

IMPLICAÇÕES DO TABAGISMO ATIVO E DO TABAGISMO PASSIVO COMO MECANISMOS DE INSTABILIZAÇÃO DA PLACA ATEROSCLERÓTICA

JUAN CARLOS YUGAR-TOLEDO, HEITOR MORENO JÚNIOR

Departamento de Farmacologia — Faculdade de Ciências Médicas —
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Endereço para correspondência: Departamento de Farmacologia — Faculdade de Ciências Médicas —
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) — Caixa Postal 6111 — CEP 13083-970 —
Campinas — SP

O tabagismo acelera e agrava a aterosclerose e aumenta o risco de doenças arteriais coronárias. A nicotina estimula a liberação de catecolaminas, estimula as lesões no endotélio arterial e promove a aterogênese. Radicais livres e compostos aromáticos diminuem a síntese de óxido nítrico no endotélio, prejudicando o relaxamento dependente do endotélio nas artérias, sinal precoce da disfunção endotelial. Os tabagistas apresentam alteração tanto no balanço vascular biológico, propiciando a trombogênese, por meio de efeitos nas plaquetas e fatores de coagulação, como no balanço do tônus vascular, favorecendo a vasoconstrição. A nicotina favorece o crescimento celular. A produção endotelial de óxido nítrico, prostaciclina e fator de crescimento do endotélio vascular pode ter participação nesses efeitos. O aumento da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade em fumantes tem efeito sinérgico na adesão e na migração de monócitos. O tabagismo também potencializa a trombose na disfunção endotelial, por meio do aumento da concentração plasmática de fibrinogênio e de alterações na atividade plaquetária. Todos esses efeitos pró-aterogênicos do tabagismo nas lesões endoteliais também são observados, embora em menor extensão, em tabagistas passivos. A disfunção endotelial está envolvida tanto no desenvolvimento da lesão aterosclerótica como em sua desestabilização. A transformação de uma placa estável para instável envolve degradação da capa fibrosa da lesão aterosclerótica e complexa interação entre linfócitos, macrófagos e células endoteliais. O tabagismo está associado com a ocorrência de doenças vasculares periféricas e aterosclerose, e pode provocar, significativamente, a instabilidade da placa aterosclerótica.

Palavras-chave: placa aterosclerótica, tabagismo, estresse oxidativo, nicotina, remodelamento vascular.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;4:595-605)

RSCESP (72594)-1249

INTRODUÇÃO

De acordo com os dados disponíveis da América Latina, a prevalência do uso de tabaco em suas populações, entre os anos de 1996 e 1999, variou de cerca de 40% na Argentina e Chile a 22% no Peru. Em algumas áreas urba-

nas, mais da metade dos jovens fuma. Entre os homens, a porcentagem dos fumantes é de 47%, na Argentina e no Chile, e de 26%, na Colômbia. Entre as mulheres, a maior porcentagem é de 36%, no Chile, e a mais baixa é de 16%, no Peru. Atualmente, o tabaco é a causa de morte de 4 milhões de pessoas anualmente no mun-

do, sendo esse número estimado em 10 milhões de pessoas para 2030. Sete em cada 10 desses óbitos ocorrerão em países em desenvolvimento. O Brasil tem cerca de 30 milhões de fumantes. A cada ano, apenas 3% dos fumantes conseguem deixar de fumar sozinhos, embora até 78% dos tabagistas queiram livrar-se da dependência. Em nosso país ocorrem cerca de 80 mil mortes por ano (10 pessoas por hora), sendo 25% das mortes causadas por doença coronária — angina e infarto do miocárdio.

TABAGISMO PASSIVO

A inalação da fumaça de derivados do tabaco (cigarro, charuto, cigarrilhas, cachimbo e outros produtores de fumaça) é deletéria também para as pessoas que não fumam, mas convivem com fumantes em ambientes fechados. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a fumaça dos derivados do tabaco é o maior responsável pela poluição em ambientes fechados. Existem duas formas de se inalar a fumaça do cigarro: 1) quando o fumante aspira, absorvendo pela boca 4.720 substâncias tóxicas; 2) quando a fumaça que sai livremente da ponta acesa do cigarro ou de outro derivado do tabaco vai para o ar ambiente, pondo em risco a saúde daqueles que não fumam. Em média, esse ar poluído contém três vezes mais nicotina, três vezes mais monóxido de carbono, e até cinquenta vezes mais substâncias cancerígenas que a fumaça que entra pela boca do fumante depois de passar pelo filtro do cigarro.

Em adultos não-fumantes, há maior risco de doença cardiovascular causada pelo tabagismo, proporcionalmente ao tempo de exposição à fumaça, sendo o risco de infarto do miocárdio 24% maior que em não-fumantes que não se expõem. A simples exposição passiva ao tabagismo altera abruptamente a reserva do fluxo coronário, podendo ocasionar alteração da regulação vasomotora, que pode levar ao aparecimento de eventos isquêmicos coronários agudos. Portanto, esses achados reforçam os esforços governamentais para erradicação do tabagismo dos locais públicos.

EFEITOS FARMACOLÓGICOS CARDIOVASCULARES DA NICOTINA

As relações entre tabagismo e aumento da mortalidade por doença cardiovascular são con-

sistentes e inequivocamente demonstradas⁽¹⁾. Sendo a incidência de eventos cardiovasculares 1,36 vez a 2,76 vezes maior entre fumantes⁽²⁾, sabe-se, ainda, que o risco para doença aterosclerótica cardiovascular entre fumantes se relaciona com o número de cigarros consumidos por dia⁽³⁾. Vários estudos têm demonstrado que o tabagismo pode causar lesão endotelial, levando à disfunção endotelial⁽⁴⁾ e à aceleração do processo de aterogênese⁽⁵⁾. A morbidade e a mortalidade cardiovasculares são também potencializadas quando o tabagismo e a hipertensão se associam⁽⁶⁾.

Os mecanismos patogênicos pelos quais o cigarro acelera o desenvolvimento de aterosclerose e causa doenças cardiovasculares agudas não estão completamente elucidados, podendo ser a gênese multifatorial, já que a fumaça do cigarro contém mais de 4.720 compostos químicos gasosos. A nicotina está entre os numerosos compostos contidos na fumaça do cigarro que podem alterar a homeostase cardiovascular⁽⁷⁾ e contribuir para alterar a reatividade vascular observada em fumantes. Estudo "in vivo" realizado em arteríolas periféricas de hamsters demonstrou que a dilatação dependente de endotélio foi seletivamente prejudicada pela infusão aguda de nicotina em concentrações plasmáticas da droga, semelhante ao observado em humanos fumantes⁽⁸⁾.

A nicotina, principal componente responsável pelo hábito de fumar⁽⁹⁾, é absorvida entre 50% e 90% durante o ato de fumar, podendo ser detectada e quantificada no plasma e na urina de 24 horas, e tem vida média de 120 minutos. Por meio de reações de oxidação pelo citocromo P450, 60% da substância é transformada em cotinina.

A cotinina, um metabólito de menor toxicidade, apresenta propriedades psicoativas semelhantes às da nicotina, porém é lentamente depurada da circulação, sua principal via de eliminação é a hepática, e sua vida média é de aproximadamente 15 horas.

Os efeitos da exposição à nicotina são determinados pelo balanço entre sítios (receptores) de ação periférica (gânglios autonômicos, glândula supra-renal e junções neuromusculares) e centrais. Muitos dos efeitos cardiovasculares observados após fumar um cigarro resultam da ativação do sistema nervoso simpático pela nicotina⁽¹⁰⁾, mediado pela estimulação de quimiorreceptores periféricos e também de qui-

miorreceptores intrapulmonares. Os locais mais sensíveis à nicotina são os quimiorreceptores carotídeos.

A nicotina, por meio de mecanismos periféricos que incluem liberação de adrenalina da glândula supra-renal, estimula a liberação direta de catecolaminas nas terminações nervosas.

A nicotina, primariamente, promove a liberação de vários neurotransmissores, incluindo epinefrina, norepinefrina, dopamina, acetilcolina, serotonina, vasopressina, glutamato, óxido nítrico, peptídeo do crescimento relacionado à calcitonina e beta-endorfina. Associada à ação das catecolaminas, da serotonina, da vasopressina, da acetilcolina, do peptídeo de crescimento relacionado à serotonina e do óxido nítrico, a nicotina pode contribuir para seus efeitos sobre os vasos sanguíneos.

Efeitos cardiovasculares agudos da nicotina

A administração intravenosa de nicotina em humanos está claramente associada a aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, resultante da estimulação do sistema simpato-adrenal⁽¹⁰⁾, pela liberação de noradrenalina das terminações neurais e descargas de adrenalina da medula adrenal⁽¹¹⁾. Após a administração aguda de doses de nicotina (taquifilaxia) ocorre diminuição progressiva dos efeitos pressores⁽¹²⁾. A nicotina também inativa os controles cardiovasculares vagais⁽¹³⁾, e alguns estudos têm demonstrado que o tabagismo está associado à diminuição da disponibilidade de óxido nítrico derivado do endotélio em artérias^(14, 15) e veias⁽⁴⁾.

Ocorre, também, vasoconstrição cutânea, provavelmente mediada pela liberação de vasopressina, e a vasodilatação do leito vascular da musculatura esquelética, que contribui para aumentar o débito cardíaco, é parcialmente decorrente da liberação de epinefrina a partir dos nervos terminais.

Efeitos cardiovasculares crônicos da nicotina

Relatos clássicos^(16, 17) e recentes⁽¹⁸⁾ demonstram evidências de que o uso crônico do tabaco causa diminuição da sensibilidade de barorreceptores em tabagistas. Se o tabagista, porém, parar de fumar por uma noite, apresentará aumento da atividade simpática do sistema vascular pela manhã⁽¹⁹⁾. Esse efeito do fumo é reduzido à tarde pela impregnação contínua de nicotina⁽¹⁹⁾.

O hábito de fumar e o uso de nicotina au-

mentam a formação de TXA₂^(12, 20), outra potente substância vasoconstritora e pró-agregante plaquetário. O mecanismo pelo qual o hábito de fumar e a nicotina aumentam a produção de eucosanóides não está claro, embora possa haver envolvimento da liberação de epinefrina após o consumo de cigarros⁽²¹⁾ e/ou da administração de nicotina⁽²²⁾.

O tabagismo também exerce efeitos adversos sobre o metabolismo lipídico, principalmente nos tabagistas de grau importante (> 25 cigarros por dia), diminuindo o HDL-colesterol e aumentando o VLDL-colesterol (lipoproteínas de muito baixa densidade) e os triglicérides, além de promover modificação oxidativa do LDL-colesterol (lipoproteínas de baixa densidade), com formação de LDL oxidada, e aumento do fibrinogênio^(23, 24). Estudos epidemiológicos indicam que o tabagismo aumenta o risco de infarto do miocárdio e de morte súbita mais que de angina, observação atribuída à predisposição à trombose e não à severidade hemodinâmica da lesão aterosclerótica⁽²⁵⁾. Assim, a gravidade das lesões coronárias estenóticas e a incidência de infarto são discrepantes, sugerindo o envolvimento de mecanismos não-aterogênicos na etiologia do infarto agudo do miocárdio, principalmente em mulheres tabagistas de grau severo⁽²⁶⁾.

Os efeitos do hábito crônico de fumar sobre a resposta vasodilatadora à infusão de agonistas muscarínicos (acetilcolina e metacolina) na artéria braquial também são diminuídos⁽²⁷⁾ ou inalterados⁽²⁸⁾ quando comparados aos controles. Os efeitos do hábito de fumar nos mecanismos de controle endotelial do tônus vascular têm recebido considerável interesse em artérias "in vivo"^(14, 27, 28) e em veias "in vivo"⁽⁴⁾. Curiosamente, tem sido relatado aumento da produção de angiotensina II, resultante da ativação do sistema renina-angiotensina, em fumantes crônicos⁽²⁹⁾, contribuindo para o aumento do estresse oxidativo nessa condição (Fig. 1).

TABAGISMO E ATEROSCLEROSE

A aterosclerose associada ao tabagismo não é necessariamente um efeito da nicotina⁽²⁾, mas provavelmente da ação conjunta dos vários constituintes da fumaça do cigarro.

Os mecanismos pelos quais o tabagismo promove eventos agudos incluem: a) indução do estado de hipercoagulabilidade, b) aumento do trabalho cardíaco, c) redução da capacidade

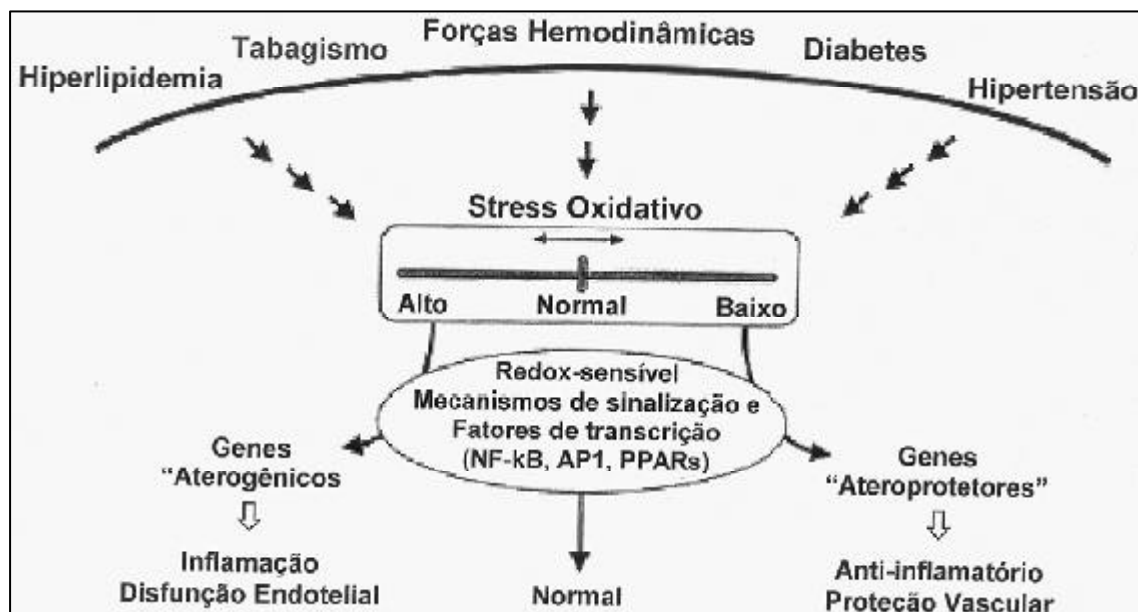


Figura1. Principais fatores de risco para doença arterial coronária.

sanguínea de transportar oxigênio mediado pelo monóxido de carbono, d) vasoconstrição coronária, e e) liberação de catecolaminas.

Estado de hipercoagulabilidade

Vários estudos epidemiológicos sugerem que a trombose mediada pelo tabagismo seja o principal fator desencadeante associado a eventos vasculares agudos, como infarto do miocárdio e morte súbita⁽³⁰⁾. Por outro lado, paradoxalmente, o prognóstico de pacientes infartados e submetidos a trombólise é melhor em fumantes que em não-fumantes, provavelmente porque os infartados fumantes são mais jovens, têm menos fatores de risco e menor gravidade nas lesões arteriais coronárias, quando comparados aos não-tabagistas⁽³¹⁾.

Aumento do trabalho cardíaco

Recentes estudos utilizando monitorização ambulatorial da pressão arterial demonstraram que tabagistas têm valores médios menores de pressão arterial que os não-tabagistas durante o dia⁽³²⁾. Adicionalmente o tabagismo promove rigidez parietal aguda das grandes artérias e aumento da contratilidade miocárdica, com conseqüente aumento do trabalho cardíaco. Dessa forma, ocorre, também, aumento do fluxo coronário, para adequar-se às necessidades de oxigênio e nutrientes. No entanto, em condições

de limitação de fluxo coronário, pode ocorrer isquemia miocárdica.

Efeitos de monóxido de carbono no transporte de oxigênio

Os tabagistas inalam monóxido de carbono e seus níveis circulantes de carboxi-hemoglobina podem atingir 5% a 10%, em comparação com 0,5% a 2% dos não-tabagistas, na dependência da exposição à poluição atmosférica causada pela combustão de derivados do petróleo pelos veículos automotores. O monóxido de carbono liga-se à hemoglobina, reduzindo a concentração de hemoglobina disponível para o transporte de oxigênio e impedindo sua liberação na periferia⁽³³⁾. Em estudos experimentais com inalação de monóxido de carbono em níveis comparáveis aos encontrados em tabagistas, observou-se redução da tolerância ao exercício em pacientes com angina estável e claudicação intermitente em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. A exposição de pacientes com doença arterial coronária a níveis elevados de monóxido de carbono piora a função ventricular esquerda e aumenta o número e a complexidade das arritmias ventriculares desencadeadas pelo exercício.

Vasoconstrição coronária

O tabagismo aumenta o fluxo sanguíneo co-

ronário e diminui discretamente a resistência vascular coronária, provavelmente em resposta ao aumento do trabalho cardíaco. Entretanto, na presença de lesões obstrutivas, o tabagismo resulta na diminuição do fluxo coronário e no aumento da resistência vascular com conseqüente vasoconstrição, como é freqüentemente observado em laboratórios de cinecoronariografia⁽³⁴⁾.

Liberção de catecolaminas

O tabagismo aumenta a excreção urinária dos metabólitos urinários das catecolaminas epinefrina e norepinefrina⁽³⁵⁾.

MECANISMOS PELOS QUAIS O TABAGISMO PROMOVE ATEROSCLEROSE

Os mecanismos pelos quais o tabagismo promove aterosclerose incluem: 1) efeitos adversos sobre os lípidos, 2) disfunção endotelial, 3) lesão oxidativa, 4) ativação de neutrófilos, 5) aumento da trombose, e 6) aumento da viscosidade sanguínea e do fibrinogênio plasmático.

Efeitos do tabagismo nos lípidos

Os tabagistas têm perfil lipídico de maior risco que os não-tabagistas, elevação dos níveis de VLDL-colesterol e triglicérides, e diminuição dos níveis de HDL-colesterol (lipoproteínas de alta densidade), principalmente HDL-2, e de apolipoproteína A, que promovem aumento das partículas oxidadas de LDL-colesterol e maior tendência aterogênica. As alterações do perfil lipídico podem ser revertidas, ao menos parcialmente, após duas semanas de cessação do hábito de fumar⁽³⁶⁾.

Os estudos de oxidação "in vitro", mediante incubação de LDL-colesterol com nicotina e/ou cotinina e monitorização dos marcadores da peroxidação lipídica (diminuição de hidroperóxidos e aumento de TBARS), confirmaram a hipótese de que as LDL de tabagistas são altamente suscetíveis à oxidação. Dessa forma, essas LDL oxidadas participariam da progressão da lesão aterosclerótica⁽³⁷⁾.

Disfunção endotelial

A lesão endotelial é o evento inicial na aterosclerose. Existem inúmeras evidências demonstrando que o tabagismo promove disfunção endotelial, com conseqüente alteração da biodisponibilidade de óxido nítrico pela célula en-

dotelial, promovendo, dessa forma, alteração da vasodilatação dependente do endotélio, alteração da agregação plaquetária, proliferação da célula muscular lisa vascular, adesão de monócitos e expressão de fatores inflamatórios, contribuindo para a perpetuação da disfunção endotelial⁽³⁸⁾.

Lesão oxidativa

A fumaça do tabaco, que contém vários gases oxidantes, promove queda dos níveis plasmáticos do antioxidante glutatona e aumenta os níveis de produtos da peroxidação lipídica, refletindo aumento do estresse oxidativo⁽³⁹⁾.

Ativação de neutrófilos

Observa-se aumento da contagem de neutrófilos circulantes associado ao tabagismo, que declina rapidamente com a cessação do hábito de fumar. O aumento dos neutrófilos circulantes parece contribuir para a instalação de eventos coronários agudos, por meio da liberação de radicais livres de oxigênio, proteases e leucotrienos. Esses mediadores promovem agregação e ativação plaquetárias, piorando a disfunção endotelial e, por sua vez, agravando o processo isquêmico⁽⁴⁰⁾.

Aumento da trombogenicidade

O tabagismo provoca estado de hipercoagulabilidade associado à ativação plaquetária e aumento da viscosidade sanguínea por aumento dos níveis circulantes de fibrinogênio e de hemácias, em resposta à exposição a níveis elevados de monóxido de carbono, que provoca estado de hipoxemia relativa, estimulando a elevação de glóbulos vermelhos⁽⁴¹⁾.

TABAGISMO E PLACAS VULNERÁVEIS

Os principais fatores de risco para doença arterial coronária (idade, sexo, hipercolesterolemia, hipertensão arterial, tabagismo e diabetes) apresentam incontestável correlação com a extensão da formação de placas ateromatosas nas artérias coronárias; entretanto, pouco se sabe a respeito da influência desses fatores de risco na composição e na vulnerabilidade das placas.

O tabagismo promove disfunção endotelial de origem multifatorial. Quando acompanhada de ativação e agregação plaquetárias, liberação de fatores de crescimento derivado de plaque-

tas, proliferação e migração de células musculares lisas associadas à síntese de matriz extracelular ocorre estabilidade da placa de ateroma. Por outro lado, quando ocorre aumento da expressão de moléculas de adesão (selectina, ICAM VCAM e outras), internalização de macrófagos e síntese/liberação de metaloproteinases ocorre instabilização da placa e subsequente evento coronário agudo (Fig. 2).

Recentes estudos morfológicos em humanos demonstraram correlação entre placas ateroscleróticas vulneráveis e perfil de risco cardiovascular. Assim, placa vulnerável é definida como a lesão que tem uma capa fibrosa > 65 μm e infiltração > 25 macrófagos por campo. Essas placas têm maior predisposição a ruptura, trombose e eventos clínicos (infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral). Portanto, os fatores determinantes para vulnerabilidade da placa são: o tamanho do núcleo lipídico, a espessura da

capa fibrosa e o processo inflamatório/reparativo da capa fibrosa determinantes do remodelamento vascular. Esse remodelamento vascular é extremamente variável ao longo de uma mesma artéria em resposta à exposição de fatores locais, como aumento do conteúdo lipídico e de colágeno. Fatores como tabagismo, hipercolesterolemia e diabetes melito têm papel essencial no remodelamento vascular.

As rupturas mais profundas, alcançando o núcleo lipídico da placa de ateroma, são mais freqüentes em homens, enquanto erosões superficiais foram mais encontradas em mulheres (placas com maior conteúdo de células musculares lisas e conteúdo protéico), demonstrando-se, assim, diferenças nos processos de ruptura das placas relacionadas ao sexo.

O estudo PDAY demonstrou que tabagistas tinham maior conteúdo lipídico em suas placas, particularmente lipoproteínas oxidadas, que os

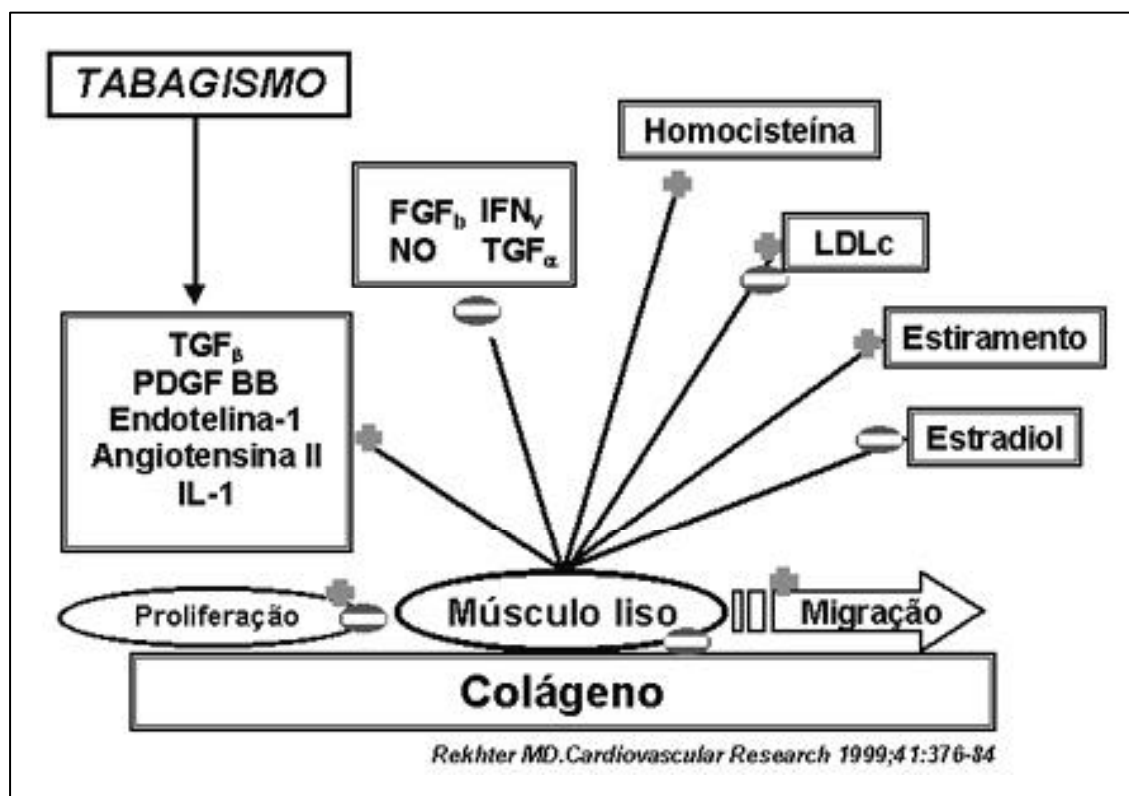


Figura 2. Fatores moduladores da síntese de colágeno. Estimulação e inibição da produção de colágeno estão indicados por sinais de + ou -, respectivamente. LDLc = lipoproteínas de baixa densidade ligadas ao colesterol; TGF = fator de crescimento; IL = interleucina; FGF_β = fator de crescimento derivado de fibroblasto; NO = óxido nítrico; IFN = interferon.

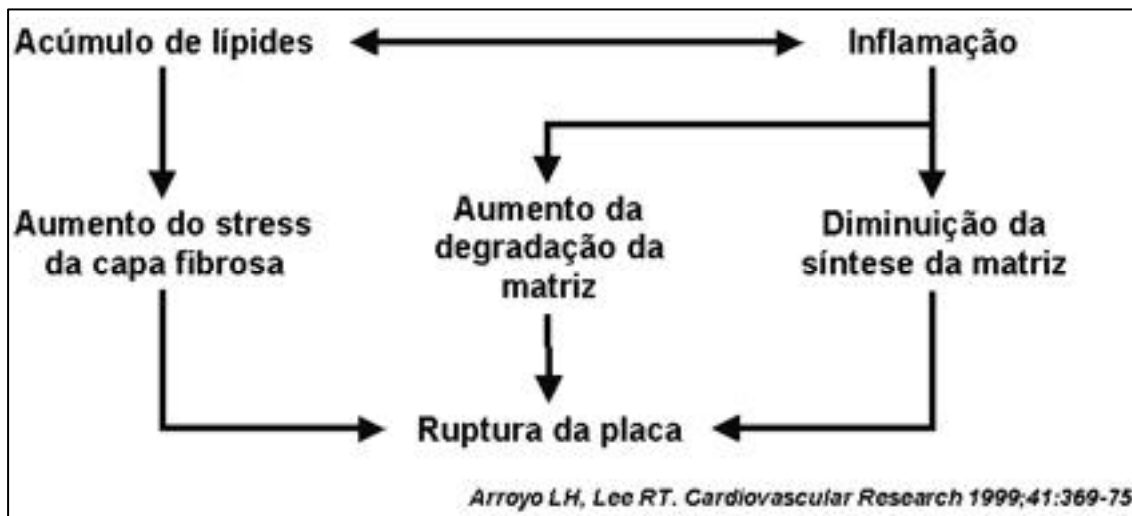


Figura 3. Cascata de eventos que levam à ruptura da placa aterosclerótica. Acúmulo de lípides na lesão causa grande aumento da distensão da capa fibrosa. Além disso, o acúmulo de lípides dá início a um processo inflamatório, por meio de envolvimento de fatores quimiotáticos e moléculas de adesão. A combinação do aumento da distensão mecânica na capa fibrosa e do enfraquecimento (diminuição da rigidez) da capa fibrosa da matriz extracelular ocasiona a ruptura da placa.

não-tabagistas. Embora o tabagismo não influencie a composição das placas com respeito à vulnerabilidade, encontra-se claramente associado à maior trombogênicidade das mesmas⁽⁴²⁾.

O início da ruptura da placa é um processo complexo, envolvendo fenômenos inflamatórios relacionados aos lípidos, levando à degradação e ao enfraquecimento do tecido fibroso da placa. Por outro lado, proliferação de células musculares lisas e síntese de colágeno exercem ação reparadora e efeito estabilizador da placa (Fig. 3).

As pesquisas realizadas na década passada ressaltavam a importância dos radicais livres de oxigênio como mecanismo para explicar a patogênese das doenças cardiovasculares, enfatizando o efeito cardioprotetor dos antioxidantes e a associação entre aterosclerose, disfunção vascular e elevação dos níveis de LDL-colesterol e sua modificação oxidativa.

A LDL oxidada e espécies reativas de oxigênio influenciam a expressão de genes da célula vascular, promovendo aterogênese e síntese/liberação de antioxidantes, como mecanismo de defesa para prevenir lesão oxidativa. Dessa forma, aumenta-se a expressão da proteína responsiva ao estresse oxidativo, a heme-oxigenase-1 (HO-1), nas lesões ateroscleróticas e nas

células vasculares endoteliais e musculares lisas, expostas às LDL oxidadas. Esse mecanismo adaptativo pode contribuir para a manutenção do tônus vascular e da patência dos vasos com aterosclerose, compensando a diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico. Duas isoformas de heme-oxigenase são expressas nos vasos: a induzível (HO-1) e a constitutiva (HO-2). Uma terceira isoforma constitutiva (HO-3) tem sido identificada no cérebro, no coração, nos rins, no fígado, nos testículos e no baço, embora até hoje não tenha sido identificada nos vasos. Dessa forma, um estado de equilíbrio entre os antioxidantes endógenos e as substâncias oxidantes exógenas é necessário para manutenção da homeostase vascular⁽⁴³⁾ (Fig. 4).

TROMBOGENICIDADE

O mecanismo pelo qual o tabagismo aumenta o risco de evento aterotrombótico não está totalmente esclarecido, sabendo-se apenas que o fumo promove estado de hipercoagulabilidade e efeitos trombogênicos na placa de aterosclerose. O fator tecidual exerce importante papel na formação do trombo após a ruptura da placa. Esse fator tecidual forma complexos de alta afinidade com os fatores VII e VII ativado, forman-



Figura 4. Visão esquemática das duas maiores forças de remodelamento tecidual na placa aterosclerótica. No lado esquerdo está uma placa rica em lipídeos. No lado direito está uma placa fibrosa. A seta para a esquerda representa os efeitos desestabilizadores dos lipídeos e o processo inflamatório, que dão origem à placa vulnerável rica em lipídeos. A seta para a direita representa os efeitos reparativos das células musculares lisas, levando à formação de placa fibrosa estável.

do trombina que ativa a cascata da coagulação e promove ativação plaquetária. O tabagismo, também, aumenta o número de macrófagos tissulares, principal fonte de fator tecidual nas placas ateroscleróticas⁽⁴⁴⁾.

Assim, essas evidências, e outras mais recentes, reforçam a importância do tabagismo e, mais especificamente, da nicotina nas alterações da expressão de vários genes da célula endotelial implicados na patogênese da doença arterial coronária e na estabilidade da placa aterosclerótica.

Finalmente, são necessários novos estudos abordando outros mecanismos fisiopatológicos pelos quais a fumaça do cigarro acelera a aterosclerose e a desestabilização da placa aterosclerótica em fumantes.

EFEITOS DA NICOTINA NA EXPRESSÃO GÊNICA DAS CÉLULAS ENDOTELIAIS DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS

Os estudos experimentais realizados com cultura de células endoteliais provenientes de artérias coronárias demonstraram que a administração de nicotina em concentrações plasmáticas semelhantes às encontradas nos pacientes tabagistas promove elevação dos níveis de RNAm, alterando a expressão gênica de vários sistemas enzimáticos (como eNOS, ECA, FvW, t-PA e PAI-1, mediadores da trombogenicidade) e do VCAM-1 (envolvido no processo de aterogênese, promovendo aderência de monócitos e linfócitos-T que migram para o espaço subendotelial)⁽⁴⁵⁾.

IMPLICATIONS OF ACTIVE AND PASSIVE SMOKING AS PATHWAY ON THE ATHEROSCLEROTIC PLAQUE INSTABILITY

JUAN CARLOS YUGAR-TOLEDO, HEITOR MORENO JÚNIOR

Smoking accelerates and aggravates atherosclerosis and increases the risk of coronary artery disease. Nicotine stimulates the release of catecholamines, injures the arterial endothelium and promotes atherogenesis. Free radicals and aromatic compounds diminish the endothelial synthesis of nitric oxide, causing impaired endothelium-dependent relaxation of arteries, the earliest clinical sign of endothelial dysfunction. Smoking changes the balance of vascular biology towards thrombosis by effects on platelets and on coagulation factors, and balance of vascular tone from vasodilation to vasoconstriction. Nicotine increases endothelial-cell growth. The endothelial production of nitric oxide, prostacyclin and vascular endothelial growth factor might have a role in these effects. The increased oxidation of low-density lipoprotein (LDL) in smokers has synergistic effects to promote monocyte adhesion and migration. Smoking also potentiates thrombosis at the dysfunctional endothelium by increasing the concentration of plasma fibrinogen and altering the activity of platelets. All these proatherogenic effects of smoking to injure the endothelium also are observed, albeit to lesser extent, in passive smokers. Endothelial cell dysfunction is integral to the development of the atherosclerotic lesion as well as its destabilization. The transformation of a stable plaque to an unstable one involves degradation of the fibrous cap of the atherosclerotic lesion and complex interactions among lymphocytes, macrophages, endothelial cells, and smooth muscle cells. Smoking is associated with the occurrence of peripheral vascular disease and atherosclerosis, and may contribute significantly to provoke instability of atherosclerotic plaque.

Key words: atherosclerotic plaque, smoking, oxidative stress, nicotine, vascular remodeling.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;4:595-605)

RSCESP (72594)-1249

REFERÊNCIAS

1. Peto R, Lopez AD, Borehan J, Thun M, Heath Jr C. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 1992;339:1268-78.
2. McBride PE. The health consequences of smoking: cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 1992;76:333-53.
3. Milei J, Grana DR. Mortality and morbidity smoking-induced cardiovascular diseases: the necessity of the cardiologist's involvement and commitment. *Int J Cardiol* 1998;67:95-109.
4. Moreno H Jr, Chalon S, Urae A, Tangphao O, Abiose AK, Hoffman BB, et al. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol* 1998;275:H1040-H1045.
5. Powell JT. Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. *Vasc Med* 1998;3:21-8.
6. Lakier JB. Smoking and cardiovascular disease. *Am J Med* 1992;93:8S-12S.
7. Zhu BQ, Parmley WW. Hemodynamic and vascular effects of active and passive smoking. *Am Heart J* 1995;130:1270-5.
8. Mayhan WG, Patel KP. Effect of nicotine on

- endothelium-dependent arteriolar dilatation in vivo. *Am J Physiol* 1997;272:H2337-H2342.
9. Tanus-Santos JE, Toledo JC, Cittadino M, Sabha M, Rocha JC, Moreno Jr H. Cardiovascular effects of transdermal nicotine in mildly hypertensive smokers. *Am J Hypertens* 2001;14(7 Pt1):610-4.
 10. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1422-31.
 11. Marano G, Ramirez A, Mori I, Ferrari AU. Sympathectomy inhibits the vasoactive effects of nicotine in conscious rats. *Cardiovasc Res* 1999;42:201-5.
 12. Tanus-Santos JE, Sampaio RC, Hyslop S, Franchini KG, Moreno Jr H. Endothelin ETA receptor antagonism attenuates the pressor effects of nicotine in rats. *Eur J Pharmacol* 2000;396(1):33-7.
 13. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del BOA, Mancia G. Mechanisms responsible for the sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994;90:248-53.
 14. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull CT, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with a dose dependent and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-55.
 15. Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi O, Yoshimura M, et al. Endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery is impaired in smokers: effect of vitamin C. *Am J Physiol* 1997;273:H1644-H1650.
 16. Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G, Pomicino G, Casadei R, Groppelli A, et al. Evaluation of the baroreceptor heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* 1988;12:214-22.
 17. Mancia G, Groppelli A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Parati G. Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans. *Am J Physiol* 1997;273:H1555-H1560.
 18. Gerhardt U, Hans U, Hohage H. Influence of smoking on baroreceptor function: 24 h measurements. *J Hypertens* 1999;17:941-6.
 19. Ragueneau I, Michaud P, Demolis JL, Moryusef A, Jaillon P, Funck-Brentano C. Effects of cigarette smoking on short-term variability of blood pressure in smoking and non smoking healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 1999;13:501-7.
 20. Benowitz NL, Fitzgerald GA, Wilson M, Zhang Q. Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1159-1167.
 21. Cryer PE, Haymond MH, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976;295:573.
 22. Alanko J, Riutta A, Mucha I, Kertulla T, Kaukinen S, Vapaatalo H, et al. Adrenaline stimulates thromboxane and inhibits leukotriene synthesis in man. *Eicosanoids* 1992;5:169.
 23. Meade TW, Imeson J, Stirling V. Effects of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischaemic heart disease. *Lancet* 1987;2:986-8.
 24. Mjos OD. Lipid effects of smoking. *Am Heart J* 1988;115:272-5.
 25. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1006-10.
 26. Dunn NR, Faragher B, Thorogood M, Decaster L, MacDonald TM, McCollum C, et al. Risk of myocardial infarction in young female smokers. *Heart* 1999;82:581-3.
 27. Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996;94:6-9.
 28. McVeigh GE, Lemay L, Morgan D, Cohn JN. Effects of long-term cigarette smoking on endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol* 1996;78:668-72.
 29. Laustiola KE, Lassila R, Nurmi AK. Enhanced activation of renin-angiotensin-aldosterone system in chronic cigarette smokers: a study of monozygotic twin pairs discordant for smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:426-30.
 30. Wilhelmsen L. Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1988;115:242-9.
 31. Grines CL, Topol EJ, O'Neil WW, et al. Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy in myocardial infarction. *Cir-*

32. Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers: epidemiologic findings. *Am Heart J* 1986;111:932-40.
33. Rietbrock N, Kunkel S, Wörner W, Eyer P. Oxygen-dissociation kinetics in the blood of smokers and nonsmokers: interaction between oxygen and carbon monoxide at the hemoglobin molecule. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1992;345:123-8.
34. Quillen JE, Rossen JD, Oskarsson HJ, Minor RL Jr, Lopez JAG, Winniford MD. Acute effect of cigarette smoking in the coronary circulation: constriction of epicardial and resistance vessel. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:642-7.
35. Winniford MD, Wheelan KR, Kremers MS, et al. Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease: evidence for adrenergically mediated alterations in coronary artery tone. *Circulation* 1986;73:662-7.
36. Freeman DJ, Griffin BA, Murray E, et al. Smoking and plasma lipoproteins in man: effects on low density lipoprotein cholesterol levels and high density lipoprotein subfraction distribution. *Eur J Clin Invest* 1993;26:630-40.
37. Gouazé V, Dousset N, Dousset JC, Vadiguié P. Effect of nicotine and cotinine on the susceptibility to in vitro oxidation of LDL in healthy non smokers and smokers. *Clin Chimica Acta* 1988;277:25-37.
38. Pittilo RM, Woolf N. Cigarette smoking, endothelial cell injury and atherosclerosis. *J Smoking-Related Dis* 1993;4:17-25.
39. Morrow JD, Frei B, Longmire AW, et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. *N Engl J Med* 1995;332:198-203.
40. Pettiti DB, Kipp H. The leukocyte count: associations with intensity of smoking and persistence of effect after quitting. *Am J Epidemiol* 1986;123:89-95.
41. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. Mechanism of disease: the pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-50.
42. Wissler RW, Strong JP, PDAY Research group. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. *Am J Pathol* 1998;153:1023-33.
43. Siow RCM, Sato H, Mann GE. Heme oxygenase-carbon monoxide signaling pathway in atherosclerosis: anti-atherogenic actions of bilirubin and carbon monoxide? *Cardiovascular Res* 1999;41:385-94.
44. Ardissino D, Merlini PA, Arlens R, Coppola R, Bramucci E, Lucreziotti S, et al. Tissue factor in human coronary atherosclerotic plaques. *Clin Chim Acta* 2000;291(2):235-40.
45. Zhang S, Day I, Ye S. Nicotine induced changes in gene expression by human coronary artery endothelial cells. *Atherosclerosis* 2001;154:277-83.