

# Tratamento Medicamentoso da Doença Arterial Coronária Estável em Centros de Atendimento Primário e Terciário

Antônio P. Mansur, Everli P. S. Gonçalves Gomes, Desidério Favarato, Angela Raineri, José Renato M. Martins, José A. F. Ramires

São Paulo, SP

**Objetivo** - Observar a distribuição das drogas em pacientes com doença arterial coronária (DAC) estável, em centros de atendimento (CA) primário e terciário.

**Métodos** - Foram analisados, 300 pacientes, consecutivos, no ambulatório do Grupo de Coronariopatias do INCOR com diagnóstico de DAC, idades entre 31 a 80 ( $58,5 \pm 8,0$ ) anos, sendo 205 (68%) do sexo masculino e 95 (32%) do feminino e estudadas as características clínicas e hemodinâmicas. Avaliaram-se as drogas utilizadas, inicialmente, nos CA primários (comunitários) e, posteriormente, no CA terciário.

**Resultados** - As drogas mais utilizadas nos CA primários foram os  $\beta$ -bloqueadores (50% dos pacientes), nitratos (48%), bloqueadores dos canais de cálcio (46%), ácido acetil-salicílico (44%), diuréticos (30%) e os inibidores da enzima de conversão de angiotensina (ECA), em 11% dos pacientes. No CA terciário as drogas mais utilizadas foram o ácido acetil-salicílico (76% dos casos), nitratos (55%), diuréticos (49%), inibidores da ECA (42%), os antagonistas dos canais de cálcio (37%) e os betabloqueadores (35% dos pacientes). Os  $\beta$ -bloqueadores foram mais prescritos em CA primário,  $p=0,02$ , já os inibidores da ECA,  $p<0,0001$ , o ácido acetil-salicílico,  $p<0,0001$  e os diuréticos,  $p=0,002$ , foram mais prescritos no CA terciário.

**Conclusão** - O tratamento farmacológico preconizado para a DAC estável deve ser otimizado em ambos os CA, dando prioridade às drogas que modificam a história natural da doença, como os betabloqueadores, antiagregantes plaquetários, e os inibidores da ECA nos pacientes com disfunção ventricular esquerda.

**Palavras-chave:** aterosclerose coronária, terapêutica clínica, centros médicos primários e terciários

## Clinical Therapeutics for Stable Coronary Artery Disease. Differences between Primary and Tertiary Medical Care Centers

**Purpose** - To observe the distribution of the main drugs used in patients with stable coronary heart disease, in primary and tertiary medical care centers (MCC).

**Methods** - We studied 300 consecutive out patients at the Hetat Institute with the diagnosis of stable coronary artery disease, 205 (68%) males and 95 (32%) female, aged from 31 to 80 (mean  $58 \pm 8.0$ ) years old. Drug intake was evaluated.

**Results** - We observed that the use of nitrates (48% vs 55%;  $p=NS$ ) and calcium antagonists (46% vs 37%;  $p=NS$ ), respectively in both primary and tertiary MCC was similar. The beta blockers were used more often in the primary MCC (50% vs 35%;  $p=0,02$ ). Angiotensin converting enzyme inhibitors (11% vs 42%;  $p<0,001$ ), diuretics (30% vs 49%;  $p=0,002$ ) and aspirin (44% vs 76%;  $p=0,0001$ ) were more frequently used in the tertiary MCC.

**Conclusion** - We observed similar frequency of use of nitrates and calcium antagonists in both centers. There was a higher use of beta blockers in primary MCC. The angiotensin converting enzyme inhibitors and antiplatelet agents were more used in the tertiary MCC. In relation to the updated literature, the best pharmacotherapy to coronary artery disease should be optimized in both centers.

**Key-words:** coronary atherosclerosis, medical therapeutics, community and reference medical centers

Arq Bras Cardiol, volume 69 (nº 3), 165-168, 1997

vida, controle dos fatores de risco e aos conhecimentos mais precisos sobre a fisiopatologia da DAC<sup>3,4</sup>. Esses conhecimentos têm sido de grande importância no aprimoramento dos métodos diagnósticos e das várias formas de tratamento, não invasivo ou invasivo. Observou-se também melhoria no tratamento farmacológico com a introdução de novas drogas<sup>4,5</sup>. Contudo, estudos recentes vêm mostrando que determinadas drogas adaptam-se melhor a subgrupos específicos de pacientes<sup>6-10</sup>. Este estudo teve como objetivo analisar o perfil do tratamento farmacológico atual em centros médicos de atendimento (CA) primário e terciário na DAC estável, em um mesmo grupo de pacientes.

## Métodos

Foram estudados 300 pacientes consecutivos, do Grupo de Coronariopatias do INCOR do Hospital das Clínicas da FMUSP, portadores de DAC estável, isto é, sem história de infarto ou angina instável nos seis meses anteriores e sintomas estáveis por mais de três meses. A presença de DAC foi caracterizada por um ou mais dos seguintes critérios: cinecoronariografia que revelasse pelo menos uma lesão crítica, com diminuição do diâmetro luminal  $\geq 70\%$ , infarto antigo do miocárdio (ondas Q, de duração  $\geq 0,03s$  ou correspondendo a 2/3 do complexo QRS, em eletrocardiograma (ECG) de repouso), e/ou isquemia transitória no ECG de esforço. Foram também avaliadas as características clínicas, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) no ecocardiograma (ECO), no modo M e a presença dos principais fatores de risco, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (pressão diastólica  $>90mmHg$ )<sup>11</sup>, diabetes mellitus (glicemia de jejum  $\geq 140mg/dL$ ), dislipidemia (colesterol total  $\geq 240mg/dL$  e/ou LDL colesterol  $\geq 130mg/dL$ )<sup>12</sup>, tabagismo e antecedentes familiares. O estudo analisou para os mesmos pacientes, o perfil farmacológico das drogas utilizadas em CA primário e, posteriormente quando em tratamento no CA terciário (INCOR).

## Resultados

As características clínicas da população encontram-se na tabela I. A FEVE e as características hemodinâmicas e coronariográficas encontram-se na tabela II. Os fatores de risco mais prevalentes foram a HAS em 198 (66%) pacientes e o tabagismo em 114 (38%). Infarto antigo do miocárdio foi diagnosticado em 201 (67%), a revascularização do miocárdio em 87 (29%) e a angioplastia coronária em 15 (5%) dos pacientes. Observamos a utilização dos nitratos (48% vs 55%; p=NS) e bloqueadores dos canais de cálcio (46% vs 37%; p=NS) em ambos os CA.

Os betabloqueadores foram mais utilizados nos CA primário (50% vs 35%; p=0,02). Os diuréticos (30% vs 49%; p=0,002) e o ácido acetil-salicílico (44% vs 76%; p<0,0001) foram as drogas mais utilizadas nos CA terciário. Apesar da alta prevalência de dislipidemia na população analisada, somente quatro (1%) dos pacientes nos CA primário e 19 (6%) no terciário foram tratados com hipolipemiantes orais.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) (11% vs 42%; p<0,0001) foram mais utilizados no CA terciário. O uso de digital (10% nos dois tipos de CA) e de antiarrítmicos (3% vs 5%; p=NS) foram semelhantes para ambos os centros (tab. III).

Tabela I - Características clínicas da população

Variável	número (%) ou média $\pm$ dp
Número de pacientes	300
Idade (anos)	58,5 $\pm$ 8
Homens	205 (68%)
Mulheres	95 (32%)
Tabagismo	114 (38%)
Hipertensão arterial	198 (66%)
Diabetes mellitus	102 (34%)
Hipercolesterolemia (CT $\geq 240mg/dL$ )	150 (50%)
Antecedentes familiares	72 (24%)
Cirurgia de revascularização	87 (29%)
Angioplastia coronária	15 (5%)
Infarto do miocárdio	201 (67%)

dp- desvio padrão; CT- colesterol total

Tabela II - Estudo coronariográfico, hemodinâmico e ecocardiográfico

Variável	número (%)
Cinecoronariografia	266
Lesão uniarterial	53 (20)
Lesões biarteriais	90 (34)
Lesões triarteriais	116 (47)
Lesão de tronco de coronária esquerda	7 (3)
Dados hemodinâmicos	266
Pressão diastólica final $<15mmHg$	109 (41)
Pressão diastólica final $>15mmHg$	157 (59)
Ecocardiograma	216
Fração de ejeção de ventrículo esquerdo	
>60%	123 (57)
entre 40% e 60%	76 (35)
<40%	17 (8)

Tabela III - Prevalência da terapia medicamentosa na DAC estável

Drogas	CA Primário	CA Terciário	P
Nitratos	145 (48%)	164 (55%)	NS
Betabloqueadores	149 (50%)	105 (35%)	0,02
Bloqueadores de cálcio	138 (46%)	111 (37%)	NS
Ácido acetil-salicílico	133 (44%)	227 (76%)	<0,0001
Inibidores da ECA	33 (11%)	127 (42%)	<0,0001
Diuréticos	89 (30%)	146 (49%)	0,002
Hipolipemiantes	4 (1%)	19 (6%)	0,004
Digital	30 (10%)	31 (10%)	NS
Antiarrítmico	9 (3%)	16 (5%)	NS

CA- centro de atendimento; ECA- enzima conversora de angiotensina; NS- não significante

## Discussão

Na década de 70, o tratamento farmacológico da DAC estável fundamentava-se no uso de três classes de drogas: os nitratos, os betabloqueadores e os antiagregantes plaquetários.

Estudos mais recentes, melhores elaborados e de metanálise demonstraram que os betabloqueadores, através da redução do reinfarto e da morte súbita<sup>6,10,13</sup>, e os antiagregantes plaquetários, em especial o ácido acetil-salicílico e a ticlopidina, modificam a história natural da DAC<sup>14-16</sup>. Outro antiagregante plaquetário, o dipiridamol, apesar do evidente efeito *in-vitro*, mostrou-se ineficaz *in-vivo* no tratamento da DAC.

No início da década de 80, novas drogas, em especial os bloqueadores dos canais de cálcio e os inibidores da ECA, foram introduzidos em subgrupos específicos de pacientes com DAC. Os inibidores da ECA foram, inicialmente, indicados no tratamento da miocardiopatia isquêmica com sintomas de acentuada disfunção ventricular esquerda<sup>17</sup>. Posteriormente, a indicação foi estendida para outros subgrupos de pacientes, como, por exemplo, aqueles com disfunção ventricular esquerda ainda assintomáticos<sup>18</sup> e para portadores de aneurisma de ventrículo esquerdo (VE) por infarto da parede anterior do VE<sup>19</sup>. Estas indicações ocorreram após estudos detalhados, onde observou-se redução significativa da morbidade e mortalidade por DAC<sup>20</sup>.

O mesmo não ocorreu com o uso dos bloqueadores dos canais de cálcio. Inicialmente, preconizados como os vasodilatadores de escolha para o espasmo coronário<sup>7</sup>, o seu uso generalizou-se para todas as síndromes isquêmicas<sup>8,9</sup>. Recentemente, porém, dúvidas foram sendo levantadas sobre a eficácia desse grupo de drogas no tratamento da DAC<sup>21-23</sup>. A utilização destas novas drogas fez com que as anteriormente utilizadas fossem cada vez menos prescritas.

No nosso estudo houve diferença na prescrição de drogas, os betabloqueadores foram mais utilizados no CA primário e os nitratos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da ECA e antiagregantes plaquetários no CA terciário. Essa diferença pode ser devida ao melhor conhecimento do estado funcional do VE, pelo uso mais intensivo de métodos invasivos ou não invasivos no CA terciário.

O maior uso de nitratos pode se dever ao fato de que apesar de não modificarem a história da DAC, melhoram a qualidade de vida e o desempenho físico do paciente<sup>16</sup>. Os inibidores da ECA deveram seu uso elevado à prevalência de disfunção ventricular esquerda (43% dos pacientes com FEVE, avaliada por ECO <60) e grande prevalência de infarto do miocárdio da parede anterior do ventrículo associado ou não a presença de aneurisma do VE.

Os bloqueadores dos canais de cálcio, drogas utilizadas com frequência em ambos CA, são vasodilatadores com características inotrópicas e cronotrópicas negativas, pareciam ser a droga ideal para o tratamento da DAC, porém, os estudos de metanálise mostraram que estavam associados a maior mortalidade, não justificando atualmente seu uso de forma indiscriminada<sup>21-23</sup>.

Nos CA primário a maior utilização dos betabloqueadores pode ser justificada, basicamente, de duas maneiras: 1ª, por sua eficácia na redução do reinfarto e da morte súbita<sup>6</sup>, e 2ª, por serem drogas de, relativamente, baixo custo, o que favorece maior aderência ao tratamento. Os efeitos adversos dos betabloqueadores no perfil lipídico e o seu uso em portadores de diabetes mellitus são argumentos frequentes para a sua não utilização de rotina nos portadores de DAC associada a essas doenças. A ação dos betabloqueadores no perfil lipídico refere-se a pequenos aumentos nos níveis de triglicérides e diminuição nos níveis de HDL colesterol<sup>24</sup>. Estas mudanças no metabolismo lipídico são porém, compensadas pelos benefícios sobre a isquemia miocárdica e, possivelmente, menores são esses efeitos adversos com o uso de antagonistas beta-1 seletivos<sup>25</sup>. O efeito inibitório dos betabloqueadores no desenvolvimento da aterosclerose foi demonstrado em voluntários<sup>26</sup> e em estudos com animais de laboratório<sup>27,28</sup>, através da diminuição da afinidade das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) aos proteoglicanos arteriais<sup>26</sup>, o que pode ser de particular importância, porque a interação das lipoproteínas baixa densidade (LDL) com os proteoglicanos arteriais é um importante mecanismo de acúmulo de lípidos na placa aterosclerótica<sup>29</sup>.

Sabe-se que a disfunção endotelial favorece o processo da aterogênese e da trombogênese. Os betabloqueadores também estimulam o fator ativador tissular do plasminogênio, e, portanto, podem levar alguma proteção para o sistema arterial<sup>30</sup>.

Nos diabéticos, os betabloqueadores podem inibir a glicogenólise e a mobilização da glicose, podendo assim prolongar um episódio de hipoglicemia ou mesmo mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia<sup>25</sup>.

Quanto à utilização dos antiarrítmicos e digital, não observamos diferença significativa nos dois grupos de atendimento, provavelmente devido às características da população estudada.

É de se ressaltar que apesar de 50% dos pacientes neste estudo serem portadores de dislipidemia, com níveis de colesterol sérico  $\geq 240$ mg/dL, somente 1,0% da população recebeu terapêutica medicamentosa nos CA primário e apenas 6,0% no CA terciário. Por ser a hipercolesterolemia fator de risco independente para DAC<sup>3,4</sup>, a redução dos níveis séricos do colesterol é importante e pode estabilizar ou reduzir a progressão do processo de aterosclerose.

Concluindo, o estudo revela que não está havendo uso adequado do arsenal farmacológico no tratamento de portadores de DAC. Mais esforços deveriam ser dirigidos para melhorar o manejo desses pacientes.

O uso da medicina baseada em evidências, talvez, ofereça tal efeito ao assegurar o uso de terapêuticas testadas em grandes estudos randomizados e por metanálise cuidadosa.

E, ainda, com frequência, o portador da DAC, apresenta dislipidemia como fator gerador e de progressão da doença, fato que não deve ser negligenciado, mesmo em situações de constrangimento econômico.

## Referências

1. Lotufo PA, Lolio CA - Coronary heart disease mortality trends in São Paulo, Brazil. *CVD Epidemiol Newsletter* 1994; 49: 150-1.
2. Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostinho RB - Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1635-41.
3. Mansur AP, Gonçalves EPS, Ramires JAF - Insuficiência coronária crônica. *RBM*. 1996; 53: 194-8.
4. Pyörälä K, Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D - Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15: 1300-31.
5. Pepine CJ, Abrams J, Marks RG, Morris JJ, Scheidt SS, Handberg E, for the TIDES Investigators - Characteristics of a contemporary population with angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994; 74: 226-31.
6. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarsen A, Kjekshus J - Beta-blockers and sudden cardiac death. *Ann Intern Med* 1995; 123: 358-67.
7. Stone PH, Muller JE, Turi ZG, Geltman E, Jaffe AS, Braunwald E - Effect of nifedipine therapy in patients with refractory angina pectoris: significance of the presence of coronary spasm. *Am Heart J* 1983; 106: 644-52.
8. Ramires JAF, Mansur AP, Cesar LAM et al - Angina instável. Efeito comparativo entre diltiazem e propranolol. *Arq Bras Cardiol* 1992; 58: 69-73.
9. Yusuf S - Calcium antagonists in coronary artery disease and hypertension. Time for reevaluation? *Circulation* 1995; 92: 1079-82.
10. Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K, Rasmussen K, Bae EA, Omland T - Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the Internacional Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 311-16.
11. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-83.
12. Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias. *Arq Bras Cardiol* 1996; 67: 1-16.
13. Egstrup K, Andersen PE - Transient myocardial ischemia during nifedipine therapy in stable angina pectoris, and its relation to coronary collateral flow and comparison with metoprolol. *Am J Cardiol*. 1993; 71: 177-83.
14. Lewis HD, Davis, JW, Archibald DG - Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 313: 1369-75.
15. Elwood PC - Aspirin in the prevention of myocardial infarction. Current status. *Drugs* 1984; 28: 1-5.
16. Parker JO - Nitrate therapy in stable angina pectoris. *N Engl J Med*. 1987; 316: 1635-42.
17. The SOLVD Investigators - Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
18. The SOLVD Investigators - Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-9.
19. Pfeffer MA, Braunwald E, Mayé LA et al - Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 369-77.
20. Swedberg K, Held P, Kjekshus J et al - On behalf of the Consensus II study Group Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 678-84.
21. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV - Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-31.
22. Opie LH, Messerli FH - Nifedipine and mortality. *Circulation*. 1995; 92: 1068-73.
23. Kloner RA - Nifedipine in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995; 92: 1074-8.
24. Ames RP - The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins. II. Non-diuretic drugs. *Drugs* 1986; 32: 335-57.
25. Lager I, Blohme G, Smith U - Effect of cardioselective and non-selective beta-blockade on the hypoglycaemic response in insulin-dependent diabetics. *Lancet* 1979; 1: 458-62.
26. Camejo G, Hurt E, Thrubikar M, Bondjers G - Modification of low density lipoprotein association with the arterial intima. A possible environment for the antiatherogenic action of beta-blockers. *Circulation*. 1991; 84: 17-22.
27. Östlund-Lindqvist AM, Lindqvist P, Bräutigam J, Olsson G, Bondjers G, Nordborg C - The effect of metoprolol on diet-induced atherosclerosis in rabbits. *Arteriosclerosis*. 1988; 8: 40-4.
28. Lindqvist P, Olsson G, Nordborg C, Bondjers G, Bräutigam J, Östlund-Lindqvist A - Atherosclerosis in rabbits identified as high and low responders to a atherogenic diet and the effect of treatment with a beta-1 blocker. *Atherosclerosis* 1988; 72: 163-72.
29. Olsson G, Bondjers G, Dählöf C et al - Cardioselective beta-adrenoceptor blockers. In: Messerli FH, ed - *Cardiovascular Drug Therapy*. Philadelphia: WB Saunders, 1990; 497-8.
30. Teger-Nilsson AC, Dahlöf C, Haglund E, Hedman C, Olsson G, Ablad B - Influence of metoprolol CR/ZOK on plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in man: a pilot study. *J Clin Pharmacol*. 1990; 30(suppl): S132-S7.