

## ARTIGO ORIGINAL CONCISO

# A Terapêutica Crónica com Nitratos está Associada a uma Diferente Apresentação Clínica de Síndrome Coronária Aguda? [10]

ANA TERESA TIMÓTEO, ANDREIA MAMEDE, MARIA DE LURDES FERREIRA, JOSÉ SERRA, JOSÉ ALBERTO OLIVEIRA, RUI CRUZ FERREIRA, JORGE QUININHA<sup>†</sup>

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2007; 26 (2): 135-143

## RESUMO

**Introdução:** A terapêutica com nitratos pode induzir pré-condicionamento isquémico, com consequente aumento da tolerância a isquémia.

No contexto de síndromes coronárias agudas (SCA), os nitratos podem condicionar uma diferente forma de apresentação, com maior protecção.

**Objectivos:** Estudar numa população de doentes com SCA se a administração crónica prévia ao evento, de nitratos condiciona a forma de apresentação do SCA.

**Métodos:** Estudo de 287 doentes (65 ± 13 anos, 66% sexo masculino) admitidos no nosso serviço por SCA (com e sem elevação do segmento ST) no primeiro semestre de 2005.

Destes, 8% estavam sob terapêutica com nitratos prévia à admissão. Neste grupo 27% apresentaram-se como SCA com elevação do segmento ST e no grupo sem nitratos, este valor foi de 58% (p=0,005). Por análise univariada, a utilização de nitratos foi preditora da ocorrência preferencial de “SCA sem elevação do segmento ST” (OR 0,27, IC 95% 0,10-0,71, p=0,005). Após correcção para variáveis potencialmente influentes (idade, sexo, revascularização prévia, tabagismo) por análise multivariada de regressão logística, a terapêutica com nitratos foi preditora limiar da apresentação clínica “SCA sem elevação do segmento ST” (OR 0,37, IC 95% 0,13-1,04), p=0,059.

**Conclusão:** A utilização prévia à ocorrência de SCA associou-se com um desvio da apresentação para a forma de SCA sem elevação do segmento ST. Este achado pode ser justificado pela hipótese de que os nitratos

## ABSTRACT

**Is Chronic Nitrate Therapy Associated with a Different Clinical Presentation of Acute Coronary Syndrome?**

**Background:** Nitrate therapy can induce ischemic preconditioning with a consequent increase in tolerance to ischemia. In the context of acute coronary syndromes (ACS), nitrates may result in a different presentation, with greater protection.

**Objectives:** To investigate in a population of patients with ACS whether previous chronic use of nitrates results in a different presentation of ACS.

**Methods:** We studied 287 patients (65±13 years, 66% male) admitted to our department in the first six months of 2005 with ACS (with and without ST-segment elevation). Of these, 8% were under nitrate therapy at the time of admission. In this group, 27% presented ACS without ST-segment elevation, while in the group without nitrates this value was 58% (p=0.005). By univariate analysis, the use of nitrates was a predictor of the preferential occurrence of non-ST-segment elevation ACS (OR 0.27, 95% CI 0.10-0.71). After correction for the potential influence of variables (age, gender, previous revascularization and smoking) by multivariate logistic regression, nitrate therapy remained a borderline predictor of clinical presentation as non-ST-segment elevation ACS (OR 0.37, 95% CI 0.13-1.04, p=0.059).

**Conclusions:** Previous use of nitrates was associated with a tendency to present as non-ST-segment elevation ACS. This finding may

podem induzir um pré-condicionamento farmacológico, reduzindo a extensão transmural do enfarte.

**Palavras-Chave**

Síndromes Coronárias Agudas; Nitratos; Pré-condicionamento.

be explained by the hypothesis that nitrates induce pharmacological preconditioning, reducing the transmural extent of myocardial infarction.

**Key words**

Acute Coronary Syndromes; Nitrates; Preconditioning.

## INTRODUÇÃO

Nos diversos ensaios clínicos que estudaram o efeito dos nitratos no contexto de síndromes coronárias agudas (SCA), o tratamento foi iniciado quer imediatamente ou no decurso do evento. São muito poucos os estudos específicos nesta área sobre o seu efeito antes da ocorrência do evento agudo, sendo que, dado o seu papel no pré-condicionamento isquémico, já comprovado em modelos *in-vitro* e animais, seria muito útil re-explorar o papel da terapêutica com nitratos administrada previamente ao início da isquémia aguda. Um estudo de Borzak e col.<sup>(1)</sup>, efectuado em doentes com SCA sem elevação do segmento ST, mostrou que a utilização de medicação anti-isquémica (incluindo nitratos) antes da ocorrência de evento não modificou a forma de apresentação do SCA, nomeadamente não se associou a menor incidência de enfarte não-Q. Também Reis-Santos e col.<sup>(2)</sup>, em doentes com SCA com e sem elevação do segmento ST, não identificaram influência relacionada com os nitratos. Garcia-Dorado e col.<sup>(3)</sup>, pelo contrário, mostraram que a utilização de nitratos de longa duração favorece a manifestação como angina instável em vez de enfarte do miocárdio. Ambos os estudos decorreram antes das novas definições de enfarte.

Face a estes resultados contraditórios, foi nosso objectivo estudar numa população recente de doentes com SCA (com e sem elevação do segmento ST) se a administração crónica, prévia ao evento, de nitratos condiciona a forma de apresentação do SCA.

## INTRODUCTION

In most clinical studies on the effect of nitrates in the context of acute coronary syndrome (ACS), treatment was initiated either immediately or during the event, and there have been few studies specifically on the effect of their use prior to an acute event. Given their role in ischemic preconditioning (PC), as demonstrated *in vitro* and in animal models, it appeared useful to examine the effect of nitrate therapy begun before the onset of acute ischemia. A study by Borzak et al.<sup>(1)</sup> in patients with non-ST-elevation ACS showed that anti-ischemic medication, including nitrates, before the occurrence of an event did not affect the form of presentation of ACS; in particular, it was not associated with reduced incidence of non-Q wave infarction. Reis-Santos et al.<sup>(2)</sup>, in a study of ACS patients with and without ST-segment elevation, also found that nitrates had no influence in this respect. By contrast, Garcia-Dorado et al.<sup>(3)</sup> demonstrated that use of long-acting nitrates tended to favor presentation as unstable angina rather than myocardial infarction (MI). Both studies were performed before the new definition of infarction.

In the light of these conflicting results, our aim was to investigate in a recent population of patients with ACS (with and without ST-segment elevation) whether previous chronic use of nitrates results in a different presentation of ACS.

## METHODS

This was a prospective study of 287 patients admitted to our intensive care unit during the first six months of 2005 with ACS (with and without

## POPULAÇÃO E MÉTODOS

Estudo prospectivo em 287 doentes admitidos na nossa Unidade de Cuidados Intensivos durante o primeiro semestre de 2005 por SCA (com e sem elevação do segmento ST). Os critérios de diagnóstico incluíram um ou mais dos seguintes critérios: sintomas consistentes com angor pectoris, alterações electrocardiográficas sugestivas de isquémia ou elevação dos biomarcadores cardíacos. Um diagnóstico final de enfarte requereu a elevação da creatina quinase ou da troponina.

Foram colhidos prospectivamente dados dos doentes, para um registo interno de síndromes coronárias agudas desenvolvido no nosso serviço, que inclui dados demográficos (idade e sexo), assim como dados referentes aos factores de risco para doença coronária (hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidémia e tabagismo - segundo definição do National Cholesterol Education Panel - Adult Treatment Panel III)<sup>(4)</sup> e história prévia de doença coronária (enfarte, angioplastia coronária percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica). Foi também obtida informação relativa aos dados clínicos na admissão, alterações electrocardiográficas, resultados laboratoriais, fármacos efectuados previamente, durante o internamento e à alta, procedimentos de angioplastia coronária percutânea.

Foi avaliado se a utilização de nitratos prévia à ocorrência do evento agudo (considerado como toma crónica diária de nitratos orais ou por via transdérmica) influenciou de alguma maneira o modo de apresentação do SCA.

### Análise estatística

As características basais foram expressas em frequências e percentagens para as variáveis categóricas e em média e desvio padrão para as variáveis contínuas e comparadas com o teste  $\chi^2$ /Fischer e t-Student conforme adequado. Foi efectuada análise univariada para a ocorrência de enfarte miocárdio com elevação do segmento ST. Após identificação dos potenciais preditores por análise univariada ( $p < 0,10$ ), efectuou-se análise multivariada de regressão logística para identificar os preditores independentes de ocorrência de enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST. Considerámos estatisticamente significativos os resultados com

ST-segment elevation). Diagnostic criteria included one or more of the following: angina, electrocardiographic alterations suggestive of ischemia, or elevated cardiac biomarkers. A definitive diagnosis of infarction required elevated creatine kinase or troponin.

Patient data was collected prospectively for an internal registry of ACS in our department, including demographic data (age and gender), information on coronary risk factors (hypertension, diabetes, dyslipidemia and smoking) and previous history of coronary disease (infarction, percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting). Information was also obtained on clinical data at admission, ECG alterations, laboratory results, medication prior to admission, during hospital stay and at discharge, and percutaneous coronary interventions.

We assessed whether the use of nitrates prior to the acute event affected the form of presentation of the ACS in any way.

### Statistical analysis

Baseline characteristics were expressed as frequencies and percentages for categorical variables and as means and standard deviations for continuous variables, and were compared using the chi-square or Fisher's tests or the Student's t test as appropriate. Univariate analysis was used to assess the occurrence of ST-segment elevation MI. After identifying potential predictors by univariate analysis ( $p < 0.10$ ), multivariate logistic regression was used to identify independent predictors of ST-segment elevation MI. Results with  $p < 0.05$  were considered statistically significant. The statistical program used was SPSS version 10.0 (Chicago, Illinois).

## RESULTS

Of the patients included in the registry, 8% were under nitrate therapy at the time of admission. The patients in this group were older and there were more hypertensives but fewer smokers; there were also more patients with a history of infarction and percutaneous coronary intervention (*Table I*). Of this group, 27% presented ST-elevation ACS, while in the group without nitrates, this value was 58% ( $p = 0.005$ ).

valor de  $p < 0,05$ . O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 10.0 (Chicago, Illinois).

## RESULTADOS

De todos os doentes incluídos no registo, 8% estavam sob terapêutica com nitratos prévia à admissão. Neste grupo, os doentes eram mais idosos, mais hipertensos, embora menos fumadores (*Quadro I*). Tinham também mais antecedentes de enfarte e intervenção coronária percutânea. No grupo com nitratos, 27% apresentaram-se como SCA com elevação do segmento ST e no grupo sem nitratos, este valor foi de 58% ( $p=0,005$ ). Por análise univariada (*Quadro II*), a utilização de nitratos foi preditora da ocorrência preferencial de “SCA sem elevação do segmento ST” (OR 0,27, IC 95% 0,10-0,71). Após correcção para variáveis potencialmente influentes (idade, sexo, revascularização prévia, tabagismo) por análise multivariada de regressão logística (*Figura 1*), a terapêutica com nitratos foi preditora limiar da apresentação clínica SCA sem elevação do segmento ST (OR 0,37, IC 95% 0,13-1,04,  $p=0,059$ ).

## DISCUSSÃO

Os nitratos têm sido utilizados principalmente pelos seus efeitos anti-anginosos, de redução da pré-carga, aumento do fluxo coronário colateral e inibição da agregação plaquetária<sup>(5)</sup>. Tem vindo contudo a ser demonstrado que para além do seu efeito anti-ischémico imediato, os nitratos podem também desencadear uma adaptação de longa-duração que torna o coração resistente à isquémia, que se pode estender por 24 horas, podendo ser útil na profilaxia de lesão miocelular<sup>(6)</sup>.

O pré-condicionamento (PC) isquémico é um fenómeno através do qual breves períodos de isquémia aumentam a tolerância do coração a subseqüente insultos isquémicos. Este PC isquémico é a manobra cardioprotectora mais poderosa na redução da extensão de enfarte. As insuflações repetidas durante angioplastia e segundos episódios de isquémia induzidos por exercício ou *pacing* estão associados a menor dor torácica, menores alterações do segmento ST e menor produção de lactato que o primeiro

By univariate analysis (*Table II*), the use of nitrates was a predictor of the preferential occurrence of non-ST-elevation ACS (OR 0.27, 95% CI 0.10-0.71). After correction for the potential influence of variables (age, gender, previous revascularization and smoking) by multivariate logistic regression (*Figure 1*), nitrate therapy was a borderline predictor of clinical presentation as non-ST-elevation ACS (OR 0.37, 95% CI 0.13-1.04,  $p=0.059$ ).

## DISCUSSION

Nitrates have been used mainly for their anti-anginal effects and for reducing preload, increasing collateral coronary flow and inhibiting platelet aggregation<sup>(4)</sup>. However, it has been demonstrated that besides their immediate anti-ischemic effects, nitrates can also trigger a long-acting adaptation (up to 24 hours) that makes the heart resistant to ischemia, which may be useful in reducing myocardial damage<sup>(5)</sup>.

Ischemic preconditioning occurs when brief periods of ischemia increase the heart's tolerance to subsequent ischemic aggression, and is the most powerful cardioprotective mechanism in reducing infarct size. Repeated inflations during angioplasty and subsequent episodes of ischemia induced by exercise or pacing are associated with less chest pain, fewer ST-segment alterations and lower production of lactate than the first episode. Pre-infarction angina also has a better prognosis. The warm-up phenomenon described during exercise testing is another example. Preconditioning consists of two stages: an early phase that occurs immediately after ischemic stress (a multifactorial adaptation that can be triggered by various chemical signals activated by ischemic stress, including adenosine, bradykinin, opioid inhibitors, and catecholamines, inhibition of one stimulus not being sufficient to block the protective effect afforded by other stimuli) and lasts one to two hours; and a late phase, which begins 12 to 24 hours after ischemia and lasts three to four days. Both stages protect against MI, and the late stage against myocardial infarction and stunning<sup>(5,6,7)</sup>.

In experimental animal models, certain pharmacological agents induce late cardioprotection similar to that triggered by ischemia (mimicking late PC). Identifying agents

**Quadro I**  
**Características da população**

n (%)	Sem Nitratos n=265	Com Nitratos n=22	p
Idade (anos)	64 ± 13	75 ± 9	<0,001
Sexo Masculino	177 (67)	12 (55)	NS
Factores de risco			
HTA	144 (54)	16 (73)	0,095
Tabagismo	97 (37)	1 (5)	0,002
Diabetes	55 (21)	6 (27)	NS
Dislipidemia	108 (41)	7 (32)	NS
História prévia			
EM	39 (15)	11 (50)	<0,001
ICP	25 (9)	6 (27)	0,01
CABG	9 (3)	1 (5)	NS
SCA sem elevação ST	112 (42)	16 (73)	0,006

HTA - hipertensão arterial; EM - enfarte miocárdio; ICP - intervenção coronária percutânea; CABG - cirurgia de revascularização miocárdica; SCA - Síndrome coronária aguda.

**Table I**  
**Population characteristics**

n (%)	Without nitrates n=265	With nitrates n=22	p
Age (years)	64±13	75±9	<0.001
Male	177 (67)	12 (55)	NS
Risk factors			
HT	144 (54)	16 (73)	0.095
Smoking	97 (37)	1 (5)	0.002
Diabetes	55 (21)	6 (27)	NS
Dyslipidemia	108 (41)	7 (32)	NS
Previous history			
MI	39 (15)	11 (50)	<0.001
PCI	25 (9)	6 (27)	0.01
CABG	9 (3)	1 (5)	NS
Non-ST-elevation ACS	112 (42)	16 (73)	0.006

HT: hypertension; MI: myocardial infarction; PCI: percutaneous coronary intervention; CABG: coronary artery bypass grafting; ACS: acute coronary syndrome

**Quadro II**  
**Análise univariada para a ocorrência de síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST.**

	Odds Ratio (IC 95%)	p
Sexo masculino	2.47 (1.50-4.06)	<0.001
HTA	0.86 (0.54-1.38)	NS
Dislipidemia	1.14 (0.71-1.84)	NS
Diabetes	0.73 (0.41-1.28)	NS
Tabagismo	2.13 (1.28-3.54)	0.03
Enfarte prévio	0.63 (0.34-1.17)	NS
ICP prévia	0.47 (0.22-1.01)	0.05
CABG prévia	0.08 (0.01-0.67)	0.006
Nitratos prévios	0.27 (0.10-0.71)	0.005

HTA - hipertensão arterial; ICP - intervenção coronária percutânea; CABG - cirurgia de revascularização miocárdica.

**Table II**  
**Univariate analysis for occurrence of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome.**

	Odds ratio (95% CI)	p
Male	2.47 (1.50-4.06)	<0.001
HT	0.86 (0.54-1.38)	NS
Dyslipidemia	1.14 (0.71-1.84)	NS
Diabetes	0.73 (0.41-1.28)	NS
Smoking	2.13 (1.28-3.54)	0.03
Previous infarction	0.63 (0.34-1.17)	NS
Previous PCI	0.47 (0.22-1.01)	0.05
Previous CABG	0.08 (0.01-0.67)	0.006
Previous nitrates	0.27 (0.10-0.71)	0.005

HT - hypertension; PCI: percutaneous coronary intervention; CABG: coronary artery bypass grafting

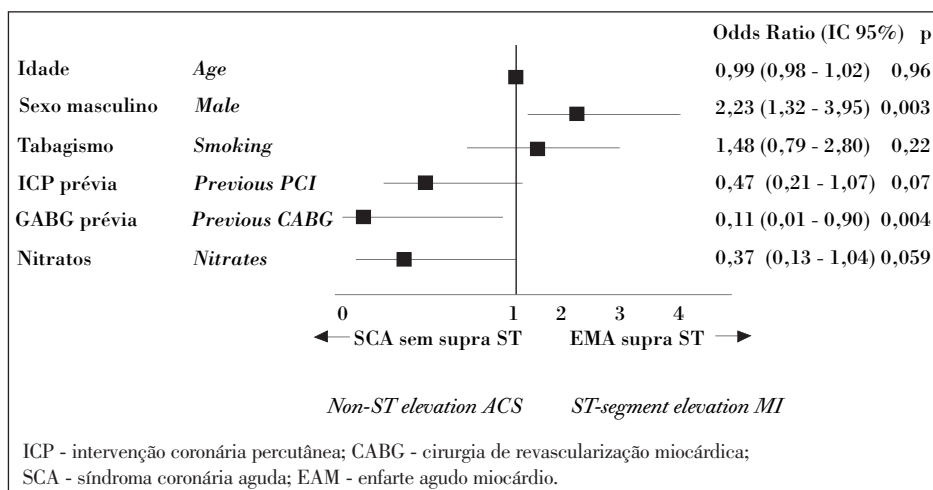


Figura 1. Análise multivariada para a ocorrência de síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST.

Figure 1. Multivariate analysis for occurrence of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome

episódio. Também a angina pré-enfarte se associa a um melhor prognóstico. O fenómeno de *warm-up* descrito durante a realização de provas de esforço é outro exemplo. Este PC é composto por duas fases: uma fase pre-coce, que se desenvolve imediatamente após o *stress* isquémico (adaptação multifactorial que pode ser desencadeada por vários sinais químicos libertados durante o *stress* isquémico, nomeadamente adenosina, bradiquinina, agonistas opióides, catecolaminas, etc., sendo que a inibição de um estímulo não é suficiente para abolir a protecção na presença de outros estímulos) e dura 1 a 2 horas, e uma fase tardia, que se inicia 12 a 24 horas após a isquémia e tem a duração de 3 a 4 dias. A fase precoce protege contra enfarte miocárdico e a tardia protege contra enfarte do miocárdio e o atordoamento miocárdico<sup>(6, 7, 8)</sup>.

Em modelos experimentais animais, existem agentes farmacológicos que induzem uma cardioprotecção tardia idêntica à induzida pela isquémia (miméticos de PC tardio). A identificação de agentes sem grandes efeitos adversos representa uma fase crítica no desenvolvimento de estratégias para a manutenção de um estado crónico de PC em indivíduos em risco para enfarte do miocárdio ou outros eventos coronários agudos<sup>(7,8)</sup>.

A fase precoce de PC é um mecanismo protector que se desenvolve imediatamente (no espaço de minutos) após o estímulo. Um importante mecanismo de PC precoce induzido farmacologicamente é o obtido pelos dadores de óxido nítrico (ON). A biosíntese de ON endógeno não é necessária para o desenvol-

with no major adverse effects is a crucial step towards developing strategies to maintain a chronic state of preconditioning in individuals at risk of myocardial infarction or other acute coronary events<sup>(6, 7)</sup>.

The early phase of PC is a protective mechanism that occurs immediately (within minutes) of the stimulus. One important mechanism of pharmacologically-induced early preconditioning is through nitric oxide (NO) donors. Biosynthesis of endogenous NO is not necessary for the early phase of PC, at least not when ischemia is the stimulus, but administering exogenous NO can trigger a similar early protective effect against infarction<sup>(6, 7)</sup>.

Ischemic PC has a late phase that occurs 12 to 24 hours after the stimulus and persists for 72 hours, and this means it may have greater clinical importance than the early phase. Apart from ischemia, it can also be triggered by a wide variety of pharmacological agents and non-pharmacological stimuli. Although the trigger may be the same, the mechanisms involved are different from the early phase. The early phase results from rapid, short-lasting post-translational modification of existing proteins, while the late phase stems from de novo synthesis of cardioprotective proteins secondary to genetic reprogramming. NO donors such as nitroglycerin (intravenous or subcutaneous) can trigger late PC and provide protection against myocardial infarction and stunning that is indistinguishable from that obtained by ischemia. The mechanism by which endogenous or exogenous NO induces late PC is through activation of protein kinase C and subsequent recruitment of tyrosine kinases

vimento das fases precoces de PC, pelo menos quando a isquémia é o estímulo. No entanto, a suplementação com ON exógeno pode desencadear um efeito protector precoce *like* contra enfarte<sup>(7,8)</sup>.

O PC isquémico induz uma fase tardia que aparece 12 a 24 horas após o estímulo e permanece por 72 horas. Esta fase terá mais relevância clínica do que a fase precoce. Esta fase é desencadada pela isquémia mas também por uma grande diversidade de agentes farmacológicos e manipulações não farmacológicas. Apesar dos estímulos serem idênticos, os mecanismos envolvidos são diferentes da fase precoce. A fase precoce resulta de modificação pós-translacionais rápidas e de curta duração de proteínas já existentes, enquanto que a fase tardia resulta da síntese “de novo” de proteínas cardioprotectoras secundárias a reprogramação genética. Dadores relevantes de ON, como a nitroglicerina (EV ou transdémica) podem desencadear um PC tardio, com protecção contra enfarte e atordoamento, indistinguível do obtido pela isquémia. A via pela qual o ON (endógeno e exógeno) induz PC tardio é através da activação de proteína quinase C e recrutamento subsequente de tirosinas quinases e activação de factores de transcrição (como o NF- $\kappa$ B), culminando na activação transcripcional do gene da sintase do óxido nítrico induzida (SONi). Esta SONi está aumentada no PC isquémico e noutras formas de PC farmacológico. O miocárdio não pré-condicionado mobiliza a SON endógena (SONe) já disponível para lidar com a emergência pela produção de ON e porque ele próprio pode aumentar a expressão de SONi (indução de SONi dependente de SONE). Posteriormente ocorre uma mudança para um fenotipo pré-condicionado, defensivo, pela expressão de SONi, que mantém os níveis de ON elevados durante um período mantido de tempo. O coração responde assim de modo bifásico à isquémia. Este facto tem implicações terapêuticas, uma vez que os agentes dadores de ON (como o caso dos nitratos) poderão ser utilizados como terapêutica mimética de PC<sup>(7,8)</sup>.

Num estudo de Leesar e col.<sup>(9)</sup>, uma infusão de nitroglicerina durante 24 horas prévia à realização de angioplastia coronária melhorou a tolerância do coração à isquémia induzida pelas insuflações do balão, com magnitude idêntica à obtida pelo PC isquémico precoce, com

and activation of transcription factors such as NF- $\kappa$ B, culminating in the transcriptional activation of the gene for inducible nitric oxide synthase (iNOS), which is elevated in ischemic and pharmacological PC. Myocardium without preconditioning mobilizes available endogenous NOS (eNOS) to deal with the emergency by producing NO, and eNOS itself increases the expression of iNOS (eNOS-dependent iNOS production). This produces a preconditioned phenotype, which protects through the expression of iNOS, thus maintaining high NO levels over a period of time. The heart thus responds to ischemia in two phases, and this has therapeutic implications since NO donors such as nitrates could be used for their PC-mimicking effect<sup>(6,7)</sup>.

In a study by Leesar et al.<sup>(9)</sup>, a 24-hour infusion of nitroglycerin prior to coronary angioplasty improved the heart's tolerance to the ischemia induced by balloon inflation, to a similar extent to that obtained by early ischemic PC, with a reduction in the mechanical, electrocardiographic and symptomatic effects of the first inflation. The increased tolerance was not attributable to differences in collateral circulation, since the latter was similar to the control group. This study concluded that the prophylactic administration of nitrates may be one way to protect ischemic myocardium in patients with coronary disease.

NO and its second messenger cGMP have numerous effects that are beneficial during myocardial ischemia, including inhibition of calcium uptake by myocytes and of the effects of beta-adrenergic stimulation, reduction of myocardial contractility and of oxygen consumption, and opening of ATP-sensitive potassium channels in the sarcolemma. Reduced calcium uptake prevents the intracellular calcium overload associated with acute ischemia, which is one of the main causes of ischemic injury. NO also has antioxidant properties against oxygen radicals and stimulation of cyclooxygenase, prevents endothelium-dependent vasodilation disturbances associated with ischemia/reperfusion injury, and reduces the “no-reflow” phenomenon, leukocyte infiltration, cytokine release and expression of adhesion molecules<sup>(6,7)</sup>.

Recently, nicorandil, another NO donor, has been shown to have an anti-anginal effect, mimicking ischemic preconditioning by opening

atenuação das manifestações mecânicas, electrocardiográficas e sintomáticas associadas à primeira insuflação. Este aumento da tolerância não foi atribuído a diferenças na circulação colateral, uma vez que a medição do índice de circulação colateral foi semelhante ao grupo controlo. Este estudo em humanos permitiu concluir que a administração profiláctica de nitratos poderá ser uma abordagem para protecção do miocárdio isquémico em doentes com doença coronária.

O ON ou o seu segundo mensageiro, o GMPc, exercem inúmeras acções que são benéficas durante a isquémia miocárdica, incluindo a inibição do influxo de cálcio para dentro dos miócitos, antagonismo dos efeitos da estimulação beta-adrenérgica, redução da contractilidade miocárdica, redução do consumo de oxigénio e abertura dos canais do sarcolema de potássio sensíveis ao ATP. A redução da entrada de cálcio previne a sobrecarga de cálcio intracelular associada com isquémia aguda e que é um dos principais mecanismos de lesão isquémica. O ON tem também propriedade anti-oxidantes contra os radicais de oxigénio e estimulação da ciclo-oxigenase, previne a perturbação da vasodilatação coronária dependente do endotélio associada à lesão de isquémia/reperfusão, redução do fenómeno de *no-reflow*, da infiltração de leucócitos e libertação de citocinas e expressão de moléculas de adesão<sup>(7, 8)</sup>.

Mais recentemente, também o nicorandil demonstrou um efeito anti-anginoso por efeito mimético de pré-condicionamento isquémico através da abertura dos canais mitocondriais de potássio, sendo também um dador de ON<sup>(10)</sup>.

No nosso estudo, ficou patente que a utilização de um dador de ON como os nitratos previamente à ocorrência de evento coronário agudo, se associou à ocorrência de uma forma de síndrome coronária aguda com um prognóstico ligeiramente menos desfavorável, que se pode admitir estar relacionado com os mecanismos acima descritos de PC farmacológico, com redução do miocárdio em risco e com redução da extensão de enfarte.

## CONCLUSÕES

A utilização de nitratos prévia à ocorrência de SCA associou-se com um desvio da apresentação

mitochondrial potassium channels<sup>(9)</sup>.

In our study, it was clear that use of an NO donor such as nitrates before the occurrence of an acute coronary event was associated with a form of ACS that has a slightly better prognosis. This may be related to the mechanisms described above for pharmacological PC, reducing at-risk myocardium and infarct size.

## CONCLUSIONS

Previous use of nitrates was associated with a tendency to present as non-ST-elevation ACS. This finding may be explained by the hypothesis that nitrates induce pharmacological preconditioning, reducing the transmural extent of myocardial infarction. Male gender and previous revascularization also affect the form of presentation.



para a forma de SCA sem elevação do segmento ST. Este achado pode ser justificado pela hipótese de que os nitratos podem induzir um pré-condicionamento farmacológico, reduzindo a extensão transmural do enfarte. Também o sexo masculino e a revascularização prévia condicionaram a forma de apresentação.

Pedidos de separatas para:  
Address for reprints:

ANA TERESA TIMÓTEO  
Av. Miguel Torga, nº 27, Edifício C, 9ªA  
1070-183 Lisboa  
ana\_timoteo@yahoo.com

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

- 1 - Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, et al. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. *Am J Cardiol* 1998; 81<sup>(6)</sup>: 678-81.
- 2 - Reis-Santos K, Ferreira J, Aguiar C, et al. Influência da medicação prévia no modo de apresentação e prognóstico de síndromes coronárias agudas. *Rev Port Cardiol* 2002; 21<sup>(3)</sup>: 317-26.
- 3 - Garcia-Dorado D, Permanyer-Miralda G, Brotons C, et al. Attenuated severity of new acute ischemic events in patients with previous coronary heart disease receiving long-acting nitrates. *Clin Cardiol* 1999; 22<sup>(4)</sup>: 303-8.
- 4 - Loscalzo J. Antiplatelet and antithrombotic effects of organic nitrates. *Am J Cardiol* 1992; 70<sup>(8)</sup>: 18B-22B.
- 5 - Kloner RA, Rezkalla SH. Preconditioning, postconditioning and their application to clinical cardiology. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 297-307.
- 6 - Bolli R. Cardioprotective function of inducible nitric oxide synthase and role of nitric oxide in myocardial ischemia and preconditioning: an overview of a decade of research. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 1897-1918.
- 7 - Rakhit RD, Edwards RJ, Marber MS. Nitric oxide, nitrates and ischaemic preconditioning. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 621-27.
- 8 - Leesar MA, Stoddard MF, Dawn B, et al. Delayed preconditioning-mimetic action of nitroglycerin in patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2001; 103: 2935-41.
- 9 - Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: The Impact of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269-1275.

---

## XII JORNADAS DE CARDIOLOGIA DE BRAGA

## XIII JORNADAS DE CARDIOLOGIA DO MINHO

14- 15 de Junho

Auditório do Hospital de São Marcos, Braga

Informações Adicionais:

Serviço de Cardiologia, Hospital de São Marcos,

Apartado 2242, 4701-965 Braga

Tel.253 209 155