

TRATAMENTO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Dennis V. Cokkinos MD, FESC, FACC, FAHA

Professor Emeritus, University of Athens

Chief 1st Cardiology Department, Onassis Cardiac Surgery Center

356, Sygrou Avenue, 17674 Kallithea-Athens, Greece

Tel: +30 210 9493341, Fax: +30 210 9493336

e-mail: cokkino1@otenet.gr

Abstract

O tratamento atual da doença arterial coronariana(DAC)engloba tanto tratamentos invasivos como não invasivos. Os últimos incluem tanto medidas farmacológicas como exercício e reabilitação. Na terapia farmacológica beta-bloqueadores, estatinas, antiplaquetários e provavelmente inibidores da ECA são considerados essenciais para prolongamento da vida. Doses noturnas oferecem alívio de sintomas. O mesmo pode ser dito sobre os bloqueadores de canais de cálcio. Algumas drogas novas como ivabradina que reduz seletivamente a FC(frequência cardíaca) e drogas que afetam o metabolismo a favor da oxidação de glicose como a trimetazidina e a ranolazina. Reabilitação/exercício feito regularmente tanto dinâmico quanto de resistência diminuem a frequência de eventos anginosos ao menos os dinâmicos podem aumentar a sobrevivência após IAM. Tratamento invasivo pode ser dividido por sua vez em duas partes: As que não revascularizam o paciente, a contrapulsção externa e a Estimulação medular, que não foram incorporadas aos tratamentos atuais. Revascularização miocárdica por laser está praticamente extinta. Uma avaliação pragmática para escolher tratamento clínico ou invasivo pode ser: Revascularização pode ser protelada na ausência de lesão de tronco de coronária esquerda, doença multivascular com lesão crítica proximal de artéria descendente anterior(DA), isquemia documentada durante esforço ou angina intratável. Não devemos esquecer que tanto a estratégia invasiva como a clínica oferecem grande possibilidade de alívio de sintomas e em muitos casos melhoram prognóstico. O conhecimento e o uso adequado de ambas as modalidades é essencial.

O tratamento clínico d doença arterial coronariana(DAC) é composta de dois aspectos:

1. Tratamento farmacológico
2. Outros, dentre os quais os mais importantes são o exercício/reabilitação e a adoção de estilo de vida saudável

Tratamento clínico ganhou espaço importante à medida que vários estudos bem elaborados mostraram que houve benefício semelhante ao do tratamento invasivo.

O objetivo de qualquer das modalidades terapêuticas deveria ser:

- Melhora do prognóstico, p.ex. evitar morte
- Melhora da qualidade de vida e prevenção de morbidade e limitação

Nesta revisão tentarei lidar com estes aspectos. Junto a isso, algumas modalidades de tratamento invasivo que não envolvem revascularização serão discutidas.

I Terapia farmacológica(TF)

TF foi iniciada com o uso de:

1. Nitratos, introduzidos na prática clínica em 1987

Em referencia a sua importância histórica eles serão descritos primeiro. Sua principal ação se faz por potente vasodilatação, principalmente do sistema venoso e pouco menos no sistema arterial pela produção local de óxido nítrico pelo endotélio(NO).

Reduzindo o retorno venoso eles reduzem tanto a pressão arterial e o volume de enchimento ventricular. Assim, eles reduzem o produto FC x pressão e através da Lei de Laplace, o consumo de oxigênio e subseqüente aumentam o limiar de angina(1).

A dilatação arterial também deve ser de importância, pois eles reduzem a estenose no local da placa, assim aumentando o fluxo sanguíneo para a região isquêmica. Na verdade nós provamos que mesmo quando eles reduzem a pressão arterial eles não afetam a reserva de fluxo coronariano(2).

Outro aspecto importante é o da redução do espasmo coronariano.

Também têm efeito potencial no pré condicionamento isquêmico, como Leeser ET AL demonstraram(3).

Qualquer seja seu mecanismo de ação, nitratos de curta duração oferecem alívio rápido e intenso da angina pectoris. Uma preocupação no uso por longo período de nitratos é o desenvolvimento de tolerância. Grande número de substâncias foi sugerida para contrabalancear esse efeito. Ainda hoje a prática mais utilizada é a de doses intermitentes, com intervalos adequados sem a droga, ainda que essa técnica incorra no risco do retorno dos sintomas(4).

Nitratos não melhoraram prognóstico nem reduziram mortalidade(5,6). Ainda assim o seu uso cauteloso pode melhorar a qualidade de vida do paciente. Meu regime preferido é o uso de mononitrato pela manhã e patch de nitroglicerina à tarde, retirado à noite. Um tablete sublingual ou puff("bombinha")ao dormir para pacientes com angina de decúbito e pela manhã cedo quando o paciente desenvolve sintomas apenas ao iniciar as atividades.

O efeito colateral mais comum é hipotensão ortostática. Assim, eles devem ser iniciados com a menor dose possível, em especial nos pacientes idosos, e estes devem ser informados. Outro efeito colateral indesejado é a interação com drogas usadas para disfunção erétil(7). Praticamente nenhuma droga deste tipo deve ser usada junto com nitratos. Por esta razão nitratos de ação rápida devem ser preferidos.

2. Betabloqueadores

Estes agentes também são usados há muito tempo, e o protótipo original é o propranolol. A ação principal é reduzir o produto FC x PA. A contribuição para redução da contratilidade é difícil de avaliar. Outra ação importante é a ação anti-arrítmica, tanto contra arritmias ventriculares quanto supraventriculares. Mostraram redução de mortalidade de 23% nos trials de longo seguimento pós IAM(infarto agudo do miocárdio)(8). Sua excelente performance na redução de mortalidade a longo prazo em portadores de insuficiência cardíaca crônica também foi descrita ao longo dos últimos anos(9). Howard ET AL, por outro lado, afirma que não existe prova da redução de mortalidade no uso a longo prazo nos pacientes com angina(10). Sua ação na redução de mortalidade no IAM também está mal definida: as principais razões são que eles podem reduzir a PA e FC se administrado indiscriminadamente de forma precoce após IAM.

Nos pacientes com taquicardia e hipertensão(HAS),porém, eles são muito eficazes.

O principal efeito colateral dos betabloqueadores são bradicardia e hipotensão, conforme mostrado na tabela 1. Nesta tabela apenas as drogas ainda utilizadas na prática clínica são mostrados. Alguns betabloqueadores são menos bradicardizantes que outros, em especial se eles têm atividade simpaticomimética intrínseca(ISA). Meu agente predileto é o celiprolol, enquanto pindolol eu utilizo com menor frequência. Broncoespasmo é outro efeito colateral eventualmente causador de suspensão do uso. Geralmente, em casos mais graves, isto pode

ser corrigido com o uso de betabloqueadores cardioseletivos, como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, ceiprolol, metoprolol. Provavelmente o mais cardioseletivo é o nebivolol, que precisa de cuidado especial na titulação da dose pelo potente efeito bradicardizante. Os seus efeitos no endotélio o tornam atraente para pacientes hipertensos.

Bradicardia é particularmente importante em pacientes com fibrilação atrial, onde atenolol, metoprolol e nebivolol são meus preferidos, ao passo que carvedilol se mostrou difícil de titular na minha experiência. Ele é a primeira opção no caso de insuficiência cardíaca crônica coexistente obviamente.

O efeito rebote de aumento da FC e PA devem ser observados em especial naqueles com meia vida curta. Com uso adequado dos betabloqueadores o alívio da angina pode ser obtido em 75% dos pacientes. Nos restante podemos acrescentar nitratos ou dos seguintes:

3. Bloqueadores dos canais de cálcio(BCC)(11)

O efeito dessas drogas varia de forma importante entre si no tocante a ação na FC e PA. As mais bradicardizantes são o verapamil e em especial o diltiazem(não diidropiridínicos), enquanto os diidropiridínicos tem maior efeito vasodilatador, tendo como exemplos a anlodipina e o protótipo, a nifedipina. Outras drogas usadas em angina são a nisoldipina, enquanto a maioria dos outros antagonistas são usados em tratamento de HAS(ver tabela 2).

A ação antianginosa destas drogas pode ser creditada a seu efeito bradicardizante e/ou hipotensor, bem como efeito na contratilidade miocárdica, mais evidente nas substâncias com menos efeito vasodilatador, o que indiretamente aumenta a contratilidade por ativação simpática.

Eles também têm efeito importante no relaxamento nas artérias coronárias(12). São excelentes no tratamento da angina vasoespástica.

Quando o BCC deve ser preferido em relação ao Beta bloqueador?

A principal indicação é broncoespasmo mesmo quando em uso de beta-bloqueadores cardioseletivos. Os principais agentes indicados são o diltiazem e o verapamil. Na verdade, o estudo APSIS(13) mostrou que metoprolol e verapamil são igualmente eficazes na prevenção de endpoints cardiovasculares fatais e não fatais. Diltiazem se mostrou seguro após trombólise no estudo INTERCEPT em pacientes sem ICC(nos quais aquele deveria ser evitado)(14).

Quando alguém usaria um BCC em paciente já usando um beta-bloqueador? Muito estudos já esquecidos condenavam a associação de verapamil e beta-bloqueadores. A margem de segurança é tão baixa que não vale a ansiedade do médico assistente. Apenas 300 mg de diltiazem já seriam capazes de provocar bradicardia. Eu nunca associaria nenhum dos dois agentes com amiodarona. Cedo ou tarde apareceria bradicardia.

A principal indicação é o alívio incompleto da angina, onde a vasodilatação importante poderia ajudar.

No estudo ACTION(15) nifedipina de liberação controlada se mostrou segura. Eu também uso nisoldipina com este propósito em pacientes com angina persistente a despeito do tratamento com dose máxima de betabloqueador.

Os principais efeitos colaterais dos BCC são constipação e edema de membros inferiores. O último é mais comum com agentes como anlodipina, mas é freqüente em todos. Outro problema comum aos diidropiridínicos é o "flushing".

Alguns dados sugerem que BCC podem ter ação aterosclerótica, em especial quando adicionados a estatinas(16), mas a real implicação disto ainda precisa ser avaliada.

Duas outras drogas devem ser mencionadas aqui, que dividem características com as drogas supra mencionadas:

Ivabradina: Esta droga tem ação específica bradicardizante, através do bloqueio da corrente I(f)de marcapasso do nó sinoatrial. Esta droga mostrou excelente resultado em estudo duplo cego randomizado em 360 pacientes com angina crônica estável por 3 meses observado-se desenvolvimento de isquemia e tolerância ao exercício(17). A influencia a longo prazo desta

droga em mortalidade e morbidade não foi estudada, porém existem estudos que correlacionaram a redução de mortalidade com o uso de betabloqueadores com a redução da mortalidade(18,19).

Eu uso ivabradina em certos casos onde o betabloqueador ou BCC não pode ser usado devido aos efeitos colaterais, principalmente broncoespasmo e hipotensão. O perfil é atraente. Mais dados são necessários para correta avaliação do seu valor na ICC.

Nicorandil. Esta droga tem duas ações. Ele abre canais de potássio(Katp)e também tem efeito semelhante ao nitrato. Ambas as qualidades fazem dele um vasodilatador coronariano(20). Além disso ele tem efeito cardioprotetor similar ao de condicionamento isquêmico(21). Com estas características é surpreendente que esta droga não seja tão utilizada. O estudo IONA usou nicorandil e 5126 pacientes já com tratamento antianginoso máximo com angina estável crônica, com seguimento de 1,6 anos. A administração da droga foi associada a redução de 17% de morte coronariana, IAM não fatal, ou hospitalização pós angina pectoris(22). A droga também foi utilizada durante ATC primária em IAM.

4. Inibidores da ECA

Estas drogas são utilizadas principalmente para o tratamento da HAS e ICC, onde são consideradas tratamento de primeira linha. Eles vasodilatadores potentes, e também tem efeitos cardioprotetores: valsartan, um bloqueador de receptores de angiotensina(BRA) demonstrou efeito benéfico no condicionamento em ICC(23).

Os efeitos anti-isquêmicos não são ainda bem estabelecidos(24,25). Sua eficácia no tratamento da cardiopatia isquêmica foi avaliada em 3 estudos.

No estudo HOPE ramipril foi associado à redução de 22% nos eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco(DM, HAS, doença vascular periférica)(26). Este tria foi seguido pelo EUROPA, onde perindopril foi dado para pacientes com angina crônica estável que estavam em tratamento otimizado. Esta droga, comparado ao placebo, reduziu em 20% IAM, morte súbita ou morte cardíaca(27).

Estes dados favoráveis não foram confirmados pelo estudo PEAC(28), onde trandolapril não mostrou benefício. Existem muitas considerações sobre estas discrepâncias entre os estudos, que fogem ao objetivo desta revisão.

Não devemos esquecer que após evento agudo estas drogas são consideradas essenciais para a melhora do prognóstico(29). Seu papel pode ser considerado essencial em pacientes com angina pectoris associada a disfunção ventricular ou HAS.

Os resultados do CAMELOT devem ser mencionados(30), onde foi comparado enalapril com anlodipina em pacientes normotensos com DAC e houve redução de eventos com ambos os agentes.

Os BRA são análogos aos IECA em HAS e ICC, porém, seu papel na angina pectoris não foi adequadamente avaliado.

5. Hipolipemiantes

Estas drogas, em especial as estatinas são muito importantes. Em muitos estudos elas reduziram mortalidade e a ocorrência de IAM em 25-30%; uma redução similar na necessidade de revascularização também foi relatada(31-35). Um relato recente(36) sugere que quanto menor o LDL-c alcançado maior a redução de eventos. Assim, em pacientes com angina estável crônica manter LDL-c menor que 70mg é recomendado(11).

A discussão de alguns trials recentes é necessária:

O estudo ALLIANCE englobou 2442 pacientes com DAC estável randomizados para uso de 80 mg de atorvastatina ou tratamento padrão. Após 4 anos houve redução de risco relativo(RR) de 14% em IAM não fatal(37).

No estudo TNT(38) 10001(!) pacientes foram randomizados para 10 ou 0 mg de atorvastatina. Após 5 anos foi atingida redução de 22% de risco relativo nos endpoints primários. Porém no estudo IDEAL(39), onde foi comparado 80 mg de atorvastatina com 20 mg de sinvastatina os resultados foram menos conclusivos, ainda que tenham sido adicionados mais endpoints e benefício estatístico na direção do TNT tenha sido observado. Hauslay et al sugerem que com a redução agressiva do LDL o efeito alcançado será de redução de IAM não fatal(40).

Está comprovado que redução de colesterol é muito eficaz após SCA, como mostrado no MIRACL(41) e PROVE-IT(42).

Inicialmente alguns estudos tentaram mostrar redução da estenose coronariana. No estudo FATS(43), houve regressão discreta, porém com significativa não progressão. Nos trials mais recentes REVERSAL(44) e ASTEROID(45) a não progressão bem como a redução/regressão da estenose foi proporcional à redução do LDL-c, que hoje é muito mais rigorosa em comparação com estudos mais antigos através do uso de estatinas mais potentes e associação de ezetimibe. O último estudo também mostra a relevância do aumento do HDL-c. Ainda hoje o principal efeito das estatinas parece ser a estabilização da placa aterosclerótica, já que lesões instáveis são responsáveis por proporção significativa dos eventos coronarianos(40).

Importante consideração a ser feita é se estatinas têm efeito pleotrópico distinto de seu efeito hipolipemiante(46). Isto é amplamente considerado um benefício adicional, ainda que certos contestem este fato, sugerindo que a redução do LDL-c por si só exerce os efeitos anti-inflamatórios(47).

6. Antitrombóticos

Foram a pedra angular da terapia anti isquêmica por muitos anos.

a. Aspirina é a droga mais antiga deste grupo e a mais amplamente utilizada. Por reduzir em 33% os eventos vasculares em metaanálise do estudo SAPAT(49), onde pacientes com angina instável tiveram benefício maior(43%) que com angina estável(34%). A dose varia de 75 a 325mg dia, com doses maiores relacionadas a maiores efeitos colaterais, em especial hemorragia, sem benefício adicional(49). Resistência a aspirina é um problema observado recentemente, e postula-se que ocorra em até 25% dos pacientes(50). nestes pacientes uma alternativa plausível é o clopidogrel. Este é um tienopiridínico que bloqueia a ativação plaquetária ADP induzida. Praticamente substituiu a ticlopidina, que apresentava mais frequentemente leucopenia e trombocitopenia. O último efeito foi relatado muito raramente com clopidogrel(C). Não está claro se C somado a aspirina tem efeito adicional em DAC. No estudo CAPRIE não teve(50). Resultados do estudo CHARISMA sugerem benefício: taxa menor de eventos vasculares com o uso dos dois antiagregantes combinados em pacientes já com manifestações de DAC, IAM prévio, AVC isquêmico ou doença arterial periférica sintomática(52). Mais trials e avaliação de novos agentes como prasugrel são esperados O uso de agentes orais e IV em SCA está fora da abrangência deste artigo.

7. Outros agentes

Inibidores da oxidação de ácidos graxos

O coração geralmente utiliza ácidos graxos em detrimento da glicose. A oxidação de ácidos graxos, porém, é menos eficiente e pode ser tóxica. Drogas que modificam o substrato preferencial do miocárdio de ácidos graxos para glicose são usadas como antianginosas.

Trimetazidina. Esta droga foi estudada exaustivamente. Um estudo antigo- TEMS - mostrou que esta droga é tão efetiva quanto propranolol em angina pectoris, no tocante a efeitos clínicos, episódios isquêmicos no holter de 24h e isquemia no teste ergométrico(53). Em um Trial recente, TRIMPOL II em 426 pacientes com angina estável trimetazidina junto a metoprolol teve melhores resultados que placebo segundo critérios semelhantes aos do estudo anterior(54).

Análise da Cochrane(23 estudos, 137 pacientes) também indica efeitos favoráveis usando os mesmos parâmetros(55). Mostramos que trimetazidina administrado para o coração de ratos isolado antes da isquemia/reperfusão diminuem a disfunção pós isquêmica e necrose,

enquanto ele só afeta o atordoamento miocárdico(stunning) se administrado durante a reperfusão(56).

A droga também reduziu disfunção cardíaca na cardiomiopatia isquêmica crônica em alguns estudos pequenos, mas bem desenhados(57).

Ranolazine. Esta droga tem as mesmas propriedades da trimetazidina, também foi testada em alguns estudos prospectivos, mostrando alívio sintomático significativo em pacientes com angina crônica quando comparado com placebo, tanto em pacientes diabéticos quanto não diabéticos(58-60). Deve ser ressaltado, no entanto, que ranolazine prolonga o intervalo QT, ainda que não tenha sido descrito efeito pró-arritmico(61). Estas duas drogas podem ser utilizadas em pacientes com angina estável crônica quando já em uso de betabloqueadores ou BCC, ou na vigência de contraindicações, como bradicardia e hipotensão.

Perhexiline. É uma droga muito antiga, usada há cerca de 20 anos atrás. Foi descontinuada por hepatotoxicidade e neuropatia periférica. Doses menores foram novamente autorizadas e ela ressurge com novas aplicações principalmente na Austrália(62,63).

Concluindo, meu programa de tratamento em paciente com angina estável não candidato a revascularização cirúrgica é:

Iniciar o tratamento com beta-bloqueadores, tentando alcançar FC em torno de 60 bpm. Se os beta-bloqueadores não puderem ser utilizados por broncoespasmo, eu usaria diltiazem para atingir a mesma FC. Se hipotensão for um problema, ivabradina pode ser considerada.

Eu consideraria adicionar nitratos ou BCC vasodilatadores na angina resistente ao tratamento com beta-bloqueadores. O uso consciente de nitratos é parte da arte da medicina. O uso sublingual ou do patch de nitrato nos momentos adequados pode melhorar muito os sintomas dos pacientes. Trimetazidina ou ranolazine podem ser adicionados.

Obviamente aspirina ou se houverem contraindicações ou resistência, clopidogrel são essenciais.

Tratamento com estatinas para atingir LDL-c <70mg com ezetimibe se necessário deve ser dado a todos os pacientes.

Se a despeito das terapias em dose máxima o paciente continuar sintomático as seguintes modalidades terapêuticas não invasivas podem ser consideradas:

Reabilitação

Esta modalidade tem dois aspectos:

Após IAM. A mais conhecida revisão mostra que reabilitação sistemática neste grupo de pacientes reduziu mortalidade(64,65). Exercício exerce muitos efeitos benéficos em especial na melhora da função endotelial e perfusão coronariana(66-68). Um aspecto significativo é que ele pode reverter o risco elevado de IAM após realização de exercício súbito não planejado(69,70).

Além destes aspectos Hambrecht te AL mostrou que exercícios regulares aliviam sintomas de angina em grau semelhante às técnicas invasivas convencionais(71).

Infelizmente exercício regular não é empregado regularmente no tratamento de angina estável, conforme o euroHeart survey II, onde apenas 43% dos eram orientados a iniciar reabilitação após evento isquêmico(na Europa)(72). Outro benefício de exercício regular é que isto pode induzir pré-condicionamento isquêmico(IP). Na verdade, estudo recente de Haunsenloy et AL mostrou que pré condicionamento remoto(induzido por 3 insuflações de 5 minutos no braço) diminuiu necrose Peri-operatória após cirurgia de revascularização do miocárdio(73).

A maioria dos programas de reabilitação envolvem treinamento de endurance, ainda que recentemente tem recebido mais atenção exercícios contra resistência.

Dúvidas prévias sobre a segurança disto foram sanadas. Exercício isométrico geralmente não produziu manifestações isquêmicas ou arritmicas(74). Nos grupos com DM ambos os tipos de exercício produziram melhora do controle glicêmico(75).

Segundo a atualização do American College of Sports Medicine/ American Heart Association(76) exercícios devem ser de moderada intensidade, aeróbicos por pelo menos 30 minutos, 5 dias por semana ou atividade intensa por pelo menos 20 minutos 3 dias por semana.

Cessação de tabagismo

A maioria dos dados   proveniente de estudos pós IAM e estes mostraram redu o significativa do risco(77). Não há d vida porém que a cessat o de tabagismo deve ser encorajada bem como implementada por todos os meios possíveis(78). Consumo moderado de álcool não só   agradável, como diminui mortalidade(79). A dose correta deve ser de 2 taças ao dia(80).

Se despeito de todas as medidas supramencionadas os sintomas persistirem, as seguintes medidas "invasivas" mas não revascularizadoras tem sido tentadas:

Estimula o medular nos níveis de T1 a T3. Isso reduz a atividade cardíaca simpática(81). Mostrou redu o de sintomas(82) e no estudo ESBY(83) controlou a angina igualmente   cirurgia de revasculariza o do miocárdio. Esta última foi associada a melhor redu o dos marcadores de isquemia, mas maior mortalidade em 6 meses nos pacientes com alto risco cirúrgico.

Contrapulsat o externa com balão.

Um estudo e dois registros multic tricos mostraram redu o de 72% dos sintomas e cessat o de uso de nitroglicerina em 52%(84-86). Ainda assim, o uso da técnica não foi muito popularizada.

Revasculariza o transmioc rdica por laser.

Esta técnica foi praticamente abandonada(87).

Antes de continuarmos esta revisão, devemos ser práticos:Em quem deveríamos optar por métodos que não abordam revasculariza o?

O paciente sem lesões alvo Este paciente   muito raro. Eu estimo que no *Onassis Cardiac Surgery Center*, onde são realizadas aproximadamente 1800 cirurgias de revasculariza o e 1200 ICP ao ano, menos de 6 pacientes a cada ano são considerados inoperáveis.

O paciente que não precisa de revasculariza o. Os benefícios de tratamento invasivo são amplamente discutidos em outros locais. Ainda assim, tentarei resumir meu ponto de vista:

Tratamento clínico deveria ser direcionado para os pacientes:

- 1.Sem estenoses críticas em vasos maiores(tronco de coronária esquerda ou descendente anterior)
- 2.Sem disfun o
3. Sem isquemia extensa aos moderados esforços por qualquer técnica de estresse.
4. Que são adequadamente tratados por meios não invasivos.

Durante tratamento não invasivo sintomas devem ser avaliados freqüente e cuidadosamente. Fun o ventricular e aparecimento de isquemia devem ser documentados anualmente. Se em qualquer momento a condi o clínica do paciente mudar, a anatomia coronariana e possibilidade de revasculariza o devem ser novamente discutidas. Obviamente mudanças no tratamento clínico devem ser sempre consideradas. Aumento de beta-bloqueadores, uso cuidadoso de nitratos ou a adi o de um BCC vasodilatador ou modulador metabólico podem oferecer melhora sintomática significativa.

Não devemos esquecer o excelente prognóstico dos pacientes com angina estável no estudo COURAGE tanto no braço invasivo como no clínico(88), com mortalidade em torno de 6% em

4,5 anos. Mais que isso, Daly ET AL mostraram(89) que a melhor aderência ao que preconizam as diretrizes pode reduzir a taxa de infarto e morte em 32% em um ano.

Esta revisão discute principalmente angina estável. A mesma serviria também ao paciente pós SCA. Após um IAM Q com disfunção ventricular esquerda, todavia, seria plausível a discussão da indicação sobre o implante de cardioversor-desfibrilador(90) e resincronizador(91). Skinner e Minhas(92) produziram excelente discussão sobre as últimas diretrizes do NICE sobre prevenção secundária após IAM.

DUVIDAS

1. Em quais grupos de pacientes beta bloqueadores aumentou a sobrevida?
2. Favor delinear diferentes ações em diferentes famílias de bloqueadores de canais de cálcio
3. Qual o mecanismo principal no alívio da angina feito pelos nitratos?
4. Quais são os principais antiplaquetários usados hoje?
5. Qual é o nível de DL proposto hoje pelos principais autores na angina estável? Qual o embasamento para isto?

REFERENCES

1. Parker JD, Parker JO, Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998; 38: 520-531.
2. Voudris V, Avramides D, Gatzov P, et al. The effect of rapid decreases of blood pressure by different mechanisms on coronary flow and flow reserve in normal coronary arteries. *Am J Hypertens* 2003; 16: 1000-5.
3. Leesar MA, Stoddard MF, Dawn B, et al. Delayed preconditioning – mimetic action of nitroglycerin in patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2001; 103: 2876-8.
4. Parker JO. Nitrate tolerance. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38 (suppl. 1): S21-S25.
5. Thadani U. Oral nitrates: more than symptomatic therapy in coronary artery disease? *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11:213-218.
6. Kenamasa K, Hayashi T, Takenaka T, et al. Continuous long – term dosing with oral slow release isosorbide dinitrate does not reduce incidence of cardiac events in patients with healed myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2001; 24: 608-614.
7. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practical guidelines (committee in the management of patients with chronic stable angina). *Circulation* 2003; 107: 149-80.
8. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. β Blockade after myocardial infarction: systematic review of meta regression analysis, *Br Med J* 1999; 318: 1730-1737.
9. Califf RM, O'Connor CM. β -Blockers therapy for heart failure. The evidence is in; now the work begins. *JAMA* 2000; 283: 1335-7.
10. Fox K, Purcell H, Pepper J, Wijns W. Management of angina pectoris. In the European Society of Cardiology Textbook of Cardiovascular Medicine. Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW. Eds. Blackwell Publishes, Oxford 2006, pp 425-452.

Simpósio Virtual Internacional sobre Abordagens Atuais para Avaliação e Tratamento de Infarto do Miocárdio e Isquemia 2008

11. Shavelle DM. Long term medical treatment of stable coronary artery disease. *Heart* 2007; 93: 1473-77.
12. Purcell H, Waller DG, Fox K. Calcium antagonists in cardiovascular disease. *Br J Clin Pract* 1989; 43: 369-379.
13. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1996; 17: 76-81.
14. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 335: 1751-1756.
15. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan B-A et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial). *Lancet* 2004; 364: 849-857.
16. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503-1510.
17. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817-22.
18. Singh BN. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced heart rate. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6: 313-331.
19. Kjekshus J. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986; 57: 43F-49F.
20. Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators. *Am J Cardiol* 1989; 63: 18J-24J.
21. Iliodromitis EK, Cokkinos P, Zoga A, et al. Nicorandil recaptures the waned protection from preconditioning in vivo. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 1101-1106.
22. The IONA study group. 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.
23. Miki T, Miura T, Tsuchida A, et al. Cardioprotective mechanism of ischaemic preconditioning is impaired by postinfarct ventricular remodeling through angiotensin II type receptor activation. *Circulation* 2001; 102: 458-463.
24. Pepine CJ, Rouleau JL, Annis K, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on transient ischemia: the quinapril anti-ischemic and symptoms of angina reduction (QUASAR) trial. *J. Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2049-56.
25. van den Heuvel AF, Dunselman PH, Kingma T, et al. Reduction of exercise-reduced myocardial ischemia during add-on treatment with the angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril in patients with normal left ventricular function and optimal beta blockade. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 470-6.
26. Heart outcomes prevention evaluation study investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
27. European trial on reduction on cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.

Simpósio Virtual Internacional sobre Abordagens Atuais para Avaliação e Tratamento de Infarto do Miocárdio e Isquemia 2008

28. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin – converting – enzyme inhibition in stable coronary artery disease. The PEACE trial investigatios. N Engl J Med 2004; 351: 2058-2117.
29. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, et al. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2004; 109: 745-9.
30. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomised controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217-2225.
31. Scandinavian simvastatin survival study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin study (4S). Lancet 1994; 334: 1383-1389.
32. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on conorary events after myocardial infarction in patients with aveerge choleterol levels. N Engl J Med 1996; 335: 1001-1009.
33. The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and deaths with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339: 1349-1357.
34. Heart protection study collaborative group. MRC/BHF Heart Protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.
35. Gotto AM Jr. Review of primary and secondary prevention trials with lovastatin, pravastatin and simvastatin. Am J Cardiol 2005; 96: 34F-8F.
36. O'Keefe JH Jr. Coradain L, Harris WH, et al. Optimal low-density lipoprotein in 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. J Am Coll Cardiol 2004; 43:2142-6.
37. Koren MJ, Hunninghake BD. Clinical outcomes in managed – care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1772-9.
38. La Rosa JC, Grundy S, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Enlg J Med 2005; 352: 1425-35.
39. Pedersen TR, Faegeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatine for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study. JAMA 2005; 294: 2437-45.
40. Houslay Emma S, Sarma J, Uren NG. The effect of intensive lipid lowering on coronary atheroma and clinical outcome. Heart 2007; 93: 149-151.
41. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin an early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 1711-8.
42. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350:1495-504.
43. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with levels of apolipoprotein B. N Engl J Med 1990; 323: 1289-98.
44. Nissen SE, Tuzcu Em, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on peogrssive of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 191:1071-80.

45. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high – intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis (ASTEROID). *JAMA* 2005; 295: 1556-65.
46. Menger MD, Vollmar B. Pathomechanisms of ischemia – reperfusion injury as the basis for novel preventive strategies: is it time for the introduction of pleiotropic compounds? *Transplant Proc* 2007; 39: 485-8.
47. Tuzcu ME, Nicholls SJ. Statins targeting inflammation by lowering low – density lipoprotein? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2003-2009.
48. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71-86.
49. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz ZB, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421-1425.
50. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Eur Heart J* 2004; 25: 166-81.
51. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
52. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1982-8.
53. Detry JM, Selier P, Pennaforte S, et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. *Br. J Clin Pharmacol* 1994; 37:279-288.
54. Szweed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *Eur Heart J* 2001; 22: 2267.
55. Ciapponi A, Pizzaro R, Harrison J. Ciapponi A. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst RE* 2005;: CD003614.
56. Pantos C, Bescond-Jacket A, Tzeis S, et al. Trimetazidine protects isolated rat hearts against ischaemia-reperfusion injury in an experimental timing-dependent manner. *Basic Res Cardiol* 2004; 33: 1-7.
57. Cokkinos DV. Can metabolic manipulation reverse myocardial dysfunction? Editorial. *Eur Heart J* 2001; 22: 2138-39.
58. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:1375.
59. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 309.
60. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006; 27: 42.
61. Antzelevitch C, Belardinelli L, Wu L, et al. Electrophysiologic properties and antiarrhythmic actions of a novel antianginal agent. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004; 9suppl 1: S95.

62. White HD, Lowe JB. Antianginal efficacy of perhexiline maleate in patients refractory to beta-adrenoreceptor blockade. *Int J Cardiol* 1983; 3:145.
63. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J* 2004; 25:234.
64. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview on a randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 234-344.
65. Giannuzzi P, Saner H, Bjoenastad H, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation. Position paper on the Working group on Cardiac Rehabilitation and exercise physiology of the European Society of cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 1273-1278.
66. Kendziorra K, Walther C, Foerster M, et al. Changes in myocardial perfusion due to physical exercise in patients with stable coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 813-819.
67. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease, *N Engl J Med* 2000; 342: 454-460.
68. Redwood DR, Rosing DR, Epstein SE. Circulatory and symptomatic effects of physical training in patients with coronary – artery disease and angina pectoris. *N Engl J Med* 1972; 286: 959-965.
69. Willich SN, Lewis M, Lowel H, et al. Physical exertion as trigger of acute myocardial infarction. Trigger and mechanisms of myocardial infarction study group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1684-1690.
70. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, et al. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of myocardial infarction onset study investigators. *N Engl J Med* 1993; 329:1677-1683.
71. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004; 109: 1371-1378.
72. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-572.
73. Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V, et al. Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 575-79.
74. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 updates. *Circulation* 2007; 116:572-584.
75. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training or both on glycemic control in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2007; 147: 357-369.
76. ACSM/AHA update: Physical activity recommendations. *Circulation* 2007; published online ahead of print: August.
77. Manson J-AE, Tostenson H, Ridker PM, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 326: 1406-1416.

78. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicenter, randomised study. *Eur Heart J* 2003; 24: 946-955.
79. Ellison RC, Martinic M. The harms and benefits of moderate drinking: findings of an international symposium. *Annals of Epidemiology* 2007.
80. O'Keefe JH, Bybee KA, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: the razor-sharp double-edged sword. *JACC* 2007; 50: 1009-1014.
81. Murray S, Collins PD, James MA. Neurostimulation treatment for angina pectoris. *Heart* 2000; 83: 217-21.
82. TenVaawerk JA, Jessurun GA, DeJongste, MJ, et al. Clinical outcome of patients treated with spinal cord stimulation for therapeutically refractory angina pectoris. *Heart* 1999; 82: 82-88.
83. Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, et al. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation* 1998; 97: 1157-62.
84. Arora RR, Chou Tm, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST - EECF): effect of EECF on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1833.
85. Lawson WE, Hui JC, Lang G. Treatment benefit in the enhanced external counterpulsation consortium. *Cardiology* 2000; 94:31.
86. Soran O, Kennard ED, Kfoury AG, Kelsey SF. Two-Year Clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina pectoris and left ventricular dysfunction (Report from the International EECF patient registry). *Am J Cardiol* 2006; 97: 17-22.
87. Leon MB, Kornowski R, Downey WE, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of percutaneous laser myocardial revascularization to improve angina symptoms in patients with severe coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1812-19.
88. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
89. Daly C, Clemens F, Lopez-Sendon JL, et al. The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: findings from the Euro Heart Survey of stable angina. *Eur Heart J* 2006; 27: 1298-1304.
90. Cesario D, William G. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1507-17.
91. Leclercq C. New guidelines for cardiac resynchronization therapy: simplicity of complexity for the doctor? *Heart* 2007; 93:1017-1019.
92. Skinner JS, Minhas R. Commentary on NICE guidance for secondary prevention for patients following a myocardial infarction. *Heart* 2007; 93: 864-866.

Table 1. Characteristics of β -blockers

B-blockers	ISA	Cardioselectivity	Plasma half – life (h)	Dose range/day
Propranolol	-	-	3-5	40-320
Atenolol	-	+	6-9	25-200
Acebutolol	+	+	3-4	200-800
Betaxolol	-	+	14-22	10-40
Bisoprolol	-	+	13-14	2.5-20
Carvedilol	-	-(α , β 1, β 2, blocking action)	6-7	3.125-50
Metoprolol*	-	+	3-7*	50-300
Celiprolol	+	+	4-5	100-400
Nebivolol +	-	++	21	1.25-10
Pindolol	++	-	3,4	2.5-20

ISA : intrinsic sympathomimetic activity

* : sustained release preparations available

+ : endothelium dependent vasodilatation

*Tabela 1: características dos beta-bloqueadores. ISA: atividade simpaticomimética intrínseca. * preparações com liberação controlada disponíveis*

+ vasodilatação endotélio dependente

Table 2. Characteristics of calcium blockers

Class-agent Dihydropyridines	Action		Daily dose mg
	HR	BP	
Nifedipine	- \uparrow	\downarrow	20-180
Amlodipine	-	\downarrow	5-20
Nisoldipine	-	\downarrow	5-30
Felodipine	-	\downarrow	5-20
Non-dihydropyridines			
Verapamil	- \downarrow	\downarrow	80-320
Diltiazem	\downarrow	\downarrow	90-300

No half-life values are given, because most of these drugs are also given as slow-release preparations

Tabela 2: características dos bloqueadores de canais de cálcio

Não são fornecidas meias-vidas pois a maioria destas medicações também é disponível com liberação controlada