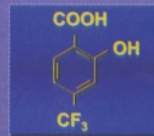
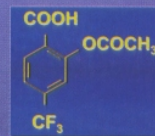
**RESULTS:** Among 13,326 patients, oral glycoprotein IIb/IIIa agents were associated with 31% increased mortality (OR = 1.31; 95% CI, 1.12 to 1.53;  $P = 0.001$ ). Results were similar whether the agent was added to (OR = 1.36; 95% CI, 1.15 to 1.67) or substituted for (OR = 1.37; 95% CI, 1.00 to 1.86) aspirin. Ischemic events or sudden death (OR = 1.22; 95% CI, 0.91 to 1.63) were also more common. Among patients with acute coronary syndromes, the incidence of myocardial infarction was increased (OR = 1.16; 95% CI, 1.03 to 1.29).

**CONCLUSIONS:** Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy is associated with increased mortality and myocardial infarction. No single explanation for these findings is satisfactory; the problem is likely to be multifactorial. *Am J Med.* 2002;113:647-658. ©2002 by Eccegra Medical, Inc.

### Triflusal

- Ácido 2-acetoxi-4-trifluorometil-benzoico
- Antiagregante plaquetário estruturalmente relacionado com os salicilatos, mas não derivado da aspirina (AAS)
- Metabolito activo: ácido 3-hidroxi-4-trifluoro-metilbenzoico (HTB)
  - Actividade plaquetária significativa
  - Maior potência que o triflusal como inibidor da fosfodiesterase

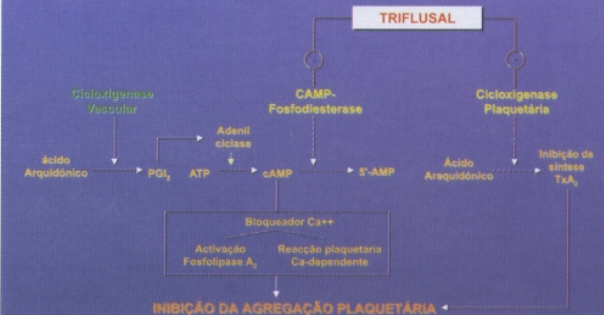
### TRIFLUSAL ESTRUTURA QUÍMICA



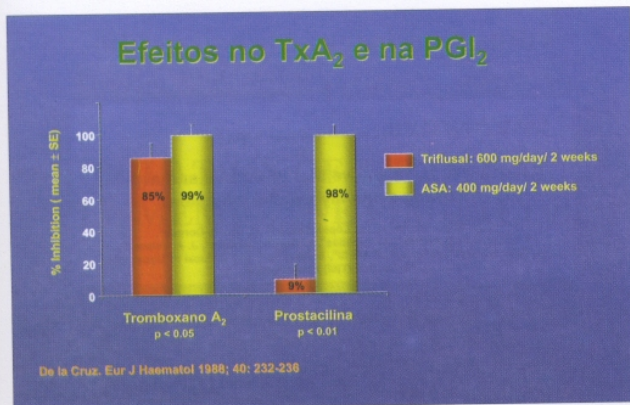
### Triflusal Mecanismo de Acção

- Inibição específica do metabolismo do ácido araquidónico plaquetário (Cicloxygenase):  $\downarrow$  TxA<sub>2</sub>
- Efeito desprezível na Cicloxygenase vascular e na síntese de PGI<sub>2</sub> (doses terapêuticas)
- Inibição da fosfodiesterase:  $\uparrow$  AMPc
- Estimulação da síntese de NO e inibição da produção de anião superóxido pelos neutrófilos humanos

### TRIFLUSAL MECANISMO de ACÇÃO

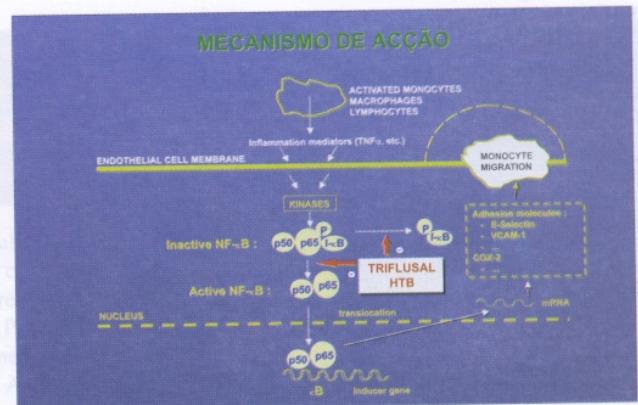
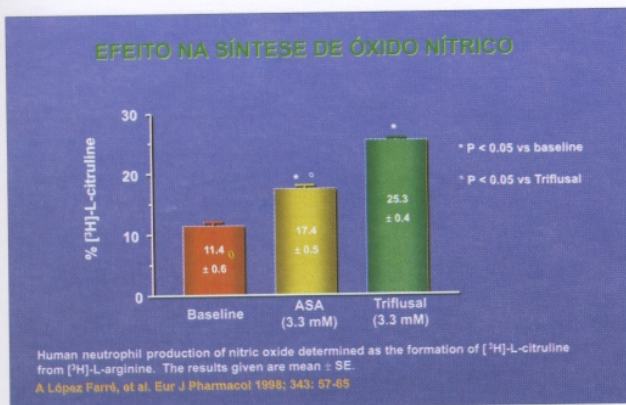


# APRESENTAÇÃO DE COMUNICAÇÃO Antiagregação plaquetária. Prevenção secundária



Institute of Biochemistry, Institute of Molecular Medicine, Faculty of Medicine of Lisbon, Lisbon, Portugal

April 11-15  
San Diego, CA

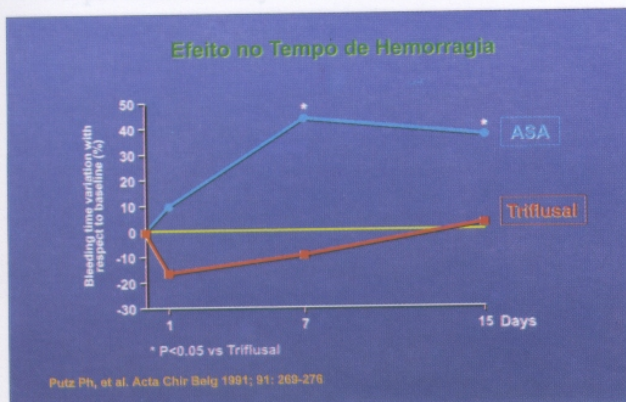


bar and inflammatory conditions.

Our objective was to evaluate changes in membrane fluidity after challenge of endothelial cells with a proinflammatory factor. Further,

upon reaching confluence were used experimentally.

The HUVECs were incubated for 45 minutes with substance P at dif-



### CLINICAL TRIALS

- Coronary disease**
  - Unstable Angina: Plaza, et al. Cardiology 1993; 82: 385-398
  - Acute Myocardial Infarction (TIM Study): Cruz-Farmández, et al. Eur Heart J 2000; 21: 457-465
  - Coronary Grafts: Guiteras, et al. Eur Heart J 1989; 10: 159-167
  - PTCA: Massoli, et al. J Int Med Res 1991; 19: 414-418
- Cerebrovascular disease**
  - Mattias-Gullu, et al. Rev Neurol 1997; 25: 57-63
  - Smime, et al. J Neurology 1994; 241 Suppl 1: S130
  - López Pouss, et al. Rev Neurol 1997; 25: 1525-1528
  - TAPIRS. Stroke 2001; 32(1): 377 (Abstr P299)
  - TACIP. Stroke 2001; 32(1): 323 (Abstr 73)
- Peripheral vascular disease**
  - Aufieri, et al. Int J Clin Pharmacol Res 1995; 15: 57-63
- Diabetic retinopathy and nephropathy**
  - Esmatjes, et al. Diabetes Res Clin Pract 1989; 7: 285-291
  - Esmatjes, et al. Diabetes Care 1990; 13: 1114-1117
- Thromboembolic disease**
  - Pérez-Gómez, et al. Cardiovascular Thrombolysis. Madrid. 1999: 15-24
  - Putz, et al. Acta Chir Belg 1991; 91: 269-276
  - Monreal, et al. Thrombolysis Haemostasis 1995; 73: 380-385

using serum-free medium (Fig. 1).

At passage 3-4 the HUVECs were cultured onto 6-wells plates and

(TMA-DPH), for the hydrophobic and the external polar regions of the membrane, respectively.

### Triflusal no Infarto de Miocárdio

#### Estudio T.I.M.

**PROFESORES**  
Grupo Urdul, Irujo  
Euzkadi (Basco)

**COORDINADOR GENERAL**  
Dr. José M. Cruz Fernández  
Hospital UG de la Vizcaya

**INVESTIGADORES**  
Euzkadi (14 hospitales)  
Hôlo (2 hospitales)  
Portugal (2 hospitales)

**SECRETARIO GENERAL**  
Dr. Joaquín Plaza-Cabrera  
Dr. Jesús María Martínez  
Instituto Carlos III

**INSTITUTOS**  
Lab. Investigación  
Facultad de Medicina  
U.S.G.

**INSTITUCIONES**  
H. San Martín (Madrid, Espanha)  
H. Santa Cruz (Camagüey, Portugal)  
H. Hospital de Euzkadi (País Basco)

**INSTITUCIONES**  
H. Hospital General de Madrid (Spain)  
H. Hospital General de Barcelona (Spain)  
H. Hospital General de Valencia (Spain)  
H. Hospital General de Sevilla (Spain)  
H. Hospital General de Córdoba (Spain)  
H. Hospital General de Granada (Spain)  
H. Hospital General de Málaga (Spain)  
H. Hospital General de Murcia (Spain)  
H. Hospital General de Alicante (Spain)  
H. Hospital General de Zaragoza (Spain)  
H. Hospital General de Valladolid (Spain)  
H. Hospital General de Salamanca (Spain)  
H. Hospital General de Valladolid (Spain)  
H. Hospital General de Zamora (Spain)  
H. Hospital General de Burgos (Spain)  
H. Hospital General de Logroño (Spain)  
H. Hospital General de Vitoria (Spain)  
H. Hospital General de Pamplona (Spain)  
H. Hospital General de San Sebastián (Spain)  
H. Hospital General de Gasteiz (Spain)  
H. Hospital General de León (Spain)  
H. Hospital General de Oviedo (Spain)  
H. Hospital General de Asturias (Spain)  
H. Hospital General de Cantabria (Spain)  
H. Hospital General de Rioja (Spain)  
H. Hospital General de Aragón (Spain)  
H. Hospital General de Castilla-La Mancha (Spain)  
H. Hospital General de Castilla y León (Spain)  
H. Hospital General de Extremadura (Spain)  
H. Hospital General de Andalucía (Spain)

### Triflusal en Infarto de Miocárdio

#### Estudio T.I.M.

European Heart Journal (2006) 27, 457–465  
doi: 10.1093/eurheartj/ehi187a, available online at <http://www.ahajournals.org> on **EBSCO®**

**Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction**

J. M. Cruz-Fernández<sup>1</sup>, L. López-Beasó<sup>2</sup>, D. García-Dorado<sup>3</sup>, V. López García-Aranda<sup>1</sup>, A. Cabadés<sup>4</sup>, L. Martín-Jadraque<sup>5</sup>, J. A. Velasco<sup>6</sup>, A. Castro-Beiras<sup>7</sup>, F. Torres<sup>8</sup>, F. Marfil<sup>9</sup>, E. Navarro<sup>10</sup> and Triflusal in Myocardial Infarction (TIM) Investigators\*

- O estudo demonstra que a substituição da aspirina por triflusal, em doentes com enfarte agudo do miocárdio, a eficácia pode ser mantida enquanto se reduz significativamente a incidência de AVC não fatal

### TRIFLUSAL

#### Enfarte do Miocárdio

#### Estudo T.I.M.

Redução combinada de Mortalidade, IAM e AVC

Redução de Risco: 11.9%

Incidência %\*

Triflusal (n=1106) | AAS (n=1068)

Análise Intencional: p=0.04

Endpoint secundário: AVC

Redução de Risco: 63.6%

Incidência %\*

Triflusal (n=1106) | AAS (n=1068)

Análise Intencional: Teste de Trend: p=0.03

(\*) Filtrado por análise intencional

(\*) Filtrado por análise secundária

Cruz Fernández JM, Lopez Beaso L. Eur Heart J. 2006;27:457-465

### Triflusal

- Inibição do Tromboxano  $A_2$
- Preservação da Prostaciclina
- Proteção do endotélio
- Estimulação da produção de Óxido Nítrico
- Efeitos gástricos: sem significado clínico
- Baixo risco hemorrágico
- Sem efeito ou efeito ligeiro no Tempo de Hemorragia
- Pode ser administrado antes da Cirurgia
- Sem necessidade de efectuar controlos hematológicos
- Sem interações com IECAs

### Comentários

- É fundamental conhecer os benefícios da prevenção secundária
- O doente deve também contribuir através da implementação de estilos de vida saudáveis
- Futuros estudos, a par dum maior conhecimento dos mecanismos bioquímicos envolvidos na trombogénese, poderão contribuir para a melhoria da terapêutica das doenças cardiovasculares

### 5<sup>as</sup> JORNADAS DE CARDIOLOGIA DE EVORA

DE 20 A 24 DE Maio de 2006

INSCRIÇÃO: 10€

ORGANIZADO POR: Sociedade Portuguesa de Cardiologia e Sociedade Portuguesa de Aterosclerose

Local: Hotel

Jorge Lima



## MODULATION OF ENDOTHELIAL CELL MEMBRANE FLUIDITY BY SUBSTANCE P

H. S. Rosário, R. Mesquita, S. Capela, M. Navalho, P. Ferreira  
C. Saldanha, J. Martins-Silva

Institute of Biochemistry, Institute of Molecular Medicine,  
Faculty of Medicine of Lisbon, Lisbon, Portugal

Experimental  
Biology

2003®

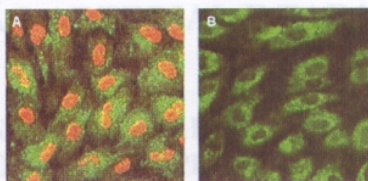
April 11-15  
San Diego, CA

### INTRODUCTION

- Membrane fluidity is a characteristic of biomembranes that depends upon its lipid composition, can be modulated by other molecules and biomechanical forces, and may mediate intracellular signaling.
- The membrane fluidity of endothelial cells has been described to be deregulated in several cardiovascular and inflammatory conditions.
- Our objective was to evaluate changes in membrane fluidity after challenge of endothelial cells with a proinflammatory factor. Further, we intend to correlate identified changes of membrane fluidity with production of the endothelial mediator nitric oxide (NO).

### METHODOLOGY

- Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were isolated and cultured under standard conditions using serum-free medium (Fig. 1).
- At passage 3-4 the HUVECs were cultured onto 6-wells plates and



**Fig. 1** – HUVECs cultured under static conditions. The cells were stained with Oregon Green™ acetylated LDL (Molecular Probes, Eugene, OR) and counterstained with propidium iodide (only panel A)

- upon reaching confluence were used experimentally.
- The HUVECs were incubated for 45 minutes with substance P at different concentrations. The supernatant was then collected for determination of the NO metabolites nitrites/nitrates (Griess Reaction) and the cells were pooled for measurement of membrane fluidity.
- Membrane fluidity was measured using the fluorescence anisotropy probes 1,6-biphenyl-1,3,5-hexatriene (DPH) and 1,4-(trimethyl)phenyl-6-phenyl-hexa-1,3,5-triene (TMA-DPH), for the hydrophobic and the external polar regions of the membrane, respectively.

RESULTS

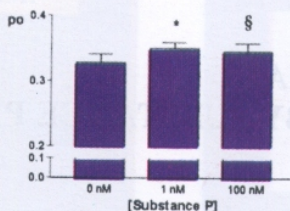


Fig. 2 – Fluorescence polarization (po) values of endothelial cell membranes loaded with TMA-DPH. Substance P decreases the fluidity of the external polar region of the plasma membrane of HUVECs (n=4; \* p<0.01 and § p<0.05 versus controls; Repeated measures ANOVA followed by Bonferroni post-hoc test)

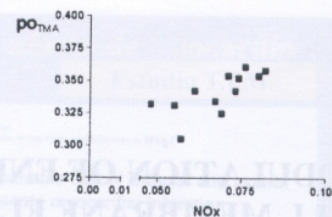


Fig. 5 – Correlation between the fluorescence polarization (po) values of endothelial cell membranes loaded with TMA-DPH and the production of the NO metabolites nitrites/nitrates (NOx). Increased release of nitrogen oxide species by HUVECs is associated with decreased fluidity of the external polar region of the plasma membrane of HUVECs (Pearson r=0.72; p<0.01)

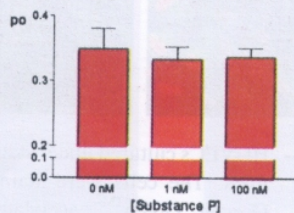


Fig. 3 – Fluorescence polarization (po) values of endothelial cell membranes loaded with DPH. Substance P does not modify significantly the fluidity of the hydrophobic region of the plasma membrane of HUVECs (n=4; Repeated measures ANOVA)

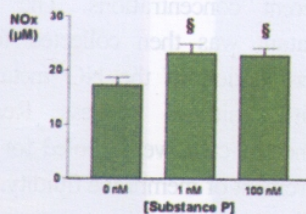


Fig. 4 – Production of NO metabolites (NOx) by endothelial cells, measured through the concentration of nitrites/nitrates cell culture medium. Substance P increases the release of nitrogen oxide species by HUVECs (n=4; § p<0.001 versus controls; Repeated measures ANOVA followed by Bonferroni post-hoc test)

CONCLUSIONS

- These results suggest that there is an association between HUVEC activation by substance P and changes in membrane fluidity.
- The changes in membrane fluidity correlate with substance P-dependent production of NO metabolites by the endothelial cells.
- Whether NO acts directly on the fluidity of the endothelial cell membrane, or substance P modulates membrane fluidity which in turn regulates the activity of membrane-bound NO synthase is not clear yet.



## Hemorreologia Microcirculação e Tabagismo

16 DE MARÇO DE 2002 - HOTEL TIVOLI TEJO

### HIPERTENSÃO ARTERIAL E TABAGISMO

#### A IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DO RISCO GLOBAL DO HIPERTENSO

*J. Braz Nogueira\**

A hipertensão arterial (HTA) é desde há muito reconhecida como importante factor de risco cardiovascular especialmente de acidentes vasculares cerebrais (AVC), doença cardíaca isquémica e insuficiência cardíaca.

Dos trabalhos que mais relevância tiveram na evidência desta relação é justo destacar o estudo de Framingham (1). Segundo os resultados deste estudo, pode-se afirmar que na população em geral o risco de um acidente cardiovascular aterosclerótico "major" é 2 a 4 vezes maior nos hipertensos.

Por outro lado MacMahon (2), numa meta-análise de vários estudos epidemiológicos prospectivos em países ocidentais que envolveram 420 000 indivíduos, com um "follow-up" médio de 10 anos, encontrou uma relação linear, constante, entre pressão arterial

diastólica e risco de AVC bem como entre pressão arterial diastólica e risco de doença coronária, relação esta que se estendia até valores diastólicos de normotensão (73 e 76 mmHg).

No MRFIT (3) e no estudo de Framingham (1) encontrou-se, do mesmo modo, uma relação linear entre pressão arterial sistólica e mortalidade cardiovascular, relação esta que também se mantinha para valores de normotensão. Neste último estudo foi ainda evidenciada uma maior influência da pressão sistólica do que da diastólica na incidência de acidentes cardiovasculares, em qualquer grupo etário.

Várias publicações têm chamado ultimamente a atenção para a necessidade de se dar mais importância à pressão sistólica contrariando a tendência ainda existente de se valorizar predominantemente a pressão diastólica. Está perfeitamente estabelecida que a elevação isolada da pressão sistólica é um importante factor de risco cardiovascular.

\* Professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina de Lisboa  
Chefe de Serviço de Medicina Interna do Hosp. St. Maria

Também a pressão diferencial, especialmente se superior a 60 mm Hg, se mostrou factor de risco relevante particularmente como factor predictivo de enfarte do miocárdio e de mortalidade coronária (4).

O grau de risco cardiovascular associado com um determinado valor de pressão arterial é notoriamente influenciado pela presença de outros factores de risco e aumenta com o seu número e gravidade. A hipertensão raramente ocorre isolada. Tomando como exemplo mais uma vez o estudo de Framingham (5), só cerca de 20% dos casos de hipertensão arterial não tinham concomitantemente outros factores de risco, mais de 50 % dos hipertensos tinham 2 ou mais factores de risco adicionais e existiam 3 ou mais factores de risco além da elevação tensional em 22% e 27% dos indivíduos do sexo masculino e feminino, respectivamente. Ainda segundo dados deste estudo (5), entre os hipertensos cerca de 40% dos acidentes coronários no homem e 68% na mulher eram atribuíveis à associação de 2 ou mais factores de risco com a elevação tensional.

A partir dos resultados do estudo de Framingham foi possível elaborar tabelas de avaliação do risco dos hipertensos para doença coronária, AVC, doença arterial periférica e insuficiência cardíaca (5).

Esta estratificação de risco global dos hipertensos é particularmente importante pois a maioria dos acidentes cardiovasculares surge em hipertensos ligeiros (140-159/90-99 mm Hg) ou com pressões classificadas como normais altas (130-139/85-89 mm Hg) havendo necessidade de iniciar terapêutica nestes casos se a estratificação do risco assim o indicar.

Na realidade, o maior risco cardiovascular dos hipertensos, como afirma Kannel (5), "está concentrado nos que apresentam uma constelação de outros factores de risco "major" que usualmente acompanham a elevação tensional". As últimas normas americanas (6) e da Sociedade Internacional de Hipertensão/Organização Mundial de Saúde (7) (Quadro) estabelecem, precisamente, a necessidade de fazer uma estratificação do risco global com base não só nos valores tensionais mas também na presença e número de outros factores de risco, na repercussão nos órgãos alvo da hipertensão e na existência de diabetes ou doença cardiovascular ou renal manifesta para quantificar o prognóstico e decidir o tipo de terapêutica a instituir.

Especialmente a coexistência de diabetes ou insu-

ficiência renal impõe um risco acrescido muito significativo sendo os valores tensionais alvo (130/85 mm Hg ou 125/75 se existir proteinúria  $\geq$  1g /24 h), mais baixos que os habitualmente sugeridos (140/90 mm Hg) (6,7).

Relativamente ao problema da relação entre tabagismo e elevação tensional são contraditórios os resultados dos vários estudos que analisaram esta interacção. Embora se tenha descrito uma associação entre hipertensão maligna e tabagismo (8) e se saiba que em ambiente laboratorial fumar um cigarro provoca, através do efeito simpaticomimético da nicotina, uma elevação aguda não só da frequência cardíaca como também da pressão arterial, elevação esta que varia entre 3 e 12 mm Hg para a pressão sistólica e entre 5 e 10 mm Hg para a diastólica e que se mantém, em média, durante 15-30 m (9-11), vários estudos epidemiológicos demonstraram terem os fumadores valores tensionais mais baixos que os não fumadores ou ex-fumadores (14) existindo mesmo relação inversa entre níveis tensionais e o número de cigarros consumidos (12).

Um dos argumentos para explicar os menores valores tensionais nos fumadores era a influência que teria a abstinência do tabaco nos minutos ou horas que precediam a medição tensional com a consequente dissipação dos seus efeitos hemodinâmicos agudos. Contudo, mesmo alguns estudos que utilizaram a monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) verificaram valores mais baixos nos fumadores (15,16).

Existem, porém, outros estudos, utilizando também a MAPA, que verificaram em normotensos (17) ou hipertensos (18) pressões arteriais principalmente sistólicas, e especialmente durante o dia, significativamente mais elevadas nos fumadores, em particular nos que tinham idade superior a 45 ou 50 anos, embora as pressões medidas no consultório fossem mais baixas que nos não fumadores.

Estes resultados estão de acordo com uma possível diminuição do efeito de bata branca nos fumadores, que autores dinamarqueses recentemente encontraram em normotensos (16).

Lee e cols (19) observaram, por seu lado, num estudo prospectivo com "follow-up" de 4 anos, que os ex-fumadores apresentavam valores tensionais mais elevados que os fumadores sendo o risco para hipertensão também maior naqueles, risco este que se relacionava com o tempo de descontinuação tabágica.

QUADRO

		Pressão arterial	(mm Hg)
Outros factores de risco e história de doença	Grau I (hipertensão ligeira) TAS 140-159 ou TAD 90-99	Grau 2 (hipertensão moderada) TAS 160-179 ou TAD 100-109	Grau 3 hipertensão grave) TAS $\geq$ 180 TAD $\geq$ 110
I. sem mais factores de risco	RISCO BAIXO	RISCO MÉDIO	RISCO ALTO
II. 1-2 factores de risco	RISCO MÉDIO	RISCO MÉDIO	RISCO ALTO
III. 3 ou mais factores de risco ou LOA <sup>1</sup> ou diabetes	RISCO ALTO	RISCO ALTO	RISCO MUITO ALTO
IV. DCA <sup>2</sup>	RISCO MUITO ALTO	RISCO MUITO ALTO	RISCO MUITO ALTO

Estratificação de risco (risco típico de enfarte do miocárdio ou AVC ao longo de dez anos)

risco baixo = menos de 15%; risco médio = cerca de 15-20%; risco alto = cerca 20-30%; risco muito alto = 30% ou mais.

1. LOA - lesões em órgãos alvo.

2. DCA - doenças clínicas associadas, incluindo doença cardiovascular clínica ou doença renal.

Risco alto ou muito alto impõe início imediato de terapêutica medicamentosa.

Embora os resultados deste estudo não tivessem relação com o aumento ponderal verificado nos ex-fumadores, outros autores verificaram que nestes o maior risco de hipertensão era mediado pelo aumento de peso (20). Na realidade, com a paragem do consumo de tabaco há, em geral, um aumento de peso que é, em média, de cerca 3 Kg, embora em 10% dos indivíduos possa exceder 13 Kg, estando, por outro lado, perfeitamente demonstrada a relação entre excesso de peso ou obesidade e HTA..

Contudo, nem todos os estudos encontraram maior elevação tensional ou risco de hipertensão nos ex-fumadores relativamente aos fumadores (21,22).

Recentemente 2 estudos "cross-sectional" envolvendo um deles 33 860 indivíduos de ambos os sexos (47% homens) 23 e outro 12 417 homens (20) embora tenham verificado que nos homens com idade superior a 45 anos e a 60 anos respectivamente, os valores tensionais sistólicos (mas não os diastólicos) e o risco para hipertensão eram maiores nos fumadores (nas mulheres eram as que fumavam 1-9 cigarros/dia que tinham valores tensionais mais baixos) 23 concluíram que qualquer efeito crónico e independente do tabagismo sobre a pressão arterial era pequeno (caso, na realidade, exista) chamando a atenção para as inter-relações complexas entre tabagismo, obesidade, ingestão alcoólica e outras variáveis dietéticas, actividade física, diferenças sócio-económicas e a pressão arterial.

As normas internacionais sobre terapêutica anti-hipertensiva, precisamente devido às contradições e dúvidas que se acabam de referir, aconselham enfaticamente a suspensão do consumo do tabaco não com o intuito de baixar a pressão arterial mas como fazem-

do parte das medidas que interferem com o risco cardiovascular (6,7).

Na realidade, não podemos deixar de destacar; por exemplo, a maior variabilidade tensional, verificada nalguns estudos que utilizaram a MAPA, nos fumadores (24) bem como o efeito do tabaco sobre a já citada estimulação simpática (11,18), a produção e libertação de endotelina 1 (11,20) e o aumento da resistência à insulina 25 e a sua importante acção na indução de disfunção endotelial (26) e no aumento da espessura do complexo média íntima e da rigidez arterial (27), alterações estas que constituem marcadores de risco de aterosclerose e lesão vascular.

O objectivo primordial da terapêutica da hipertensão arterial deverá ser, portanto, não só baixar eficazmente a pressão arterial mas, numa perspectiva de prevenção de sequelas cardiovasculares, melhorar o perfil de risco global do indivíduo e que passa, forçosamente, pela abstinência do tabaco.

#### Bibliografia

1. Kannel WB. Hypertension as a risk factor for cardiac events - Epidemiologic results of long-term studies. *J. Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21 (suppl 2): S27-S37.
2. Mac Mahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease, part I: effects of prolonged differences in blood pressure - evidence from nine prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
3. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic and cardiovascular risks. U.S. population data. *Arch Intern Med* 1993; 153: 598-615.

4. Benetos A "Pulse pressure and cardiovascular risk" *J Hypertens* 1999; 17 (suppl 5): S21-S24.
5. Kannel W "Risk stratification in hypertension : new insights from the Framingham Study" - *Am J. Hypertens* 2000; 13: 3S-10S.
6. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern Med.* 1997; 157: 2413-2445.
7. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension *J. Hypertens.* 1999; 17: 151-183.
8. Isles C, Brown JJ, Cumming AM et al. "Excess smoking in malignant-phase hypertension" *Br Med J* 1979; 1: 579-581.
9. Winniford MD "Smoking and cardiovascular function" *J. Hypertens* 1990; 9 (suppl 5): S17-S23.
10. Gropelli A, Giorgi DM, Omboni S et al. "Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking" *J. Hypertens* 1992; 10: 495-499.
11. Ovik P. "How smoking affects blood pressure" *Blood Pressure* 1996; 5: 71-77.
12. Berglund G, Wilhelmsen L. "Factors related to blood pressure in a general population sample of Swedish men" *Acta Med. Scand.* 1975; 198: 291-298.
13. Green MS, Jucha E, Luz Y. "Blood pressure in smokers and non- smokers: epidemiological findings" *Am Heart J* 1986; 111: 932-940.
14. Seltzer CC "Effect of smoking on blood pressure" *Am Heart J.* 1974; 87: 558-564.
15. Green MS, Harari G, Shwartz K "Cigarette smoking related to ambulatory blood pressure and heart rate" *Am Heart J* 1991; 121: 1569-1570.
16. Mikkelsen KL, Wiinberg N, Høegholm A, et al "Smoking related to 24-h ambulatory blood pressure and heart rate. A study in 352 normotensive Danish subjects" *Am J Hypertens* 1997; 10: 483-491.
17. Bolinder G, de Faire U. "Ambulatory 24-h blood pressure monitoring in healthy, middle-aged smokeless tobacco users, smokers, and non-tobacco users". *Am J Hypertens* 1998; 11: 1153-1163.
18. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. "Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study" *JAMA* 1991; 265: 2226-2228.
19. Lee DH, Ha MH, Kim JR, Jacobs DR. "Effects os smoking cessation on changes in blood pressure and incidence of hypertension. A 4 year follow-up study" *Hypertension* 2001; 37: 194-198.
20. Halimi JM, Girandeu B, Vol S, Cacès E, Nivet H, Tichet J "The risk of hypertension in men: direct and indirect effects of chronic smoking". *J. Hypertens* 2002; 20: 187-193.
21. Gordon T, Kannel WB, Dawber TR, Mgee D. "Changes associated with quitting cigarette smoking: the Framingham Study". *Am Heart J* 1975; 90: 322-328.
22. Green MS, Hrari G. "A prospective study of the effects of changes in smoking habits on blood count, se rum lipids and lipoproteins, body weight and blood pressure in occupationally active men: the Israeli Cordis Study" *J. Clin. Epidemiol* 1995; 48: 1159-1166.
23. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmont MG, Poutter NR "Association between smoking and blood pressure. Evidence from the Heath Survey for England". *Hypertension* 2001; 37: 187-193.
24. Stewart MJ, Jyothinagaram S, McGinley IM, Padfield PL "Cardiovascular effects of cigarette smoking:ambulatory blood pressure and BP variability". *J. Hum Hypertens* 1994; 8: 19-22.
25. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. "Insulin resistance and cigarette smoking". *Lancet* 1992; 339: 1128-1130.
26. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D et al. "Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults". *Circulation* 1993; 88: 2149-2155.
27. Liang Y-L, Shiel LM, Teede H et al. "Effect of blood pressure, smoking, and their interaction on carotid artery structure and function". *Hypertension* 2001; 37: 6-11.