

A TERAPÊUTICA MÉDICA DA ANGINA DE PEITO

J. GORJÃO CLARA

Serviço de Medicina II. Hospital Pulido Valente. Lisboa

RESUMO

A terapêutica da crise aguda da angina de peito continua a dispor da nitroglicerina de administração sub-lingual como fármaco de eleição. A terapêutica inter-crisis, no sentido de tornar a dor anginosa menos frequente e desencadeada por estímulos cada vez mais intensos, usa de medidas gerais já aconselhadas pelo menos desde o início do séc. XIX. Reduzir o *stress* físico e mental, perder peso, fazer exercício, não fumar, tomar refeições ligeiras e frequentes. Controlar os outros factores de risco de doença coronária (hipertensão, diabetes, dislipidémia). Na terapêutica farmacológica aconselham-se os bloqueadores beta como fármacos de primeira linha, seguidos dos antagonistas dos canais de cálcio de acção não curta e os nitratos, administrados por via oral ou transdérmica, poupando o período nocturno para prevenir a tolerância da sua acção anti-anginosa. Os anti-agregantes plaquetares (aspirina ou triclopídina) não devem ser esquecidos como terapêutica de prevenção secundária de doença coronária. Aos doentes com angina refractária será aconselhada a coronariografia para eventual recurso à revascularização.

SUMMARY

The Management of Stable *Angina Pectoris*

The *angina pectoris* crisis should be treated with nitroglycerine S.L.. In our days as in the 19th century, the non pharmacological therapeutic approach for *angina pectoris* (per se and to improve the free interval between crises) is still the same. This consists of the reduction of mental and physical stress, to stop smoking, improve light exercise, reduce obesity, and control other risk factors for coronary disease. Beta blockers are the choice drugs followed by calcium antagonists and nitrates. It is recommended that no short action calcium antagonists be used. Nitrates must be given with free intervals of action to avoid tachyphylaxis. The anti-platelet therapy can not be forgotten with aspirin or ticlopidine. Patients with refractory *angina pectoris* should have coronariography for performed eventual revascularization process.

No mês de Abril de 1806, o Reverendo James Neal, um clérigo de Greenland, nos arredores de Portsmouth, New Hampshire, consultou-me devido a dor ligeira no peito, com dificuldade em respirar, desencadeada, como ele dizia, pela marcha acelerada na rua, estando aparentemente bem. O pulso tornava-se pouco amplo rápido e empalidecia. Depois de alguns minutos de repouso recuperava e prosseguia o seu caminho.

Foi aconselhado, em primeiro lugar, a deixar de fazer sermões e outras actividades causa de emoção mental e de evitar uma dedicação excessiva aos seus estudos. Foi-lhe recomendado exercctcio moderado e passeios a cavalo com bom tempo, e proibido qualquer esforço físico súbito e, ou violento. Foi-lhe receitada dieta ligeira e laxativa, sem excesso de carne ou de peixe, nem

bebidas espirituosas, com a informação de que as refeições deveriam ser ligeiras.

Nos paroxismos foi-lhe aconselhado que tomasse ópio e éter ou gomas fétidas, para mergulhar os pés em água quente e que sob a orientação de um médico, fizesse uma pequena sangria, a não ser que circunstancias especiais a contraindicassem¹.

Como se depreende do texto, há quase dois séculos, a terapêutica da angina de peito assentava em dois pilares distintos: evitar o aparecimento das crises e tratá-las, quando surgiam, com os analgésicos disponíveis.

A evolução científica e tecnológica, com melhor conhecimento da fisiopatologia da angina de peito e disponibilidade de novos fármacos, não modificou a atitude do clínico em relação à terapêutica. A atitude actual, tal

como no principio do século passado poderá ser objecto da mesma sub-divisão: prevenir o aparecimento das crises anginosas e tratá-las quando se manifestam.

O tratamento da crise aguda da angina continua a encontrar na nitroglicerina sub-lingual o fármaco de eleição. É na prevenção das crises anginosas, permitindo maior tolerância ao esforço, maior intervalo livre sem queixas, numa palavra melhorando a qualidade de vida do doente coronário, que se tem desenvolvido a intervenção farmacológica desde os tempos de Warden.

EVITAR O APARECIMENTO DAS CRISES

MEDIDAS GERAIS

O conhecimento de que a dor da angina surge do desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigénio pelo miocárdio indica linhas gerais e específicas de actuação. Nas medidas gerais como há 200 anos, aconselha-se a redução do esforço físico, do exercício físico violento de qualquer tipo e do *stress* mental.

Mas nas medidas gerais, antes de atitudes específicas, deverá ser investigada a hipótese da existência concomitante de doença que possa facilitar o aparecimento das crises. Anemia, hipertiroidismo, obesidade, hipertensão arterial, tabaquismo, uso de fármacos, deverão ocupar o campo das preocupações do médico na abordagem terapêutica da angina de peito.

Tal como foi aconselhado ao Reverendo James Neal a prática regular de exercício físico moderado continua a constituir uma das medidas não farmacológicas da terapêutica².

O exercício físico condiciona redução do consumo de oxigénio pelo miocárdio para o mesmo nível de esforço físico. Este efeito benéfico estende-se aos doentes coronários que depois de treino físico regular podem atingir um alto nível de esforço antes que as necessidades do miocárdio em oxigénio provoquem isquémia³.

Não competirá neste artigo referir os benefícios gerais da prática do exercício físico na melhoria de parâmetros incriminados na génese da doença coronária (dislipidémia, resistência à insulina, hiperviscosidade plasmática, estado pró-trombótico) nem aprofundar quais os exercícios e como praticá-los, mas não se pode deixar de referir que mesmo o treino isométrico isolado ou associado ao aeróbico é geralmente seguro e eficaz em doentes com doença cardio-vascular controlada pela medicação e com vigilância especializada⁴⁻⁶. A actividade física tem riscos assim como benefícios.

A ocorrência de morte súbita por 100.000 horas de prática de exercício físico oscila entre 0 e 2/100.000 na população em geral e 0.13 a 0.61/100.000 nos programas de reabilitação cardíaca⁷⁻⁹. Estes números estimulam-nos a aconselhar de facto a prática regular de exercício físico ao doente com angina de peito.

Nas medidas gerais serão recomendados a interrupção do tabaquismo, a redução da ingestão calórica quando exista obesidade, o fraccionamento das refeições, aumentando o seu número nas 24 horas e, a redução da ingestão de lípidos saturados e de açúcar livre.

MEDIDAS FARMACOLÓGICAS ESPECÍFICAS

As intenções de actuação farmacológica podem sub-dividir-se, artificialmente do modo que propomos:

- Aumentar o débito coronário,
- Reduzir o consumo de oxigénio pelo miocárdio
- Melhorar as características hemorreológicas e coagulantes do sangue

AUMENTAR O DÉBITO CORONÁRIO

Os Nitratos

Os nitratos são potentes vasodilatadores arteriais e venosos. Reduzem a pré-carga, por aumentarem a capacidade venosa, o que reduz o volume e a pressão ventriculares. A redução do *stress* da parede ventricular reduzirá o consumo de oxigénio do miocárdio. O efeito vasodilatador coronário exercer-se-á nas artérias colaterais indemnes ao processo aterosclerótico, mas por um mecanismo endotélio-independente é observável mesmo nos vasos com doença aterosclerótica¹⁰.

As acções secundárias, particularmente as cefaleias, frequentes no início da terapêutica, poderão ser ultrapassadas pela progressão lenta da dose a administrar até se atingir a eficácia pretendida. O uso regular e continuado de administração retira-lhes eficácia por originarem tolerância. Por este motivo é aconselhado o uso intermitente dos nitratos, nas vinte e quatro horas, deixando o doente livre do seu efeito durante o período nocturno.

As formas variadas de apresentação, com diferentes doses, vias de administração e tempos de acção, permitem individualizar a terapêutica de molde a evitar tolerância e a minimizar as acções secundárias.

A monoterapia com nitratos de longa acção que inclua períodos livres ou de baixa concentração é eficaz em grande número de doentes, incluindo os que apresentam compromisso de função ventricular. Para os que referem angina matinal ou durante o período noturno será necessário associar outra classe de fármaco antianginoso¹¹.

REDUZIR O CONSUMO DE OXIGÉNIO DO MIOCARDIO

Bloqueadores Beta

O grupo farmacológico paradigma desta actuação terapêutica, será o dos bloqueadores beta adrenérgicos. De facto todos os bloqueadores beta diminuem a frequência cardíaca, a contractilidade, e a pressão arterial, reduzindo por este facto o consumo de oxigénio pelo miocárdio.

Porque os bloqueadores beta têm acção inotrópica negativa podem facilitar a dilatação ventricular, com aumento de tensão da parede e precipitarem a insuficiência cardíaca¹² o seu uso terá de ser cuidadoso e a contra-indicação cada vez mais discutível de existência de insuficiência cardíaca potencial ou já declarada, deverá pesar na sua escolha terapêutica.

Os bloqueadores beta reduzem a frequência da angina, da isquémia induzida pelo esforço e aumentam o tempo de marcha livre de angor.

Na sua eficácia parecem ser irrelevantes algumas das diferenças farmacodinâmicas que os distinguem (cardioselectividade, estabilização de membrana, actividade simpaticomimética intrínseca). Contudo os bloqueadores beta com actividade simpaticomimética intrínseca serão menos eficazes na redução do consumo miocárdico de oxigénio e preencherão assim de modo menos completo a razão que os fez serem englobados neste sub-grupo de fármacos anti-anginosos.

Devido às suas acções próprias estarão contra-indicados nas situações de síndrome ou doença de Raynaud, na claudicação intermitente, nas doenças pulmonares com broncospasmo, na bradicardia, nas perturbações de condução eléctrica auriculo-ventricular. Até há alguns anos, como dissemos atrás, constituía também contra-indicação a existência de disfunção ventricular ou de insuficiência cardíaca congestiva. Em relação a esta situação a literatura médica tem vindo a informar-nos que por razões múltiplas, de que se destaca a melhoria do lusitropismo das câmaras ventriculares cardíacas, os bloqueadores beta poderão utilizar-se nas situações de insuficiência cardíaca por disfunção diastólica^{14,15}, o que poderá significar 30 a 40% de todas as situações de insuficiência cardíaca.

Autores ingleses¹⁶ recomendam o seu uso em todos os doentes com angina estável que necessitem de terapêutica sintomática regular, sugerindo que a escolha obedeça aos seguintes critérios: forma de apresentação mais barata, com menos acções acessórias e que melhor controle os sintomas. Advertem para a necessidade de esclarecer o doente dos riscos da interrupção brusca da terapêutica com bloqueadores beta¹⁷.

A sua utilização justificar-se-á também porque se sabe que reduzem a mortalidade¹⁸ nos doentes com enfarte do miocárdio prévio e nos que durante a terapêutica com bloqueadores beta sofrem acidente coronário agudo.¹⁹

A angina estável encontrará nos bloqueadores beta um fármaco de primeira escolha, particularmente quando o doente é hipertenso, tem história de taquidissritmia supra-ventricular e de enfarte do miocárdio.

Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Estes fármacos ocuparão também o espaço dos medicamentos que reduzem o consumo de oxigénio pelo miocárdio. A esta acção somam o efeito vasodilatador periférico podendo por isso ter particular indicação na angina de peito associada a hipertensão arterial.

Nos últimos anos foram introduzidos no armamentário terapêutico, após a dihidropiridinas de 1ª geração, as dihidropiridinas de 2ª geração, o dihidroclorato de diltiazem e o hidroclorato de verapamil.

As dihidropiridinas de 1ª geração, por efeito vasodilatador potente, podem ter efeito pró-íshémico (efeito de roubo, activação simpática, taquicardia reflexa)²⁰ que nas formas de libertação lenta ou controlada será menos frequente²¹.

A recente controvérsia sobre a utilização destes fármacos parece permitir a conclusão que os antagonistas do cálcio são fármacos seguros, particularmente os não hidropiridínicos e nesta classe os de não curta duração de acção²².

As dihidropiridinas de 2ª geração não terão efeito vaso-

dilatador tão marcado e por isso os efeitos pró-íshémicos serão menos de temer. Apesar da acção vasodilatadora não estão indicadas nas situações de angina de peito complicada de disfunção ventricular, excepto, com precaução, a amlodipina.²³

O diltiazem e o verapamil são bradicardizantes e retardam a condução no nódulo auriculo-ventricular. Poderão ser prescritos, quando existem arritmias supraventriculares, ao contrário do que acontece com as dihidropiridinas.

Contudo a presença de perturbação de condução auriculo-ventricular contra-indica o uso de diltiazem e de verapamil, assim como poderá constituir risco associá-los a fármacos com o mesmo tipo de acção a nível do nódulo auriculo-ventricular²⁴ como bloqueadores beta e digoxina.

Os bloqueadores dos canais de cálcio terão, como dissemos suas indicações principais quando o doente com angina de peito sofre simultaneamente de hipertensão arterial, e poderão constituir alternativa aos bloqueadores beta no idoso ou nos doentes com as contra-indicações referidas para o seu uso.

MELHORAR AS CARACTERÍSTICAS HEMORREOLÓGICAS DO SANGUE

Os Antiagregantes Plaquetares

A importância da trombose na doença isquémica do miocárdio é incontroversa. A terapêutica anti-plaquetar é benéfica na doença coronária.²⁵ A aspirina revelou-se útil em análises retrospectivas²⁶ e em estudos prospectivos²⁷.

Os ensaios não foram suficientes grandes para avaliar a eficácia na aspirina na mortalidade, mas sugerem claramente efeito favorável no prognóstico da angina estável.

É discutível se esta terapêutica reduz os sintomas²⁸, contudo um pequeno estudo²⁹ em que foi usada heparina de baixo peso molecular, sugere que a reversão da actividade pró-trombótica do sangue, presente em grande número destes doentes, pode contribuir para reduzir o número de crises de angina de peito estável. A correcção das alterações hemorreológicas e anti-agregantes poderá, além da melhoria prognóstica, contribuir para a melhoria sintomática. Por estas razões a terapêutica anti-trombótica deverá ser considerada como indicada nos doentes com esta entidade clínica.

Todos os doentes com angina de peito deverão, desde que não existam evidentemente contra-indicações, tomar aspirina ou em alternativa ticlopidina.²⁵

SUGESTÕES TERAPÊUTICAS

Antes do recurso à associação de fármacos será aconselhável o uso de um único em dose eficaz. Só quando a monoterapia não controlar os sintomas se deverá recorrer à associação medicamentosa.

A tendência actual na escolha do fármaco de primeira linha, dependendo da idade, patologia concomitante, e acções secundárias conhecidas, é a seguinte: 1º bloqueadores beta, 2º bloqueador dos canais de cálcio, 3º nitratos.

Nos doentes medicados com bloqueadores beta que necessitem de segundo fármaco deverá ser prescrito

bloqueador dos canais de cálcio (dihidropiridina de longa acção). Nos doentes que não tolerem dihidropiridinas, preferir-se-ão nitratos em vez daqueles.

Nos casos não controlados com a associação de dois grupos de fármacos, associar bloqueadores beta com bloqueadores dos canais de cálcio e nitratos.

Os nitratos podem associar-se com qualquer bloqueador dos canais de cálcio.

Nos doentes nos quais persistem os sintomas, deverá ser pedida coronariografia, a qual poderá orientar para eventuais opções terapêuticas de intervenção.

A INFLUÊNCIA DA TERAPÊUTICA ANTI-ANGINOSA NO PROGNÓSTICO

Existe pouca informação comparando grupos sob tratamento com grupos controlo. Estes ensaios serão como é óbvio éticamente inaceitáveis e as conclusões sobre o efeito da terapêutica anti-anginosa no prognóstico não são fáceis de obter. Existe evidência que os ensaios no animal com bloqueadores dos canais de cálcio e os bloqueadores beta podem estabilizar ou reverter o processo aterosclerótico e que a aspirina, como se disse, melhora o prognóstico dos doentes com angina estável.

O *International Nifedipine Trial on Anti-atherosclerotic Therapy (INTACT)* mostrou menos lesões ateroscleróticas nos doentes tratados com Nifedipina, mas estes achados não se acompanharam de melhoria do prognóstico, uma vez que a mortalidade foi superior no grupo tratado.^{30,31}

Este estudo mostra como devem ser cuidadosas as conclusões quando se não dispõe de ensaios com desenho e objectivos claros quanto ao prognóstico do tratamento de angina de peito estável, e como devem ser objecto de criteriosa reserva as extrapolações da experimentação animal para o homem.

Talvez que usando dos mesmos cuidados de interpretação, alguns estudos efectuados no tratamento de situações de insuficiência coronária aguda, onde se avaliou do benefício prognóstico da intervenção terapêutica, possam ser úteis para esclarecer este assunto.

A principal conclusão daqueles estudos, é de que a redução de frequência cardíaca e da acção simpaticolítica dos bloqueadores beta os promove a fármacos de primeira linha, e que o verapamil será a melhor alternativa aos bloqueadores beta, na melhoria do prognóstico da angina estável³².

BIBLIOGRAFIA

- WARDEN J: Remarks on angina pectoris. N. Eng. J. Med. 1812, 1:1-11
- FLETCHER G F, BLAIR S N, BLUMENTHAL J at al: Statement on Exercise. Benefits and Recommendations for Physical Activity Programs for All Americans. A Statement for Health Professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association Circulation 1992; 86:340344.
- TRAP-JENSEN J, CLAUSEN JP: Effect of training on the relation of heart rate and blood pressure to the onset of pain in effort angina pectoris, in Larsen OA, Malmberg RO. Coronary Heart Disease and Physical Fitness: Symposium on Physical Fitness and coronary Heart Disease. Baltimore, MD, University Park Press 1971: 111-114
- DEBUSK RF, VALDEZ R, HOUSTON N, HASKELL W: Cardiovascular responses to dynamic and static effort soon after myocardial infarction: Application to occupational work assessment. Circulation 1978;58:368375
- GHILARDUCCI LEC, HOLLY RG, AMSTERDAM EA: Effects of high resistance training in coronary artery disease. Am J Cardiol 1989;64: 866-870
- FLETCHER GF, FROELICHER VF, HARTLEY LH, HASKELL WL, POLLOCK ML: Exercise standards: A statement for health professionals from the American Heart Association. Circulation 1990; 82: 2286-2322.
- HASKELL WL: Cardiovascular complications during exercise training of cardiac patients. Circulation 1978;57:920-924.
- VAN CAMP SP, PETERSON RA: Cardiovascular complications of outpatient cardiac rehabilitation programs. JAMA 1986;256: 1160-1163
- KOPLAN JP, SISCIVICK DS, GOLDBAUM GM: The risks of exercise: A public health view of injuries and hazards. Public Health Rep 1985; 100:189-195.
- ECHT D S, LIEBSON P R, MITCHELL L B et al: Mortality and morbidity in patients receiving encanide, flecainide, or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial N Eng J Med 1991;324:781-788.
- THADANI U, CHOCHAN A: Chronic Stable angina pectoris Postgraduate Medicine 1996;98: 175-188.
- Opie LH, Sonnenblick EH, Frishman W et al: Beta-blocking agents In: Opie LH, ed. Drugs for the heart. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1995:130.
- QUYYUMI AA, CRAKE T, WRIGHT CM et al: Medical treatment of patients with severe exertional and rest angina: double blind comparison of beta blocker, calcium antagonist, and nitrate. Br Heart J 1987;57(6):505-11.
- CLELAND JGF, BRISTOW, MR, ERDMANN E., REMME WJ, REMME WJ, SWEDBERG K, WAAGSTEINS F: Beta-blocking agents in heart failure. Should they be used and how? Eur Heart J (1996) 17, 16291639
- BOHM M, LA ROSEE K, SCHMIDT U, SCHULZ C, SCHWINGER RH, ERDMANN E: Force-frequency relationship and inotropic stimulation in the nonfailing and failing human myocardium: implications for the medical treatment of heart failure. Clin Invest 1992; 70: 4215
- North of England Stable Angina Guideline Development Group. North of England evidence based guidelines development project: Summary version of evidence based guidelines for the primary care management of stable angina. B M J 1996; 312:827-832.
- PSATY B M, KOEPEL T D, WAGNER E H, LOGERFO J P, INUI T S: The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. JAMA 1990; 263:1653-1657.
- Beta-Blocker Pooling Project research Group. The beta-blocker pooling project (BBPP): subgroup findings from randomised trials in post infarction patients. Eur Heart J 1988; 9:816
- NIDORF S M, THONPSON P L, JAMROZIK K D, HOBBS M S T: Reduced risk of death at 28 days in patients taking beta-blocker before admission to hospital with myocardial infarction. B M J 1990; 300:71-74.
- WATERS D: Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. Circulation 1991; 84: 2898-2600
- THADANI UDHO, CHOCHAN ASIM: Chronic stable angina pectoris strategies for effective drug therapy. Postgraduate Medicine, 1995;98:175-88
- FERNANDES E: O caso dos bloqueadores de cálcio. Cardiologia Actual 1996; 6:1818-25
- Concise Guide to the Management of Heart Failure. World Health Organization / Council on Geriatric Cardiology Task Force on Heart Failure Education 1995
- OPIE LH, FRISHMAN WH, THADANI U: Calcium channel antagonists (calcium entry blockers). In: Opie LH, Ed. Drugs for the heart. 4th Ed. Philadelphia: Saunders pp 5082
- Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994; 308: 81-106
- RIDKER PM, MANSON JE, GAZIANO JM, BURING JE, HENNEKENS CH: Low dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized placebocontrolled clinical trial Ann Intern Med 1991; 114: 835-839
- JUUL-MOLLER S, EDVARDSSON N, JAHNMATZ B, ROSÉN A, SORENSEN S, OMBLUS R: for the Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. Lancet 1992; 340: 1421-1425

28. HJEMDAHL P: Platelet reactivity, exercise, and stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 1995; 16: 101-719
29. MELANDRI G, SEMPRINI F, CERVI V, CANDOTTI N, PALAZZINI E, BRANZI A, MAGNANI B: Benefit of adding low molecular weight heparin to the conventional treatment of stable angina pectoris a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1993; 88: 2517-23
30. LICHTLEN PR, HIGENHOLTS PG, RAFFLENBEUL W, HECKER H, JOST S, DECKERS JW: On behalf of the INTACT group. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine: results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). *Lancet* 1990; 92: 1326-1331
31. FURBERG CD, PSATY BM, MEYER JV, NIFEDIPINE: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease *Circulation* 1995; 92: 132631
32. HJEMDAHL P, ERIKSSON SV, HELD C, REHNQVIST N: Prognosis of patients with stable angina pectoris on antianginal drug therapy *Am J Cardiol* 1996; 77: 6D15D