

Hiperactividade plaquetária e hipofunção do sistema fibrinolítico na hipertensão arterial

Antônio Pedro Machado* e Paula Alcântara**

Resumo

Diversas têm sido as razões apontadas para explicar o relativo insucesso da terapêutica anti-hipertensiva na prevenção das complicações ateroscleróticas da hipertensão arterial, nomeadamente o enfarte do miocárdio. A diminuição dos valores tensionais mostrou prevenir as complicações mecânicas ou hipertensivas, mas, contrariando as expectativas geradas pelos estudos epidemiológicos, não preveniu o enfarte do miocárdio como seria de esperar e não é claro o seu real impacto na prevenção dos acidentes vasculares cerebrais isquémicos, complicações ateroscleróticas da hipertensão, dependentes de fenómenos trombóticos estreitamente relacionados com a função endotelial, agregação plaquetária, sistema fibrinolítico e coagulação.

Na última década demonstrou-se a existência de hiperactividade plaquetária e depressão da fibrinólise como disfunções intimamente associadas à hipertensão, que aparecem não com uma relação de causalidade, mas como marcadores independentes desta.

A normalização da pressão arterial com diuréticos e beta-bloqueadores, principais fármacos utilizados nos grandes ensaios, não se acompanhou da normalização daquelas disfunções, permitindo que factores responsáveis pela aterogénese e trombogénese continuassem a actuar.

O aparecimento de novas classes de anti-hipertensores, que normalizam a hiperactividade plaquetária e a depressão da fibrinólise, permite-nos questionar se com a sua utilização será possível prevenir as complicações ateroscleróticas da hipertensão arterial.

Palavras chave: hipertensão arterial, agregação plaquetária, fibrinólise, acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio.

Abstract

Several reasons have been pointed out to explain the relative failure of antihypertensive therapy in the prevention of the atherosclerotic complications of high blood pressure. The decrease of blood pressure has proved to reduce the hypertensive (mechanical) complications of hypertension but it did not prevent myocardial infarction, an atherosclerotic complication, as expected by the results of the epidemiological studies. In addition, it is not clear the real effect of antihypertensive therapy in the prevention of ischemic cerebrovascular accidents. Both situations are the result of thrombotic events and are straightly related to endothelial function, platelet aggregation, fibrinolytic system and coagulation.

In the last ten years it was demonstrated that increased platelet aggregation and decreased fibrinolytic activity are dysfunctions related to hypertension. They appear to be independent markers of hypertension and not a consequence of the increased blood pressure.

Blood pressure normalisation with diuretics and beta-blockers, the main therapies used in the big trials, failed to normalise those dysfunctions, unaffected the action of factors with a crucial role in atherogenesis and thrombogenesis.

The introduction of new antihypertensive therapies, which decrease platelet aggregation and increase fibrinolytic activity, permit us to question if with their utilisation will it be possible to prevent the atherosclerotic complications of arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, platelet aggregation, fibrinolysis, cerebrovascular accident, myocardial infarction.

"A redução da mortalidade global com o tratamento anti-hipertensivo tem estado associada a uma elevação substancial da proporção de mortes por doença coronária; parece que aqueles cujo tratamento preservou da morte por AVC, insuficiência renal ou insuficiência cardíaca, sobreviveram para ter um maior período de exposição ao risco de doença das coronárias." - Smirk, 1972¹

Introdução

Os grandes ensaios randomizados de intervenção terapêutica na hipertensão arterial consagraram os benefícios do tratamento na redução dos acidentes vasculares cerebrais. Porém, o menor efeito observado na prevenção dos

* Assistente Hospitalar de Medicina Interna

** Interna do Internato Complementar de Medicina Interna
Serviço de Medicina I do Hospital de Santa Maria

acidentes coronários ficou muito aquém das expectativas geradas pelos estudos epidemiológicos².

Mas as dúvidas levantam-se quanto à uniformidade do benefício da terapêutica na redução dos acidentes vasculares cerebrais, isto é, se aquela se revelou mais eficaz na prevenção das hemorragias e menos na dos enfartes cerebrais^{3,4}.

Entre nós Soares Franco e col., em estudos em doentes internados por AVC agudo que fizeram TAC crânio-encefálica, encontrou um predomínio dos acidentes isquémicos sobre os hemorrágicos, tanto na população em geral como nos hipertensos^{5,6}.

Mas o envelhecimento da população pode estar a influenciar estes achados. Mercê do controlo de muitas outras doenças o homem vai envelhecendo e chega uma altura em que se tem que confrontar com as consequências duma árvore vascular envelhecida, nomeadamente com a doença aterosclerótica e as suas complicações. E este fenómeno pode estar a contribuir para o excesso actual de acidentes isquémicos observados.

O advento da terapêutica anti-hipertensiva contribuiu, indiscutivelmente, para modificar a história natural da hipertensão arterial: a cardiopatia isquémica é actualmente uma das principais causas de insuficiência cardíaca congestiva, lugar outrora ocupado pela cardiopatia hipertensiva. Um estudo recente de Rui M. Santos e col.⁷, que analisa os aspectos clínicos e ecocardiográficos de 222 doentes internados num serviço de Medicina Interna com o diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) mostrou ser a cardiopatia isquémica a causa mais frequente de ICC (50%), logo seguida pela cardiopatia hipertensiva (31% dos casos).

Complicações mecânicas e complicações ateroscleróticas da hipertensão

Diversas têm sido as razões apontadas para explicar o relativo insucesso da terapêutica anti-hipertensiva na prevenção das complicações ateroscleróticas da hipertensão arterial⁸, mas nenhuma explica a perturbadora associação da hipertensão com a trombose.

Zanchetti dá um importante contributo a este assunto ao distinguir, nas complicações vasculares da hipertensão arterial, o peso relativo da pressão arterial elevada nos mecanismos patogénicos da doença vascular e dos seus eventos. E é nesta base que este autor questiona se o que medimos nos grandes ensaios de intervenção com terapêutica anti-hipertensiva foi a prevenção da doença vascular ou, tão só, a dos eventos⁹.

As hemorragias intracerebrais por rotura dos microaneurismas de Charcot-Bouchard são complicações mecânicas da hipertensão¹⁰. A pressão arterial elevada é, não só o principal factor determinante do desenvolvimento da doença vascular de base (microaneurismas)¹², como também

a principal causa do acidente hemorrágico agudo (rotura desses microaneurismas)¹⁰⁻¹².

De um modo diferente, a pressão arterial elevada é apenas um entre os vários factores que contribuem para a aterosclerose das grandes artérias cerebrais extra-cranianas ou das artérias epicárdicas coronárias. Também o acidente oclusivo agudo, coronário ou cerebral, só muito remotamente está relacionado com a pressão arterial elevada. O enfarte agudo do miocárdio, a oclusão de uma artéria cerebral no local de uma placa aterosclerótica, ou a embolia artério-arterial, são acidentes muito estreitamente ligados à formação de trombos numa placa aterosclerótica com disrupção endotelial. A elevação da pressão arterial poderá ser um entre os diversos factores contribuintes, mas de modo algum tem um papel dominante na formação do trombo oclusivo, como o que tem na rotura dos microaneurismas cerebrais^{9,12}.

Na evolução da doença hipertensiva parece haver dois tipos de complicações: as mecânicas ou hipertensivas, de que a hemorragia intracerebral é exemplo paradigmático, em que o factor etiopatogénico dominante é a pressão arterial elevada; e as complicações ateroscleróticas, como o enfarte do miocárdio ou o acidente vascular cerebral trombótico, eventos estreitamente ligadas à trombogénese, e que parecem evoluir paralelamente mas independentemente do controlo tensional.

Se na etiopatogenia da doença vascular hipertensiva aceitarmos como verdadeiros estes mecanismos, poderemos compreender o benefício parcial alcançado com a terapêutica anti-hipertensiva: a diminuição dos valores tensionais prevenirá as complicações mecânicas, isto é, aquelas mais directamente ligadas à pressão arterial elevada; mas não reduzirá do mesmo modo as complicações ateroscleróticas, dependentes de fenómenos trombóticos e, como tal, da activação plaquetária, da coagulação e disfunção do sistema fibrinolítico.

Importância da agregação plaquetária na patogenia da aterosclerose

A agregação plaquetária e a trombose têm uma importância capital na patogenia dos acidentes isquémicos agudos mas também no desenvolvimento e progressão da estenose arterial^{13,14}. Estudos necrópsicos, em doentes que faleceram depois de um episódio de angina instável, documentaram a existência de trombos estratificados em placas ateroscleróticas, mesmo nos indivíduos previamente assintomáticos. Estas observações sugerem que episódios de trombose mural recorrente, muitos dos quais sem tradução clínica, podem dar um contributo importante para a progressão silenciosa da doença aterosclerótica¹⁴.

Mas a intervenção das plaquetas no desenvolvimento da doença aterosclerótica não se limita à formação do trombo plaquetário: elas participam na exagerada reacção fibro-proliferativa endotelial e das células musculares lisas

da parede arterial em resposta a agressões vasculares diversas¹⁵.

As plaquetas segregam uma grande variedade de substâncias que interferem com a função das células endoteliais, musculares lisas e dos macrófagos, como o TGF b (Transforming Growth Factor b), o PDGF (Platelet-Derived Growth Factor), o IGF-1 (Insulin-Derived Growth Factor), e o PD-ECGF (Platelet-Derived Endothelial Cell Growth Factor), entre outros. O TGF b tem efeito quimiotáctico sobre os macrófagos e células musculares lisas, inibe a proliferação (regeneração) endotelial, estimula a proliferação das células musculares lisas da parede vascular, induz a expressão genética de factores reguladores do crescimento como o PDGF, e também a síntese e secreção endotelial da matriz do tecido conjuntivo. Este e os outros factores têm efeitos mitogénicos, induzindo a proliferação das células musculares lisas vasculares nas lesões ateroscleróticas. O PDGF, o TGF b e o IGF-1 são também responsáveis pela migração das células musculares lisas da túnica média da artéria para a íntima (proliferação mio-intimal)¹⁵.

Como explicar a associação da hipertensão aos acidentes trombóticos?

Há uma evidência crescente, clínica e experimental, de que as plaquetas participam não só no desenvolvimento da doença aterosclerótica de base¹³⁻¹⁵ como também na patogenia do acidente trombótico agudo em hipertensos^{13,16,17}. A demonstração da existência de hiperactividade plaquetária¹⁷⁻²⁶ e depressão da actividade fibrinolítica²⁴⁻²⁷ nos hipertensos, pode ser a chave da explicação da associação entre hipertensão arterial e risco aumentado de acidentes trombóticos.

Hiperactividade plaquetária e hipofibrinólise na hipertensão

As disfunções plaquetária e fibrinolítica parecem ser marcadores independentes da pressão arterial elevada, mas correlacionados com esta.

A normalização da pressão arterial em hipertensos, só por si, não se acompanha de modificação significativa dos índices de actividade plaquetária (níveis plasmáticos de beta-tromboglobulina, factor plaquetário 4 e tromboxano B₂, o metabolito estável do tromboxano A₂) ou da elevação do limiar de agregação das plaquetas em testes de provocação (agregação plaquetária induzida pela adrenalina, colagénio e ADP). Em estudos em hipertensos essenciais, a prazosina²⁸, o labetalol²⁹, ou o quinapril³⁰, um IECA sem grupo sulfidril, apesar de normalizarem a pressão arterial não diminuíram os níveis plasmáticos da beta-tromboglobulina ou a agregação plaquetária induzida pela adrenalina, colagénio e ADP²⁸. Estes resultados sugerem, aparentemente, ausência de causalidade entre a alteração

hemodinâmica *pressão arterial elevada* e a disfunção plaquetária. Todavia existe uma associação estreita entre uma e outra: quanto mais grave a doença hipertensiva mais elevados tendem a ser os níveis plasmáticos de beta-tromboglobulina e factor plaquetário 4, independentemente da idade dos doentes³¹.

Nos hipertensos, a presença de hipertrofia ventricular esquerda, que traduz uma forma mais grave de doença hipertensiva, está associada a um risco aumentado de acidentes cardiovasculares, nomeadamente coronários. Nestes doentes, quanto maior a massa ventricular esquerda maior a reactividade plaquetária³². Num grupo de hipertensos sem hipertrofia ventricular esquerda, a agregação plaquetária em resposta a concentrações de 0.5 microm de ADP não diferiu da observada numa população de normotensos de controlo³². Alguns trabalhos apontam para uma diminuição consistente do limiar de activação plaquetária em hipertensos cuja pressão arterial média é superior a 120 mm Hg¹⁷. Abaixo deste valor aparecem resultados contraditórios^{17,19}.

Parece indiscutível que a disfunção plaquetária aparece ligada à hipertensão arterial como um marcador independente e não como uma consequência desta. A correlação positiva entre a gravidade da hipertensão arterial e o grau de hiperactividade plaquetária por um lado, e a ausência de modificação da disfunção plaquetária com a normalização da pressão arterial, por outro, constituem-se como argumentos favoráveis a esta tese.

Nos hipertensos os níveis de fibrinogénio são supranormais²⁷ e, em paralelo com a hiperactividade plaquetária, existe diminuição da actividade fibrinolítica, documentada por uma baixa actividade do activador tecidual do plasminogénio (t-PA) — a enzima responsável pela conversão do plasminogénio em plasmina — e aumento do inibidor do activador do plasminogénio (PAI)^{24,33}.

À semelhança do que se verifica com a hipereactividade plaquetária, também a depressão da fibrinólise aparece como um marcador independente da pressão arterial elevada. A normalização da pressão arterial, só por si, não se acompanha de normalização da disfunção fibrinolítica²⁶.

Efeitos da terapêutica anti-hipertensiva

O tratamento em monoterápia com diuréticos, beta-bloqueadores, antagonistas do cálcio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e outros, em doses terapêuticas óptimas, produz uma redução semelhante da pressão arterial em hipertensos ligeiros a moderados³⁴, mas não afecta do mesmo modo as disfunções plaquetária e fibrinolítica: uns, como a metildopa, os diuréticos ou os beta-bloqueadores, podem ter um efeito neutro ou mesmo deletério; outros, como os antagonistas do cálcio, os bloqueadores alfa-1 adrenérgicos (daxozubina), os

inibidores da serotonina (ketanserina) e alguns inibidores da enzima de conversão da angiotensina, exercem um efeito positivo.^{18,19,25,26}

Estas modificações das actividades plaquetária e fibrinolítica aparecem como independentes do efeito hipotensor, e ligadas a efeitos directos e indirectos exercidos por estes fármacos sobre as plaquetas e actividade de factores determinantes da fibrinólise.

Conclusões

As alterações da actividade plaquetária e da fibrinólise, sistemas ligados à trombogénese, parecem ser, juntamente com a pressão arterial elevada, marcadores da doença hipertensiva. Assim sendo, poder-se-ia explicar, através destas disfunções, a associação da hipertensão arterial aos eventos trombóticos.

Nos grandes ensaios de intervenção terapêutica da hipertensão arterial utilizaram-se principalmente diuréticos e beta-bloqueadores, anti-hipertensores que, como vimos, não exercem uma influência benéfica sobre os outros

marcadores da doença hipertensiva. Deste modo, a modificação do marcador *pressão arterial elevada*, sem normalização dos outros, justificaria o benefício parcial alcançado com o tratamento, isto é, a diminuição observada das complicações hipertensivas e a ausência da redução esperada das complicações ateroscleróticas. O risco aumentado de complicações tromboembólicas estaria, assim, ligado a marcadores trombogénicos — hiperactividade plaquetária e hipofibrinólise — aparentemente não neutralizados directamente apenas pela diminuição da pressão arterial elevada.

A ausência de estudos em larga escala com as novas classes de anti-hipertensores com efeitos normalizadores da actividade plaquetária e disfunção fibrinolítica, como os antagonistas do cálcio, alguns IECA, os bloqueadores dos receptores S2 da serotonina e a daxozubina, não nos permite dispor de dados sobre o impacto destas novas terapêuticas na mortalidade e morbidade cardiovasculares, tornando difícil credibilizar as hipóteses atrás avançadas.

Bibliografia

- Kaplan. Clinical Hypertension 1986; 4th Edition: 136.
- Collins R. Peto R Macmahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-838.
- Russel RW. How does blood pressure causes stroke? Lancet 1975; 2:1283-1285.
- Dustan HP. Atherosclerosis complicating chronic hypertension. Circulation 1984; 50: 871-879
- Franco AS, Ferro J, Monteiro J, Paiva MF, Mota E, Nogueira da Costa J. Acidente vascular cerebral e hipertensão: aspectos cardiológicos e neurológicos. Rev Port Cardiol 1989; 8(5):377-83.
- Franco AS, Freitas A, Monteiro J, Ferreira D, Machado AP, Nogueira JB, Mota E, Nogueira da Costa J. Acidente vascular cerebral como manifestação de enfermidade sistémica. Valoración de la cardiopatía subyacente. Rev Lat Cardiol 1987; 8(5):325-334.
- Santos RM, Gonçalves F, Nóbrega J, Nascimento L, Ravara L. Insuficiência cardíaca num serviço de Medicina Interna: Estudo retrospectivo. Acta Med Port 1991; II série, vol 4, nº 1: 43-49.
- Saavedra JA. Porque é que o tratamento da hipertensão não evita a doença coronária? *in*: Isquémia. Abordagem multidisciplinar da fisiopatologia à clínica. Editores: Carlos Ribeiro, Luís Silva Carvalho, J Braz Nogueira. Neo Farmacêutica, Lisboa, 1992.
- Zanchetti A. Has antihypertensive treatment prevented vascular disease or vascular events. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 19 (suppl 3): 1-5.
- Cole FM, Yates PO. Comparative incidence of cerebrovascular lesions in normotensive and hypertensive patients. Neurology 1968; 18: 255-259.
- Fisher CM. Cerebral miliary aneurysms in hypertension. Am J Pathol 1972; 66: 313-24.
- Johanssen BB. Vascular mechanisms in hypertensive cerebrovascular disease. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 19(suppl3): 11-15.
- Falk E. Unstable angina with fatal outcome: Dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with periferal embolization culminating in total vascular occlusion. Circulation 1985; 71: 699-708.
- Bini A, Fenoglio JJ, Mesa-Tejada R, Kudryk B, Kaplan KL. Identification and distribution of fibrinogen, fibrin and fibrin(ogen) degradation products in atherosclerosis 1989; 9: 109-121.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993; 362: 801-809.
- Harker LA, Ritchie JL. The role of platelets in acute vascular events. Circulation 1980; 62:(suppl V): V13-V18.
- Nyrop M, Zweifler AJ. Editorial review: Platelet aggregation in hypertension and the effects of antihypertensive therapy. J Hypertens 1988; 6(4): 263-269.
- Islim IF, Beevers DG, Bareford D. The effect of antihypertensive drugs on in vivo platelet activity in essential hypertension. J Hypertens 1992; 10: 379- 383.
- Zannad F, Bray-Desboscs L, Ghawi R, Donner M, Thibout E, Stoltz JF. Effects of lisinopril and hydrochlorothiazide on platelet function and blood rheology in essential hypertension: A randomly allocated double-blind study. J Hypertens 1993; 11: 559-564.
- Uehara S, Handa H, Hirayama A. Effects of the calcium antagonist nifedipine on thromboxane B2 level and platelet aggregation in hypertensive patients. Drug Res 1986; 36(II). Nr 11: 1687-1689.
- Osmialowska Z, Nartowicz-Stoniewzka M, Stominski JM, Krupa - Wojciechowska B. Effect of nifedipine monotherapy on platelet aggregation in patients with untreated essential hypertension. Eur J Clin Pharmacol 1990; 39: 403-404.

22. Willerson JT. Serotonin and thrombotic complications. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(suppl. 5): S13-S20.
23. Buhler FR, Amstein R, Fetkowska N. Serotonin and preactivated platelets in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10(suppl. 3): S32-S34.
24. Gleeerup G, Winther K. Decreased fibrinolytic activity and increased platelet function in hypertension: possible influence of calcium antagonists. *Am J Hypertens* 1991 ;4: 168-171.
25. Winther K, Gleeerup G, Hedner T. Enhanced risk of thromboembolic disease in hypertension from platelet hyperfunction and decreased fibrinolytic activity: as antihypertensive therapy any influence? *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 (suppl. 3): S21-S24.
26. Winther K, Gleeerup G, Hedner T. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertension: Differential effects of calcium antagonists and b-adrenergic receptor blockers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18(suppl. 9): S41-S44.
27. Landin K, Tengborn L, Smith U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *J Intern Med* 1990; 227: 273-278.
28. Okrucka A, Pechan J, Mikulecky M. The effect of prazosin therapy on platelet activation in essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1990; 17(12): 813-819.
29. Lin MS, Huang CS. Lack of effect of labetalol on platelet aggregation in hypertensive patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991; 29(10): 391-393.
30. Gupta RK, Kjeldsen SE, Motley E, Weder AB, Zweifler AJ, Julius S. Platelet function during antihypertensive treatment with quinapril, a novel angiotensin converting enzyme inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(1): 13-19.
31. Yamanishi J, Sano H, Saito K, Furuta Y, Fukuzaki H. Plasma concentrations of platelet-specific proteins in different stages of essential hypertension: interaction between platelets, blood lipids and age. *Thromb Haemost* 1985; 54(2): 539-543.
32. Baliakina EV, Atakhanov SHE, Gabbasov ZA, Popov EG. ADP-induced thrombocyte aggregation in hypertensive patients with different degrees of left ventricular hypertrophy. *Ter Arkh* 1991; 63(12): 30-3. (Abstract).
33. van Wersch JW, Rempelberg-Lahaye J, Lustermsens FA. Plasma concentration of coagulation and fibrinolysis factors and platelet function in hypertension. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991; 29(6): 375-379.
34. Brunner HR, Ménard J, Waeber B. Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, sequential monotherapy and drug combinations. *J Hypertens* 1990; 8: 3-11.