



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

LEANDRO ANDRÉ FERNANDES FABIÃO

IMPACTO DO TABAGISMO NUMA POPULAÇÃO DE DOENTES DIABÉTICOS PORTADORES DE DOENÇA CORONÁRIA

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DR. PEDRO FILIPE MONTEIRO

DRA. SILVIA REIS MONTEIRO

MARÇO/2009

Agradecimentos

Agradeço ao Exm^o Prof. Dr. Pedro Filipe Monteiro pela disponibilidade para a gestão, monitorização de todo o trabalho envolvido na elaboração desta publicação. Agradeço também à Exm^a Dra. Sílvia Reis Monteiro e ao Exm^o Dr. Rui Baptista a disponibilidade e acessibilidade para o esclarecimento de dúvidas e acesso aos dados necessários para executar este trabalho.

Resumo

Introdução

A doença coronária é um reflexo do estilo de vida das sociedades modernas associando-se ao sedentarismo, dietas hipercalóricas e tabagismo. Os efeitos prejudiciais do tabagismo na saúde humana são bem conhecidos. O tabagismo está associado a mortalidade e morbilidade elevadas assim como a incapacidade e custos económicos acrescidos para a sociedade. Estudos indicam que os indivíduos fumadores activos apresentam menores taxas de mortalidade e de morbilidade após enfarte agudo do miocárdio (EAM), um fenómeno designado de “paradoxo dos fumadores”. Estudos mais recentes demonstram que a razão principal para este fenómeno reside no facto de os doentes fumadores incluídos nos estudos apresentarem maior idade e maior número de comorbilidades.

Objectivos

O objectivo deste estudo é comparar indivíduos fumadores e não fumadores quanto à mortalidade e morbilidade intra-hospitalares a 30, 180 e 365 dias, numa população de doentes diabéticos admitidos por síndrome coronário agudo (SCA).

Metodologia

O estudo baseou-se numa população de 924 doentes diabéticos internados por SCA numa unidade de cuidados intensivos de cardiologia (UCIC), seguidos entre Maio de 2004 e Dezembro de 2006. A população era constituída por 656 homens e 268 mulheres, e por 199 fumadores e 725 não fumadores. Foram avaliados dados relativos à epidemiologia, clínica, características laboratoriais e imagiológicas, diagnóstico, terapêutica e prognóstico. Todas as variáveis foram submetidas a análise estatística. Efectuou-se a comparação de dados entre fumadores e não fumadores e sua análise em termos de sobrevivência ou morte a 1 ano.

Resultados

Os não fumadores apresentavam menor taxa de indivíduos do sexo masculino, idade superior, maior número de indivíduos com hipertensão arterial (HTA), dislipidémia, acidente vascular cerebral ou acidente vascular isquémico. Apresentavam também maiores valores de HDL máximo, tensão arterial sistólica, creatinina máxima e menores valores de taxa de filtração glomerular (TFG). Verificou-se mortalidade e morbidade superiores no grupo de não fumadores aos 30, 180 e 365 dias. Os resultados demonstraram também maior taxa de não fumadores entre os indivíduos falecidos a 1 ano. Neste grupo observou-se maior ocorrência de co-morbilidades como insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e acidente vascular cerebral (AVC).

Conclusões

Os resultados deste estudo são semelhantes aos resultados de estudos anteriores. O tabagismo não é factor de bom prognóstico a curto prazo após SCA. As taxas superiores de mortalidade e morbilidade verificadas em não fumadores reflectem um grupo que apresenta idade superior e maior número de co-morbilidades. A cessação tabágica deve ser incentivada no âmbito da redução do risco associado a doença coronária.

Abstract

Introduction

Coronary heart disease (CAD) is a reflex of modern societies' lifestyle and is associated to sedentary lifestyle, hyper-caloric diets and smoking. The negative effects of smoking in human health are well known. Smoking is associated with high mortality and morbidity as incapacity and higher economic costs to society. Studies indicate that active smokers present lower mortality and morbidity after acute myocardial infarction (AMI), a phenomenon termed "smoker's paradox". Recent studies demonstrate that the main reason for this phenomenon resides in the fact that smoker patients included in these studies present higher age and higher comorbidities.

Objectives

The objective of this study is to compare smokers and non-smokers, relatively to in-hospital mortality and morbidity following 30, 180 and 365 days, in a diabetic patient population admitted for acute coronary syndrome (ACS).

Methodology

This study was based in a 924 diabetic patients population admitted for ACS in a cardiology intensive care unit (CICU), followed since May 2004 to December 2006. The population was constituted by 656 men and 268 women, 199 smokers and 725 non-smokers. Data relative to epidemiology, clinic, laboratorial and imaging parameters, diagnostic, therapy and prognosis was evaluated. All the variables were submitted to statistical analysis. Data comparison and analysis was made between smokers and non-smokers in terms of survival or death at 1 year.

Results

Non-smokers presented lower rate of male individuals, higher age, higher number of arterial hypertension (AHT), dislipidaemia and stroke cases. They presented also higher values of HDL cholesterol, systolic arterial pressure, peak creatinin and lower values of glomerular filtration rate (GFR). Higher mortality and morbidity was checked in smokers group following 30, 180 and 365 days. The results also demonstrated higher non-smokers rate in death individuals following 1 year. In this group it was observed higher co-morbidities rate such chronic heart failure (CHF) or stroke.

Conclusions

The results in this study are similar to previous study's results. Smoking is not a short term good prognostic factor after ACS. Higher mortality and morbidity rates checked in non-smokers reflect a group with higher age and higher co-morbidities. Smoking cessation should be achieved in scope of risk reduction associated with coronary artery disease.

Palavras Chave:

Tabagismo; Doença Arterial Coronária; Diabetes Mellitus; Mortalidade; Morbilidade; Fumadores; Não Fumadores.

Introdução

A doença arterial coronária (DAC) é a doença que acarreta mais mortes, incapacidade e custos económicos nos países desenvolvidos. Está associada a hábitos da sociedade moderna como o sedentarismo, dietas hipercalóricas e tabagismo. Consideram-se como factores de risco modificáveis para DAC a hipertensão, tabagismo, diabetes mellitus, obesidade, inactividade física e dieta aterogénica, sendo o tabagismo o mais susceptível de ser modificado e o que mais contribui para a morbidade e mortalidade cardiovasculares prematuras. O tabagismo é considerado ser responsável por 50% de todas as mortes evitáveis no mundo industrializado (Bartecchi, *et al.*, 1994).

Metade destas mortes são devidas a doença cardiovascular (Scott, *et al.*, 1990). A contribuição do tabagismo como factor de risco para DAC na Europa é claramente demonstrada no primeiro “Euro Aspire Study”. Neste estudo de cerca de 4800 doentes cardíacos europeus, aproximadamente 85% dos doentes com idade inferior a 50 anos eram fumadores ou ex-fumadores (Van Berkel, *et al.*, 1999). Estima-se que cerca de 30% das mortes causadas por DAC possam ser atribuídas ao tabagismo (United States Department of Health and Human Services, 1989). Existe uma correlação dose-resposta entre a morbidade e mortalidade cardiovasculares e o número de cigarros fumados (Kannel, 1981; Jonas, *et al.*, 1992; Smith, *et al.*, 2004).

A frequência de tabagismo em doentes diabéticos não é diferente da frequência na população em geral, e o tabagismo é um factor de risco para complicações cardiovasculares tanto em diabéticos como não-diabéticos (Mühlhauser, 1990). O tabagismo representa um factor importante associado à progressão da nefropatia diabética em doentes que são tratados intensivamente para a hipertensão (Sawicki, *et al.*, 1994). Está também associado a alterações nas concentrações séricas de lípidos e lipoproteínas em diabéticos e não diabéticos (Craig, *et*

al., 1989). Os fumadores têm maiores concentrações séricas de colesterol, triglicérides, e menores concentrações de lipoproteínas de alta densidade (Oliver, 1989). O tabagismo está associado a aumento da adiposidade central (Canoy, *et al.*, 2005), um marcador estabelecido para hiperglicemia e dislipidemia. Também é reconhecido por aumentar a inflamação e o *stress* oxidativo (Morrow, *et al.*, 1995), por danificar directamente a função das células-beta (Spector, *et al.*, 1988) e a função endotelial (Noma, *et al.*, 2005), factores fortemente envolvidos na resistência à insulina (Paolisso, *et al.*, 1996) e risco da diabetes (Liu, *et al.*, 2007).

Foram publicados alguns estudos prospectivos que incluíram um grande número de doentes diabéticos. Um desses estudos, o “Wisconsin Study”, demonstrou que os riscos de mortalidade relativos para diabéticos fumadores (incluindo ex-fumadores) foram substancialmente maiores que para diabéticos não-fumadores (Klein, *et al.*, 1989). Achados semelhantes foram demonstrados no “Pittsburgh Study”. Num coorte de 548 diabéticos tipo 1 com diabetes de longa duração, 14% de fumadores e 7% de não fumadores morreram durante um periodo de *follow-up* de 6 anos (Moy, *et al.*, 1990). No “National Health and Nutrition Examination Survey I” o risco relativo para mortalidade de todas as causas entre 602 doentes diabéticos foi 1,8 vezes maior para fumadores comparado com o risco para indivíduos não fumadores, durante um periodo de *follow-up* de 10 anos (Ford, *et al.*, 1991).

No entanto, evidências sugerem que os fumadores apresentam menores taxas de mortalidade não ajustadas após enfarte agudo do miocárdio (EAM) um fenómeno designado de “smoker’s paradox” (Sparrow, *et al.*, 1977; Kelly, *et al.*, 1985; Mueller, *et al.*, 1992; Barbash, *et al.*, 1993; Gomez, *et al.*, 1993; Barbash, *et al.*, 1995; Grines, *et al.*, 1995; Lee, *et al.*, 1995; De Chillou, *et al.*, 1996; Gottlieb, *et al.*, 1996; Ishihara, *et al.*, 1997; Hasdai, *et al.*, 1999). Alguns investigadores demonstraram que os fumadores vítimas de um EAM, tendem a ser mais novos com DAC menos difusa e menores co-morbilidades em comparação com não-fumadores

(Ishihara, *et al.*, 1997). G. K. Andrikopoulos et al. demonstrou que o tabagismo não está relacionado com um prognóstico favorável a curto prazo , após EAM (Andrikopoulos, *et al.*, 2001). Concluiu também que embora estudos anteriores indicassem que os fumadores vítimas de EAM tivessem DAC menos severa que os não-fumadores (Andrikopoulos, *et al.*, 2001), o ajustamento à idade era suficiente para explicar a mortalidade aumentada entre os não-fumadores. Por outro lado vários estudos demonstraram que o baixo risco residual de mortalidade persiste apesar de ajustamento das variáveis (Kelly, *et al.*, 1985).

O objectivo deste estudo será comparar na população de doentes diabéticos, indivíduos fumadores com indivíduos não fumadores quanto a mortalidade intra-hospitalar a 30, 180 dias e a um ano, e quanto aos principais efeitos adversos cardíacos a um ano.

Material e Métodos

Este estudo incidiu sobre 924 doentes diabéticos internados por síndrome coronário agudo (SCA) na unidade de cuidados intensivos de cardiologia (UCIC) dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), durante o período que decorreu entre Maio de 2004 a Dezembro de 2006. Dos 924 doentes, 656 eram do sexo masculino e 268 do sexo feminino. Os indivíduos fumadores constituíam 199 elementos e os não fumadores 725 elementos. Ambos os grupos foram avaliados quanto aos dados demográficos, clínicos, electrocardiográficos e laboratoriais, terapêutica prévia e instituída durante o internamento (incluindo eventual revascularização por angioplastia ou cirurgia), tipo de SCA, ocorrência e tipo de complicações intra-hospitalares, duração do internamento, medicação no momento da alta hospitalar e destino do doente. Todas as características foram submetidas a análise estatística com o objectivo de detectar variáveis clínicas independentemente relacionadas com o status de fumador.

Efectuou-se um seguimento clínico de 12 meses após o episódio índice. Nesta análise utilizou-se como *endpoint* primário a morte a 1 ano.

Avaliou-se a mortalidade e morbilidade aos 30, 180 e 365 dias e durante o seguimento após alta. A morbilidade foi medida em termos da ocorrência dos principais eventos cardíacos adversos (MACCE), representando um misto da ocorrência de EAM não fatal e revascularização não programada.

Para a definição de SCA foram necessários dois de três critérios de diagnóstico (clínica, alteração no ECG ou BCRE e/ou troponina positiva), de acordo com as recomendações internacionais em vigor. Consideraram-se três entidades clínicas: angina instável (AI), enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (EAMSST) e com supradesnivelamento do segmento ST (EAMCSST).

O *status* de fumador foi obtido por auto-declaração. O grupo de fumadores incluiu apenas fumadores activos. Ex-fumadores foram considerados como não fumadores.

Consideraram-se doentes diabéticos aqueles que apresentavam glicémia em jejum superior a 126 mg/dL e prova de tolerância à glicose oral (PTGO) superior a 200 mg/dL.

A fracção de ejeção ventricular esquerda (FEVE) foi determinada antes da alta hospitalar, recorrendo a ecocardiograma transtorácico e a cateterismo cardíaco. Para os efeitos deste estudo, considerou-se que existia depressão da FEVE sempre que esta fosse inferior a 40%.

Os dados de variáveis contínuas são apresentados como média±desvio-padrão, salvo indicação em contrário. A análise entre grupos foi efectuada para variáveis contínuas com o teste U de Mann-Whitney, com o teste de Levene ou com o teste t de Student, consoante apropriado.

As variáveis categóricas foram comparadas com o teste exacto de Fischer ou teste de χ^2 , conforme adequado.

Um valor p inferior a 0,05 foi considerado como estatisticamente significativo. Foi ainda realizada análise de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier, teste de Log-rank p e modelo de riscos proporcionais de Cox. A análise multivariada foi efectuada através de regressão logística binária.

Resultados

As características de base dos pacientes estudados são apresentadas na tabela I. Como se verifica o grupo de não fumadores difere significativamente do grupo de fumadores. O grupo de não fumadores contém menor percentagem de indivíduos do sexo masculino, apresenta uma idade superior em aproximadamente 14 anos, uma taxa maior de casos de hipertensão arterial (HTA), dislipidemia, AVC/AIT prévio. Os restantes parâmetros revelaram-se semelhantes nos dois grupos.

Tabela I – Características de base dos pacientes estudados.

Comparação Não Fumadores versus Fumadores

Características	Não Fumadores	Fumadores	P valor
Idade	69±12	55±12	<0,001
Sexo masculino	65,7%	90,5%	<0,001
Sexo feminino	34,3%	9,5%	<0,001
Antecedentes familiares de DAC	11,3%	13,6%	0,382
HTA	72,2%	48,9%	<0,001
Dislipidemia	72,2%	48,9%	<0,001
DAC prévia	57,5%	56,3%	0,755
Angor prévio	58,5%	54,5%	0,382
EAM prévio	15,5%	14,1%	0,620
AVC/AIT prévio	6,5%	1,5%	0,006
ICC prévia	2,4%	0,0%	0,353
DAP	2,2%	3,5%	0,305
Cateterismo c/ Angioplastia prévio	10,3%	7,7%	0,284
Bypass coronário prévio	5,2%	2,5%	0,109

Na tabela II são apresentados os parâmetros analíticos, bioquímicos e imagiológicos relativos aos doentes em estudo. Observa-se que o grupo de não fumadores apresenta maiores valores de colesterol HDL máximo e de tensão arterial (TA) sistólica. Observa-se também menores valores de triglicédeos máximo, taxa de filtração glomerular (TFG) e *clearance* da creatinina. Os restantes parâmetros revelaram-se semelhantes nos dois grupos em estudo.

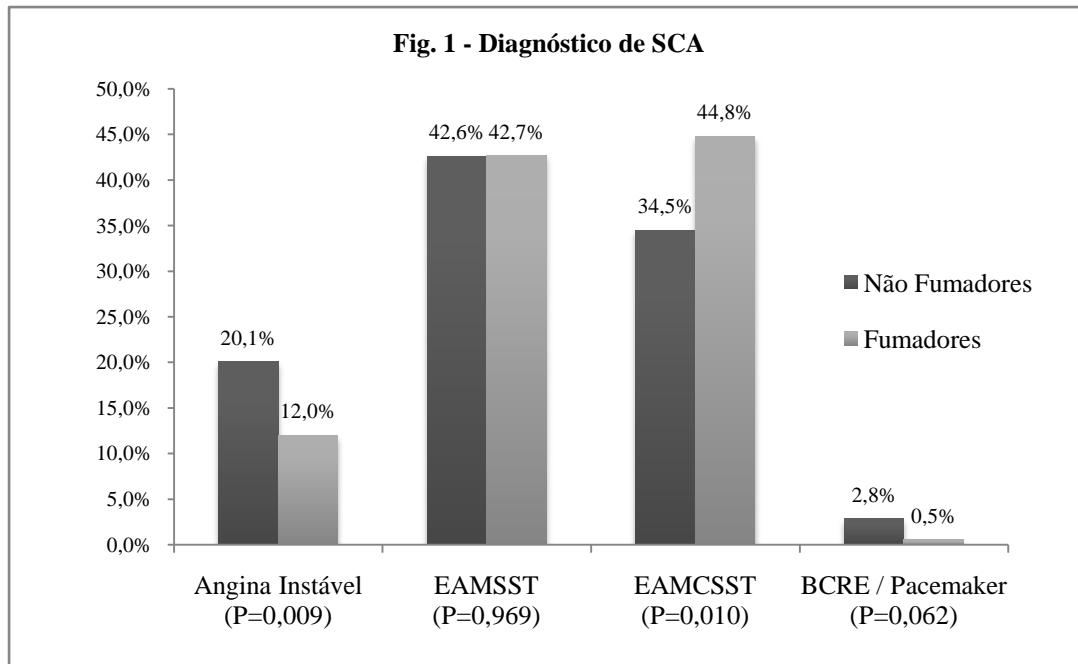
Tabela II – Parâmetros analíticos, bioquímicos e imagiológicos dos doentes em estudo.

Comparação Não Fumadores versus Fumadores

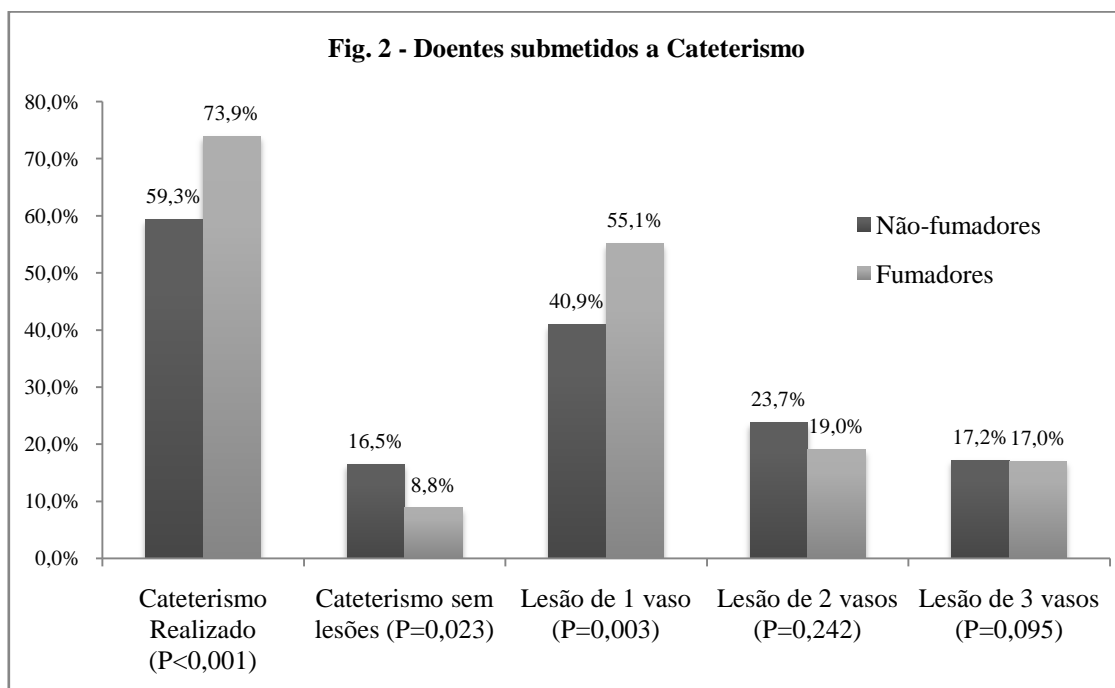
Parâmetros	Não Fumadores	Fumadores	P Valor
Glicémia jejum	131,30±49,15	131,50±51,07	0,863
HbA1c	5,90±0,60	5,90±0,80	0,502
Colesterol LDL	130,0±37,0	135,0±38,0	0,214
Colesterol HDL	44,0±11,0	41,0±10,0	0,002
Triglicerídeos	155,0±111,0	192,0±112,0	<0,001
TFG	67,46±21,56	79,55±20,05	<0,001
Clearance da Creatinina	64,0±33,0	86,0±44,0	<0,001
Creatinina Máx	1,5±1,2	1,3±1,0	0,008
FE ECO	51,0±11,0	52,0±11,0	0,201
FE Cateterismo	61,0±16,0	61,0±15,0	0,239
TA sistólica	137,0±26,0	130,0±22,0	<0,001

Todas as características foram submetidas a análise estatística com o objectivo de detectar variáveis clínicas independentemente relacionadas com o *status* de fumador. Verificou-se que os fumadores têm tendência a ter valores mais elevados de triglicerídeos, pertencem maioritariamente ao sexo masculino (odds ratio 0.2, IC a 95% 0.12-0.33) e que os não fumadores, têm tendência a ter idade superior, hipertensão arterial (HTA) (odds ratio 0.37, IC a 95% 0.26-0.52), dislipidémia (odds ratio 0.37, IC a 95% 0.26-0.52), AVC/AIT prévio (odds ratio 0.22, IC a 95% 0.07-0.71), valores mais elevados de HDL máximo, TA sistólica, creatinina máxima e menores valores de taxa de filtração glomerular (TFG).

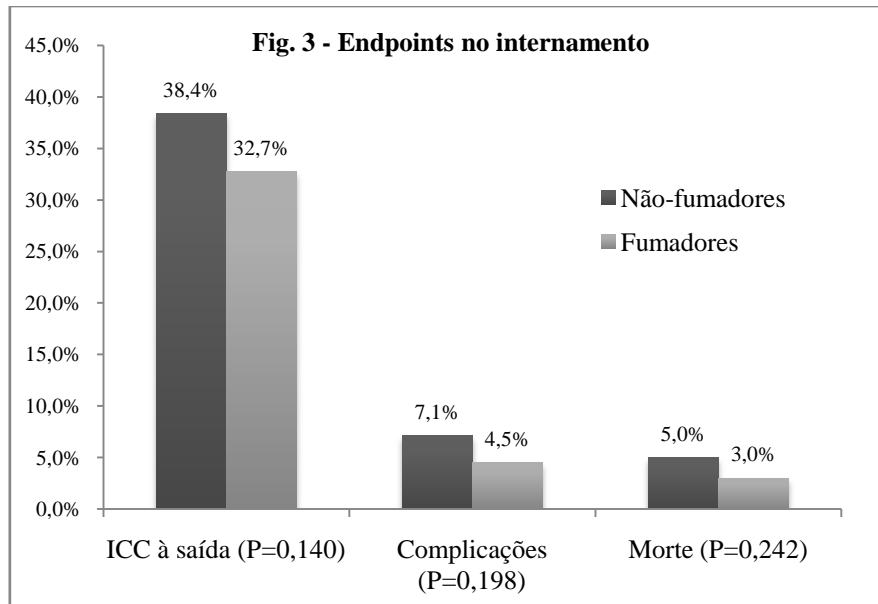
A figura 1 representa o diagnóstico de SCA atribuído a ambos os grupos. Verifica-se que o grupo de não fumadores padecia em maior número de angina instável e em menor número de EAMCSST. A ambos os grupos foi diagnosticado em taxa semelhante EAMSST e bloqueio de ramo esquerdo (BCRE) / *pacemaker*. As taxas de EAMSST e EAMCSST foram bastante superiores às de Angina instável em ambos os grupos.



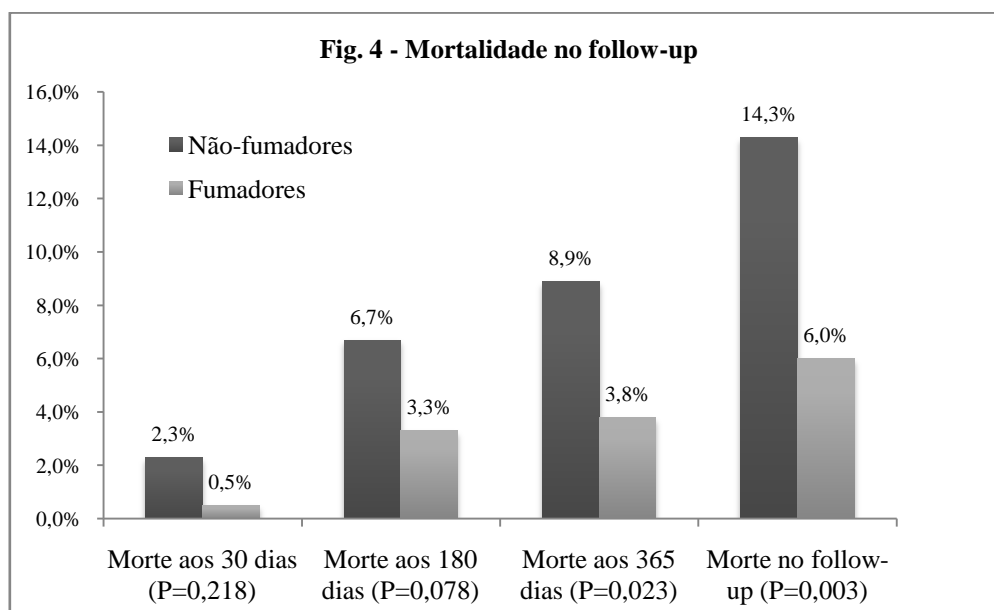
Na figura 2 são apresentadas as percentagens de doentes submetidos a cateterismo. Uma percentagem maior de doentes fumadores foram submetidos a cateterismo tendo este evidenciado a presença de um menor número de doentes fumadores sem lesões e um número superior de fumadores com lesão de 1 vaso. O gráfico revela também a ocorrência em valor semelhante de lesão de 2 ou 3 vasos, em ambos os grupos.



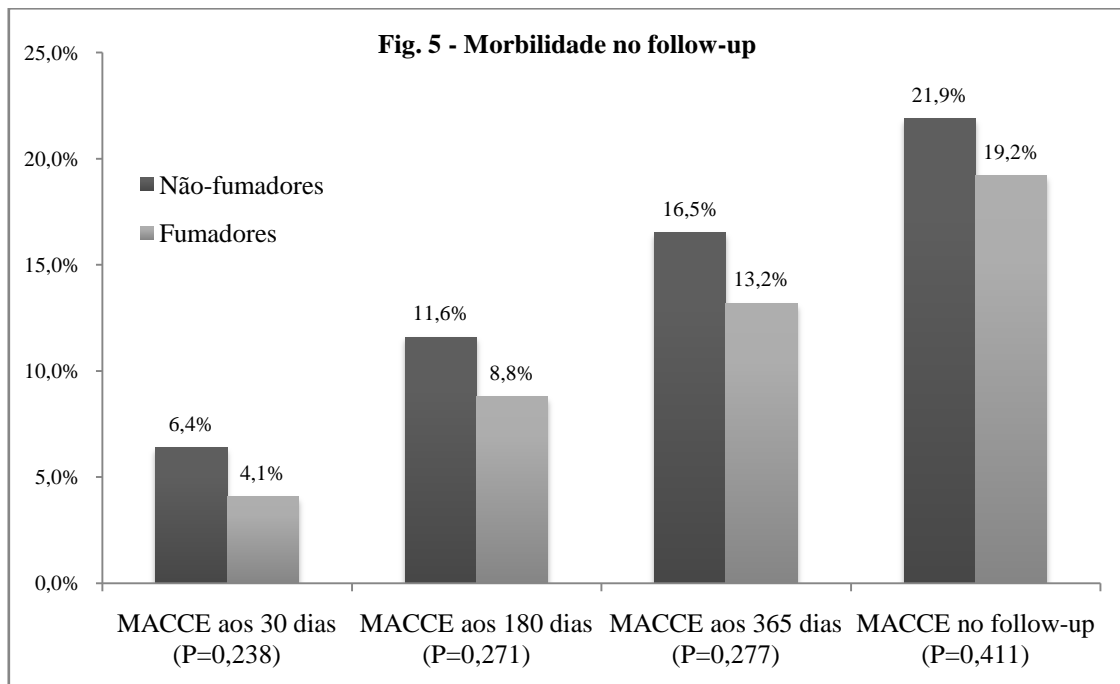
O gráfico da figura 3 representa os *endpoints* durante o internamento. Verifica-se que houve uma taxa superior de doentes que sofriam de ICC à saída. Em todos os *endpoints* verifica-se uma percentagem ligeiramente superior no grupo de não fumadores.



A figura 4 representa a mortalidade no seguimento dos doentes em estudo. Verifica-se que esta é superior no grupo de não fumadores aos 30, 180, 90 dias e no posterior seguimento. Observa-se também que a mortalidade cresce ao longo do tempo em ambos os grupos.



A figura 5 apresenta a morbidade medida pela ocorrência principais eventos cardíacos adversos (MACCE). Observa-se que a ocorrência destes eventos é superior no grupo de não fumadores aos 30, 180, 365 dias e no posterior seguimento. Verifica-se também que a morbidade cresce ao longo do tempo.



Na tabela III são comparados os grupos de sobreviventes versus falecidos a 1 ano para vários características. Observa-se que no grupo dos indivíduos que morreram a 1 ano havia menor percentagem de fumadores que no grupo de sobreviventes. A morte a 1 ano está relacionada com maior percentagem de doentes com antecedentes de enfarte agudo do miocárdio (EAM), (AVC/AIT), ou doença arterial periférica (DAP), e menor percentagem de doentes com antecedentes de Angor ou doença coronária.

Tabela III – Comparação dos indivíduos sobreviventes versus falecidos a 1 ano

Características	Sobrevivência	Morte a 1 ano	P valor
Idade	65±13	76±10	<0,001
Sexo masculino	71,2%	70,8%	0,940
Sexo feminino	28,8%	29,2%	0,940
Antecedentes familiares de DAC	12,6%	6,2%	0,127
HTA	66,9%	73,2%	0,328
Dislipidemia	66,9%	73,2%	0,328
Antecedentes Tabágicos	23,0%	10,8%	0,023
DAC prévia	59,3%	41,5%	0,005
Angor prévio	58,4%	42,0%	0,023
EAM prévio	15,0%	18,9%	0,456
AVC/AIT prévio	4,9%	7,7%	0,372
ICC prévia	1,9%	5,3%	0,333
DAP	2,3%	3,1%	0,664
Cateterismo c/ Angioplastia prévio	10,1%	6,3%	0,336
Bypass coronário prévio	4,6%	4,7%	1,000

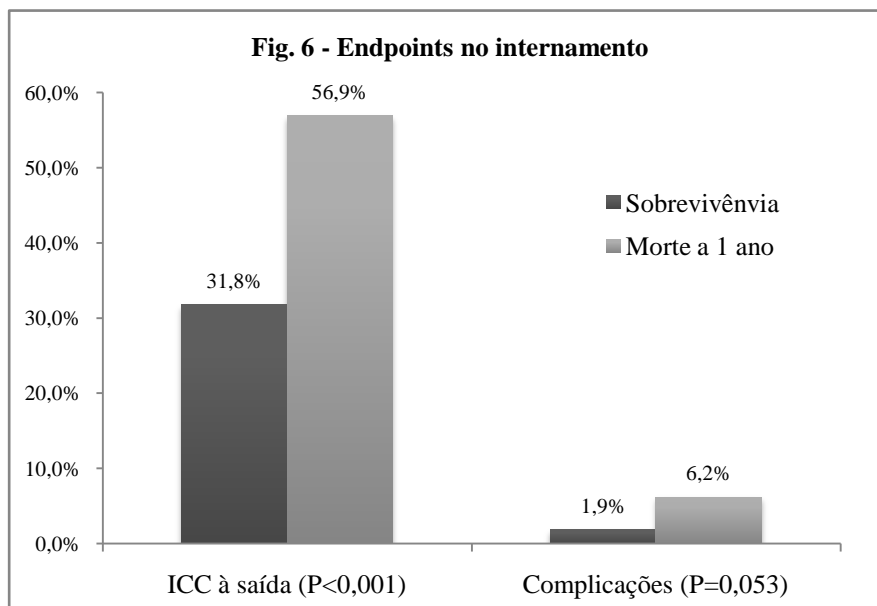
Na tabela IV verificam-se valores de glicémia em jejum e de colesterol HDL superiores no grupo de doentes falecidos a um ano. Os sobreviventes apresentam valores superiores de colesterol LDL máximo, triglicédeos máximo, taxa de filtração glomerular (TFG), clearance de creatinina, fracção de ejeção ecográfica (FE ECO), fracção de ejeção medida por cateterismo (FE cateterismo) e tensão arterial sistólica (TA sistólica).

Tabela IV - Parâmetros analíticos, bioquímicos e imagiológicos dos doentes em estudo.**Comparação sobrevivência versus morte a 1 ano**

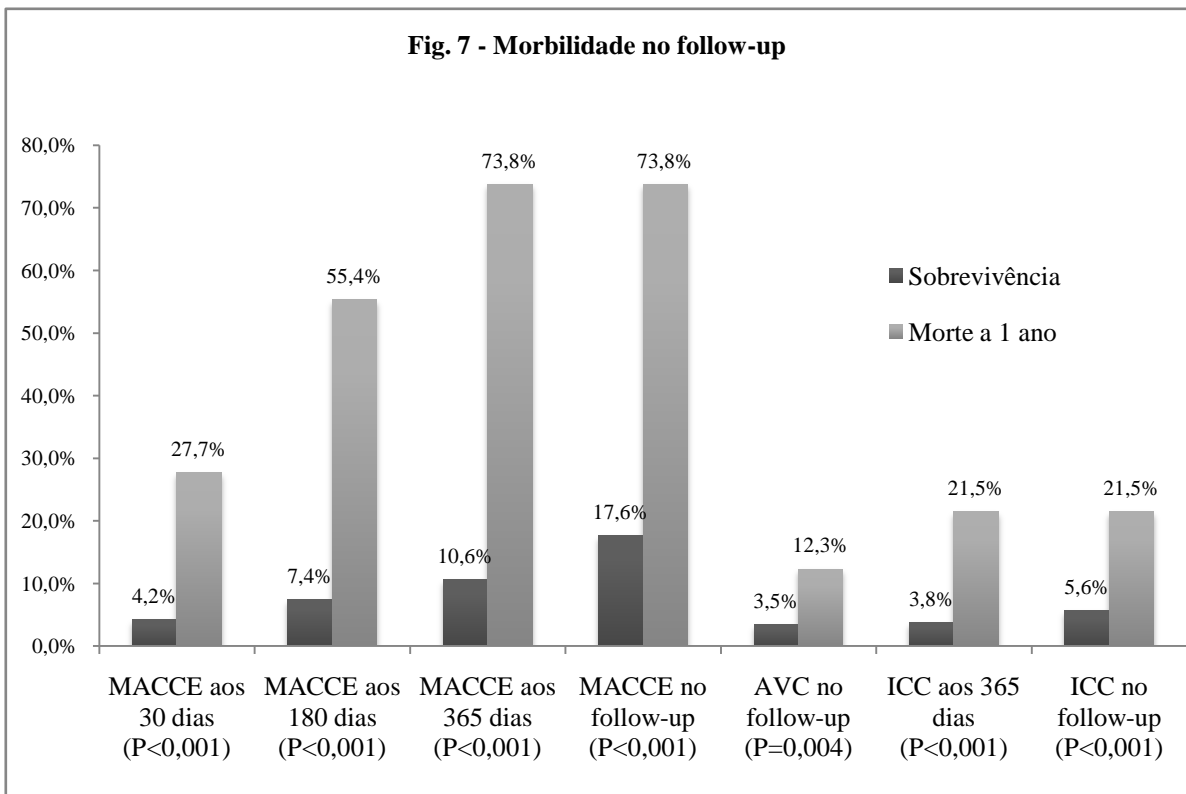
Parâmetros	Sobrevivência	Morte a 1 ano	P Valor
Glicémia jejum	128,22±47,82	149,91±56,01	0,003
HbA1c	5,8±0,6	5,8±0,3	0,327
Colesterol LDL	133,0±37,0	120,0±38,0	0,005
Colesterol HDL	43,0±10,0	46,0±15,0	0,001
Triglicédeos	165,0±113,0	141,0±82,0	0,048
TFG	71,15±21,09	62,95±24,06	0,010
Clearance da Creatinina	70,0±35,0	60,0±50,0	<0,001
FE ECO	53,0±10,0	43,0±11,0	<0,001
FE Cateterismo	62,0±15,0	48,0±16,0	<0,001
TA sistólica	137,0±24,0	137,0±29,0	0,665

Todos factores preditores de mau prognóstico foram estatisticamente analisados com o objectivo de avaliar a possível relação independente com a mortalidade intra-hospitalar. Verifica-se que a idade superior, EAM prévio (odds ratio 1.31, IC a 95% 0.64-2.69) e valores de colesterol HDL, glicémia em jejum e creatinina mantiveram-se como factores preditores significativos de mortalidade intra-hospitalar.

A figura 6 apresenta as diferenças quanto aos *endpoints* no internamento relativamente aos indivíduos que sobreviveram e que faleceram ao fim de 1 ano. Ao grupo de falecidos a um ano correspondeu maior frequência complicações e de ICC à saída do internamento.



Na figura 7 é possível avaliar a morbidade associada aos grupos de sobreviventes e de falecidos a 1 ano. No grupo de indivíduos que faleceram após 1 ano, a ocorrência de eventos cardíacos adversos (MACCE) durante o internamento e no *follow-up*, foi claramente superior em relação ao grupo de sobreviventes. Verifica-se um aumento da ocorrência de MACCE ao longo do tempo em ambos os grupos, tanto o de sobreviventes como falecidos a 1 ano. A ocorrência de ICC tanto a um ano como no *follow-up* e de AVC foram também claramente superiores no grupo de falecidos a um ano.



Discussão:

Este estudo baseado no acompanhamento de doentes diabéticos internados por síndrome coronária aguda na unidade de cuidados intensivos do Serviço de Cardiologia dos HUC revela que o consumo activo de tabaco não está relacionado com um melhor prognóstico a curto prazo.

Seria de esperar uma maior mortalidade e morbidade associadas ao grupo de fumadores uma vez que os constituintes do tabaco causam lesão no sistema cardiovascular contribuindo para disfunção endotelial, disfunção plaquetária, coagulação aumentada, aumento da frequência cardíaca, da tensão arterial, da demanda miocárdica de oxigénio e aumento da vasoconstrição (Rabinowitz, *et al.*, 1979; Nowak, *et al.*, 1987; Nicolozakes, *et al.*, 1998; Tsuchiya, *et al.*, 2002; Lichodziejewska, *et al.*, 2007). O tabagismo está associado a risco aumentado de desenvolvimento de insuficiência cardíaca, de mortalidade em doentes com insuficiência cardíaca crónica e pode contribuir para a fisiopatologia da insuficiência cardíaca através de uma diversidade de mecanismos, o que leva a prever piores resultados em doentes fumadores activos ou ex-fumadores.

Apesar da maior prevalência de SCA em fumadores activos, estudos anteriores demonstraram que o risco de mortalidade dos fumadores após SCA tinha sido inferior ao risco dos não fumadores, incluindo doentes tratados com terapia fibrinolítica ou intervenção percutânea directa. Estas observações foram explicadas em parte pela menor presença de características de alto risco em doentes com SCA que eram fumadores activos, apesar do ajuste a co-variáveis. Foi colocada a hipótese de que a lesão subjacente ao enfarte em fumadores activos poderia ter um maior componente trombótico e uma relativa menor influencia da placa aterosclerótica, contribuindo para o melhor prognóstico destes doentes (Kelly, *et al.*, 1985; Barbash, *et al.*, 1993; Barbash, *et al.*, 1995; Hasdai, *et al.*, 1999; Gourlay, *et al.*, 2002).

Estudos indicam que fumadores activos que receberam terapia trombolítica, tiveram uma queda acentuada na gravidade de AVC/AIT 24 horas após o evento em relação aos não fumadores que receberam trombólise assim como menor risco de mortalidade (Ovbiagele, *et al.*, 2005).

No presente estudo a mortalidade e morbidade a um ano revelaram-se superiores no grupo de não fumadores, o que pode ser explicado por estes apresentarem idade superior e maior percentagem de factores de risco associados como hipertensão arterial, dislipidémia e antecedentes de AVC/AIT. As principais características dos fumadores foram a idade inferior e o predomínio de indivíduos do sexo masculino, o que está de acordo com estudos publicados anteriormente que abordaram este tema (Mueller, *et al.*, 1992; Barbash, *et al.*, 1995; Grines, *et al.*, 1995; Gottlieb, *et al.*, 1996).

Em estudos prévios (Kelly, *et al.*, 1985; Mueller, *et al.*, 1992; Barbash, *et al.*, 1993; Gomez, *et al.*, 1993; Barbash, *et al.*, 1995; Grines, *et al.*, 1995; Lee, *et al.*, 1995; De Chillou, *et al.*, 1996; Gottlieb, *et al.*, 1996; Ishihara, *et al.*, 1997; Vaccarino, *et al.*, 1999) verificou-se que a idade superior era um factor determinante no prognóstico a curto prazo após enfarte agudo do miocárdio e que a idade dos fumadores era significativamente inferior. A média da diferença de idades entre não fumadores e fumadores em estudos de larga escala prévios foi de 8 a 11 anos. Neste estudo a diferença de idades foi de 14 anos. Analisando a mortalidade a 1 ano verifica-se uma diferença de idades de 11 anos em relação à sobrevivência a um ano o que demonstra a contribuição marcada das diferenças relacionadas com a idade na mortalidade a 1 ano.

Molstad (Molstad, 1993) num estudo de 484 doentes demonstrou que o ajuste para a idade e o género não tinha eliminado a vantagem dos fumadores na sobrevivência 3 meses após a admissão ao hospital. Gottlieb *et al.* (Gottlieb, *et al.*, 1996), demonstrou através de um estudo que incidiu sobre 999 doentes não seleccionados, que o aparente melhor prognóstico dos

fumadores a curto prazo após enfarte agudo do miocárdio poderia ser atribuído à sua menor idade e ao perfil de risco mais favorável.

Os resultados discrepantes observados nos estudos anteriormente apresentados podem ser devidos a diferenças nos critérios de selecção dos doentes. Nos estudos anteriores o ajuste à idade parece eliminar a vantagem na sobrevivência intra-hospitalar após enfarte agudo do miocárdio. No entanto o melhor prognóstico associado à idade inferior pode ser contrabalançado por outros mecanismos. Neste caso o estado de hipercoagulação do fumador pode ser responsável pelas observações discrepantes porque pode predispor para a ocorrência de enfarte agudo do miocárdio e também para a recidiva desta patologia, além de levar a aumento da frequência de trombose intra-cardíaca ou intra-venosa (Celermaier, *et al.*, 1993).

No presente estudo os fumadores eram maioritariamente do sexo masculino no entanto não houve diferença significativa entre sexos quanto à mortalidade intra-hospitalar.

Em um estudo de coorte de 384878 doentes Vaccarino et al. (Vaccarino, *et al.*, 1999) demonstrou a influência do sexo na mortalidade após enfarte agudo do miocárdio. G. K. Andrikopoulos et al. (Himonas, *et al.*, 1999) demonstraram anteriormente que o sexo feminino é um factor preditor de mortalidade intra-hospitalar elevada. Verificaram também que o ajustamento para a idade e sexo tinha eliminado a vantagem dos fumadores em relação à sobrevivência após enfarte agudo do miocárdio.

Estudos anteriores publicados por Vliestra et al. (Vliestra, *et al.*, 1982) e por Hasdai et al. (Hasdai, *et al.*, 1997) demonstraram que o tabagismo está associado a doença coronária menos extensa e menos severa mesmo após o ajuste para características de base como idade e diabetes mellitus. Outros estudos evidenciaram a doença de múltiplos vasos como menos frequente entre os fumadores activos do que nos não fumadores (Gomez, *et al.*, 1993; Gottlieb, *et al.*, 1996; Ishihara, *et al.*, 1997). Os resultados do presente estudo revelaram cateterismo sem lesões mais frequente em não fumadores o que poderá ser justificado pela

muito menor percentagem de realização de cateterismo nestes doentes. Portanto perante os resultados não é possível tirar conclusões acerca da relação da extensão da doença coronária com o tabagismo.

Ao analisar os *end-points* no internamento verificamos uma maior taxa de ocorrência de insuficiência cardíaca crónica (ICC) à saída em fumadores. Estes resultados estão de acordo com estudos anteriores sobre o chamado “paradoxo dos fumadores na insuficiência cardíaca”. Nestes estudos verifica-se que a maior mortalidade e morbidade entre indivíduos não fumadores portadores de ICC deve-se à idade superior deste grupo e à maior ocorrência de diabetes, história de insuficiência renal e de arritmias auriculares (Gregg, *et al.*, 2008).

Os resultados do presente estudo encontram-se assim em consonância com estudos publicados anteriormente e que aqui foram citados. Dado que a frequência de fumadores é semelhante tanto em doentes diabéticos como não diabéticos (Mühlhauser, 1990), os resultados obtidos reforçam a hipótese de que a mortalidade e morbidade superiores verificadas em fumadores sejam justificadas em grande parte pela idade superior destes e pela existência de maior taxa de co-morbididades associadas.

Alguns estudos que incidiram sobre populações de doentes diabéticos demonstram maior mortalidade e morbidades associadas a indivíduos diabéticos fumadores. No “National Health and Nutrition Examination Survey I” o risco relativo para a mortalidade de todas as causas entre 608 doentes diabéticos foi 1,8 vezes superior para os fumadores em comparação com os indivíduos não fumadores. Em indivíduos não diabéticos o risco relativo foi de 1,6 vezes durante um período de *follow-up* de 10 anos (Ford, *et al.*, 1991). No “US Nurse’s Health Study” (Manson, *et al.*, 1991) que incluiu aproximadamente 2200 mulheres diabéticas seguidas por um período de 8 anos, a ocorrência de eventos coronários fatais e não fatais foi de cerca 1,3% em não fumadoras, 2,2% em ex-fumadoras e 3,4% em fumadoras. O estudo

“Multiple Risk Factor Intervention Trial” demonstrou que o tabagismo é um factor preditor forte para a mortalidade em homens com ou sem diabetes (Stamler, *et al.*, 1993).

Limites:

A análise providenciada por este estudo apresenta alguns limites. Este não foi um estudo randomizado e envolveu um número reduzido de doentes, logo os dados devem ser interpretados tendo em conta este facto. Outro dos limites relaciona-se com o facto de o estudo não englobar os indivíduos que morrem antes de chegar ao hospital.

O *status* de fumador apresenta-se incompletamente definido não havendo diferenciação entre não fumadores e ex-fumadores, e não existe contabilização da carga tabágica dos fumadores.

O *status* de fumador não foi reavaliado após alta.

Outro dos limites relaciona-se com o facto de não haver diferenciação entre doentes portadores de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, nem haver referência ao tempo de duração da doença.

Conclusões:

Os dados decorrentes deste estudo revelam-se compatíveis com estudos publicados anteriormente e demonstram que o tabagismo por si só não está relacionado com um melhor prognóstico a curto prazo após síndrome coronário agudo (SCA). As taxas superiores de mortalidade e morbidade associadas a indivíduos não fumadores, não são indicativos de maior risco neste grupo uma vez que tais resultados derivam de características específicas como a idade superior e a existência de co-morbilidades inerentes a este grupo, e que têm impacto nos valores de mortalidade e morbidade.

O chamado “paradoxo dos fumadores” pode assim levar a mal-entendidos entre o público em geral e quaisquer efeitos benéficos associados ao tabagismo devem ser desmistificados pelos profissionais de saúde. Os cardiologistas devem incentivar a cessação tabágica pois esta é a medida mais eficaz na redução do risco especialmente em doentes com doença coronária estabelecida.

Bibliografia

American Heart Association. (1998). Heart and stroke statistical update. *Dallas, TX: American Heart Association.* (1998), p. 29.

Andrikopoulos, G. K., et al. (2001). In-hospital mortality of habitual cigarette smokers after acute myocardial infarction: The "smoker's paradox" in a countrywide study. *European Heart Journal.* (2001), Vol. 22, 776-784.

Barbash, GI, Reiner, J and Harvey, W et al. (1995). Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Mechanism of the Smoker's Paradox from the GUSTO-I trial, with angiographical insights. *J Am Coll Cardiol.* (1995), Vol. 26, 1222-9.

Barbash, GI, White, HD and Modan, M et al. (1993). Significance of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Experience gleaned from the International Tissue Plasminogen Activator/Streptocinase Mortality Trial. *Circulation.* (1993), Vol. 87, 53-8.

Bartecchi, CE, Mackenzie, TD and Schrier, RW. (1994). The human costs of tobacco use. *N Engl J Med.* (1994), Vols. (pt1) 907-12, (pt2) 975-80, 330.

Canoy, D, Wareham, N and Luben, R et al. (2005). Cigarette smoking and fat distribution in 21,828 British men and women. *Obes Res.* (2005), Vol. 13(8), 1466-1475.

Celermajer, DS, Sorensen, KE and Georgakopoulos, D et al. (1993). Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in young healthy patients. *Circulation.* (1993), Vol. 88, 2149-55.

Craig, WY, Palomaki, GE and Haddow, JE. (1989). Cigarette smoking and serum lipidprotein concentrations: an analysis of published data. *Br Med J.* (1989), Vol. 298, 784-788.

De Chillou, C, Riff, P and Sadoul, N et al. (1996). Influence of cigarette smoking on rate of reopening of the infarct-related coronary artery after myocardial infarction: a multivariate analysis. *J Am Coll Cardiol.* 27, (1996), Vols. 1662-8.

Ford, ES and DeStefano, F. (1991). Risk factors for mortality from all causes and from coronary heart disease among persons with diabetes. Finding from the National Health and Nutrition Examination Survey I. Epidemiological follow-up study. *Am J Epidemiol.* (1991), Vol. 133, 1220-1230.

Gomez, MA, et al. (1993). Effect of cigarette smoking on coronary patency after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Am J Cardiol.* (1993), Vol. 72, 373-8.

Gottlieb, S, Boyko, V and Zahger, D et al. (1996). Smoking and prognosis after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol.* (1996), Vol. 28, 1506-13.

Gourlay, SG, Rundle, AC and Barron, HV. (2002). Smoking and mortality following acute myocardial infarction: results from the National Registry of Myocardial Infarction 2 (NRFMI 2). *Nicotine Tob Res.* (2002), Vol. 4, 101-107.

Greenland, P, et al. (1991). In-hospital and one year mortality in 1254 women after myocardial infarction-comparison with 4315 men. *Circulation.* (1991), Vol. 83, 484-91.

Gregg, C, Fonarow, et al. (2008). A smoker's paradox in patients hospitalized for heart failure: findings from OPTIMIZE-HF. *European Heart Journal.* (2008), Vol. 29, 1983-1991.

Grines, CL, Topol, EJ and O'Neil, WW et al. (1995). Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Circulation*. (1995), Vol. 91, 298-303.

Hasdai, D, et al. (1997). Smokers undergoing percutaneous coronary revascularisation present with fewer narrowings in the target coronary artery. *Am J Cardiol*. (1997), Vol. 80, 1212-4.

Hasdai, D, Lerman, A and Rihal, C et al. (1999). Smoking status and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J*. (1999), Vol. 137, 612-20.

Himonas, E, Andrikopoulos, G and Richter, D et al. (1999). Acute myocardial infarction in women. Epidemiologic variables from a low risk Mediterranean population (Abstr). *J Am Coll Cardiol*. (1999), Vol. 33, 148A.

Ishihara, M, Sato, H and Tateishi, H et al. (1997). Clinical implications of cigarette smoking in acute myocardial infarction: Acute angiographic findings and long-term prognosis. *Am Heart J*. (1997), Vol. 134, 955-60.

Jonas, MA, et al. (1992). Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. *Circulation*. (1992), Vols. 86:1664-9.

Kannel, WB and Schatzkin, A. (1985). Sudden death: lessons from subsets in population studies. *J Am Coll Cardiol*. (1985), Vols. 141B-9B, 5.

Kannel, WB. (1981). Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am Heart J*. (1981), Vols. 101:319-28.

Kelly, TL, et al. (1985). Smoking status at the time of acute myocardial infarction and subsequent prognosis. *Am Heart J*. (1985), Vol. 110, 535-41.

Kelly, TL, et al. (1985). Smoking status at the time of acute myocardial infarction and subsequent prognosis. *Am Heart J.* (1985), Vol. 110, 535-541.

Klein, R, et al. (1989). Relation of ocular and systemic factors to survival in diabetes. *Arch Intern Med.* (1989), Vol. 149, 266-272.

Lee, KL, Woodlief, LH and Topol, EJ et al. (1995). Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. *Circulation.* (1995), Vol. 91, 1659-68.

Lichodziejewska, B, et al. (2007). Chronic and acute effects of smoking on left and right ventricular relaxation in young healthy smokers. *Chest.* (2007), Vol. 131, 1142-1148.

Liu, S, Tinker, L and Song, Y et al. (2007). A prospective study of inflammatory cytokines and diabetes mellitus in a multiethnic cohort of post menopausal women. *Arch Intern Med.* (2007), Vol. 167(15), 1676-1685.

Manson, JE, et al. (1991). A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med.* (1991), Vol. 151, 1141-1147.

Molstad, P. 1993. First myocardial infarction in smokers. *Eur Heart J.* 1993, Vol. 12, 753-9.

Morrow, JD, Frei, B and Longmire, AW et al. (1995). Increase in circulating products of lipid peroxidation (F₂-isoprostanes) in smokers. *N Engl J Med.* (1995), Vol. 332(18), 1198-1203.

Moy, CS, et al. (1990). Insulin-dependent diabetes mellitus mortality. The risk of cigarette smoking. *Circulation.* (1990), Vol. 82, 37-43.

Mueller, HS, Cohen, LS and Braunwald, E et al. (1992). Predictors of early morbidity and mortality after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Analysis of patient

subgroups in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase II. *Circulation*. (1992), Vol. 85, 1254-64. for the TIMI investigators.

Mühlhauser, I. (1994). Cigarette smoking and Diabetes: An Update. *Diabetic Medicine*. (1994), Vol. 11, 336-343.

—. (1990). Smoking and diabetes. *Diabetic Med.* (1990), Vol. 7, 10-15.

Muller, JE, et al. (1997). Mechanisms precipitating acute cardiac events: review and recommendations of an NHLBI workshop. *Circulation*. (1997), Vols. 3233-9, 96.

Nicolozakes, AW, Binkley, PF and Leier, CV. (1998). Hemodynamic effects of smoking in congestive heart failure. *Am J Med Sci.* (1998), Vol. 296, 377-380.

Noma, K, Goto, C and Nishioka, K et al. (2005). Smoking, endothelial function, and Rhokinase in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (2005), Vol. 25(12), 2630-2635.

Nowak, J, et al. (1987). Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes. *Circulation*. (1987), Vol. 76, 6-14.

Oliver, MF. (1989). Cigarette smoking, polyunsaturated fats, linoleic acid, and coronary heart disease. *Lancet*. (1989), Vol. I, 1241-1243.

Ovbiagele, B and Saver, JL. (2005). The smoking-thrombolysis paradox and acute ischemic stroke. *Neurology*. 65, (2005), Vols. 293-295.

Paolisso, G and Giugliano, D. (1996). Oxidative stress and insulin action: is there a relationship? *Diabetologia*. (1996), Vol. 39(3), 357-363.

Rabinowitz, BD, et al. (1979). Acute hemodynamic effects of cigarette smoking in man assessed by systolic time intervals and echocardiography. *Circulation*. (1979), Vol. 60, 752-760.

Sawicki, PT, et al. (1994). Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes care.* (1994), Vol. 17, 126-131.

Scott, CW, Bernstein, SL and Coble, YD et al. (1990). The Worldwide Smoking Epidemic: Council Reports. *JAMA.* (1990), Vol. 24, 3312-18.

Smith, SC Jr, et al. (2004). Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing group II: Risk factors. *Circulation.* (2004), Vols. 2613-6, 109.

Sparrow, D and Dawber, TR. (1977). The influence of cigarette smoking on prognosis after a myocardial infarction. A report from the Framingham Study. *J Chron Dis.* (1977), Vol. 31, 425-32.

Spector, TD and Blake, DR. (1988). Effect of cigarette smoking on Langerhans cell's. *Lancet.* (1988), Vol. 2(8618), 1028.

Stamler, J, et al. (1993). Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care.* (1993), Vol. 16, 434-444.

Tsuchiya, M, et al. (2002). Smoking a single cigarette rapidly reduces combined concentrations of nitrate and nitrite and concentrations of antioxidants in plasma. *Circulation.* (2002), Vol. 105, 1155-1157.

United States Department of Health and Human Services. (1989). *Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress.* Public Health Office, Center for Disease Control, Office on Smoking and Health, United States Department of Health and Human Services. s.l. : DHHS Publication No. (CDC), (1989). pp. 89-8411, A report of the surgeon general.

Vaccarino, V, et al. (1999). Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med.* (1999), Vol. 341, 217-25.

Van Berkel, TFM, et al. (1999). Registration and management of smoking behaviour in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J.* (1999), Vols. 1630-7, 20. on behalf of the Euroaspire Study Group.

Vliestra, RE, et al. (1982). Factors affecting the extent and severity of coronary heart disease in patients enrolled in the Coronary Heart Surgery Study. *Atherosclerosis.* (1982), Vol. 2, 208-15.

Vreede-Swagemakers, JJM, et al. (1997). Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population based study in the Maastrich area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol.* (1997), Vols. 30:1500-5.