

**Assunto: Abordagem terapêutica
farmacológica da angina estável**

Para: Médicos em funções nas unidades de
saúde integradas no Sistema Regional de
Saúde

Considerando a norma da Direção-Geral da Saúde n.º 046/2011 de 26/12/2011, atualizada em 27/11/2013, sobre o assunto epigrafado, vimos pela presente circular reiterar a sua adaptação à RAM, levando-a ao vosso conhecimento, através da cópia que se anexa.

A avaliação da implementação da presente norma, a nível regional, será monitorizada pelo seguinte indicador (extraído da página 5 – capítulo Avaliação, ponto E, alínea i.):

- i. Percentagem de pessoas com diagnóstico de angina estável (K74)
 - (i) Numerador: n.º de pessoas com diagnóstico de angina estável (K74)
 - (ii) Denominador: n.º total de inscritos.

A Presidente do Conselho Diretivo



Ana Nunes

Anexo: O citado (14 pág.)

DPPS – AC/CO



NÚMERO: 046/2011
DATA: 26/12/2011
ATUALIZAÇÃO: 27/11/2013

ASSUNTO: Abordagem terapêutica farmacológica da angina estável
PALAVRAS-CHAVE: Angina estável
PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a Norma seguinte:

1. No tratamento e na profilaxia da crise aguda de angina, a nitroglicerina, por via sub-lingual ou em spray, deve ser sempre administrada (*Nível de evidência B, Grau de recomendação I*).
2. Os bloqueadores adrenérgicos beta (BB) são a primeira opção terapêutica no tratamento para alívio dos sintomas nos doentes com angina estável. (*Nível de evidência B, Grau de recomendação I*).
3. Os bloqueadores da entrada de cálcio (BCC) deverão ser a alternativa aos BB quando estes estão contraindicados ou apresentam efeitos adversos inaceitáveis, e devem ser escolhidos como terapêutica adicional aos BB quando os sintomas não se encontram controlados (*Nível de evidência B, Grau de recomendação I*).
4. Quando a eficácia no controlo dos sintomas não está atingida com os BB (com ou sem BCC), ou com os BCC em monoterapia (por contraindicação ou intolerância aos BB) devem ser adicionados os nitratos de ação prolongada, ou o nicorandilo ou a ivabradina, (*Nível de evidência B, Grau de recomendação I*). A opção por qualquer dos fármacos depende das comorbilidades, das contraindicações, da preferência do doente e dos custos dos medicamentos.
5. Se os BB e BCC estão contraindicados ou não são tolerados considerar a monoterapia com nitratos de ação prolongada, ou nicorandilo ou ivabradina (*Nível de evidência C, Grau de recomendação IIa*). A opção por qualquer dos fármacos depende das comorbilidades, das contraindicações, da preferência do doente e dos custos dos medicamentos.
6. Os doentes que se mantêm sintomáticos apesar da terapêutica otimizada com dois fármacos anti-anginosos devem ser referenciados a uma consulta hospitalar especializada.
7. A terapêutica conjunta com três fármacos anti-anginosos apenas deve ser considerada nos doentes com manutenção de sintomas em lista de espera para revascularização coronária ou naqueles em que a revascularização coronária não é apropriada ou aceitável (*Nível de evidência C, Grau de recomendação I*).

8. A resposta clínica aos anti-anginosos e à titulação das doses deve ser monitorizada 2 a 4 semanas após o seu início ou sempre que ocorra qualquer alteração. Se os sintomas anginosos não são controlados, o fármaco anti-anginoso deve ser titulado até à dose máxima tolerável, de acordo com a recomendação do RCM (*Nível de evidência C, Grau de recomendação I*).
9. Para além da terapêutica farmacológica anti-anginosa, também deve ser administrada terapêutica de prevenção secundária destinada a reduzir a progressão da doença cardiovascular, nomeadamente, a terapêutica dirigida ao controlo da hipertensão arterial e ao controlo metabólico da diabetes mellitus, à cessação tabágica e à redução do peso (se for indicado). Deve ainda ser instituída a seguinte terapêutica adicional:
 - a) Ácido acetilsalicílico na dose de 75 a 150 mg/dia, se não existirem contraindicações (*Nível de evidência A, Grau de recomendação I*). Neste caso pode ser considerada a administração de clopidogrel 75 mg/dia, embora este anti-agregante não tenha esta indicação aprovada, pelo que será necessário obter o consentimento informado do doente (*Nível de evidência B, Grau de recomendação I*) (ver Norma 014/2011);
 - b) Estatina com o objectivo de alcançar um c-LDL inferior a 70 mg/dl ou, se não for possível atingir este valor, uma redução igual ou superior a 50% do c-LDL. (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*) (ver Norma 019/2011);
 - c) Inibidores da enzima de conversão da angiotensina em todos os doentes que têm hipertensão arterial (ver Norma 026/2011), diabetes mellitus, fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 40\%$, ou doença renal crónica (*Nível de evidência A, Grau de recomendação I*).
10. O algoritmo clínico/árvore de decisão referente à presente Norma encontra-se em Anexo I.
11. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.
12. A presente Norma, atualizada com os contributos científicos recebidos durante a discussão pública revoga a versão de 30/09/2011 e será atualizada sempre que a evolução da evidência científica assim o determine.

CRITÉRIOS DE SUPORTE À APLICAÇÃO DA NORMA

- A. Os objetivos da abordagem terapêutica dos doentes com doença cardíaca isquémica crónica são:
 - a. Prolongar a sobrevivência (redução dos eventos graves cardiovasculares e da mortalidade).
 - b. Melhorar a qualidade de vida pela redução da incapacidade funcional e pelo aumento do limiar à dor anginosa.
 - c. Reduzir a progressão ou, se possível, induzir a regressão da aterosclerose.
- B. Na presente Norma são essencialmente considerados os fármacos antianginosos, não sendo abrangidos em detalhe os fármacos para prevenção secundária como antiagregantes plaquetários, estatinas e

inibidores da enzima de conversão da angiotensina (sobretudo em diabéticos), o tratamento da hipertensão arterial (informação remetida para outras Normas Clínicas), bem como a necessária avaliação etiológica subjacente à sintomatologia bem como as indicações para revascularização por angioplastia ou cirurgia. O tratamento farmacológico da angina estável consiste no uso de fármacos antianginosos (para controlar os sintomas e evitar episódios de angina) e de fármacos para prevenção secundária da doença cardiovascular (para melhorar o prognóstico, prevenir eventos coronários e acidentes vasculares cerebrais).

- C. O tratamento farmacológico da angina estável consiste na administração de um ou dois medicamentos anti-anginosos, de acordo com as necessidades, e de fármacos adicionais para a prevenção secundária da doença cardiovascular. Em doentes com angina estável controlada com dois medicamentos não é recomendada a administração de um terceiro fármaco.

Os BB e os BCC são fármacos de primeira linha no tratamento da angina estável. A utilização de outros grupos farmacológicos para além dos BB ou dos BCC apenas se justifica se houver contra-indicações e intolerância a estes anti-anginosos. Se os sintomas do doente não forem satisfatoriamente controlados com qualquer opção inicial (BB ou BCC), sugere-se, como passo seguinte, a combinação dos dois.

- D. Os BB demonstraram não só eficácia clínica como eficácia prognóstica nos doentes pós EAM (reduzem o risco de morte cardiovascular e de re-enfarte do miocárdio em cerca de 30%) ou com insuficiência cardíaca, podendo este efeito cardioprotector ser extrapolado para os doentes com angina estável.

Embora existam diferenças clínicas entre os BB, todos parecem ser igualmente eficazes na redução dos episódios de angina e na melhoria da tolerância ao exercício.

Em doentes com insuficiência renal, a acumulação dos BB ou dos seus metabolitos activos pode exacerbar os efeitos secundários dependentes da sua concentração plasmática, tal como a bradicardia. Esta acumulação ocorre com o atenolol, o nebivololol e o bisoprolol, mas não com o carvedilol, o metoprolol e o propranolol.

A angina de Prinzmetal (vasoespástica) é uma forma rara de angina que ocorre habitualmente em repouso e que é causada por uma oclusão de segmentos proximais das artérias coronárias devido a espasmo. Nesta situação, os BB não devem ser usados porque agravam o espasmo, e a terapêutica de primeira linha são os BCC.

- E. Os BCC podem ser classificados em duas classes distintas, dihidropiridinas (DHP) e não-dihidropiridinas (não-DHP) que se distinguem pela maior selectividade vascular das DHP (amlodipina, nifedipina, nicardipina, lecanidipina e felodipina). Os não-DHP (verapamil e diltiazem) causam algum grau de depressão da contractilidade cardíaca, redução da frequência cardíaca e inibição do nóculo AV, pelo que estão contra-indicados na insuficiência cardíaca com fração de ejeção inferior a 30% e em doentes com bradicardia ou bloqueio AV e não devem ser usados em combinação com BB ou a ivabradina porque aumentam o risco de perturbações da condução, o qual é muito frequente nos doentes idosos.

As 2 classes de BCC são igualmente eficazes na redução dos episódios de angina. A escolha depende das interações medicamentosas e da ocorrência de efeitos adversos.

As DHP devem ser preferidas em doentes com bradicardia ou alterações da condução auriculoventricular, mas deverão ser utilizadas com precaução em doentes com estenose grave da válvula aórtica. A combinação das DHP com BB justifica-se por estes reduzirem a taquicardia reflexa induzida por aquelas.

- F. A nitroglicerina em comprimidos (0,5 mg) ou spray (0,4 mg/dose) deve ser prescrita para alívio imediato da angina. A maioria dos doentes responde após 5 minutos da administração de 1 a 2 comprimidos sublinguais (sem deglutição). Se forem necessárias doses adicionais, a administração deverá efetuar-se com intervalos de 5 minutos, até à dose máxima de $\leq 1,2$ mg em 15 minutos. Se não ocorrer alívio o doente deve procurar ajuda médica imediatamente. Na prevenção da angina desencadeada pelo esforço a nitroglicerina também deve ser administrada 5 a 10 minutos antes de desenvolver uma actividade. Em alternativa à nitroglicerina sublingual poderá ser utilizado o dinitrato de isossorbida com um início de acção mais tardio (2-5 min *versus* 5-20 min) (Anexo 2 – Tabela 2).

Os preparados contendo nitratos de longa ação (nitroglicerina, dinitrato de isosorbido, e mononitrato isosorbido) são recomendados para o tratamento da angina quando a terapêutica inicial com um BB ou BCC é contraindicada ou não é tolerada ou quando é necessário terapêutica adicional para controlar a angina para além dos BB (com ou sem BCC).

Para todas as formulações é necessário a titulação da dose de modo a obter o adequado controlo da angina com a dose mais baixa possível para obviar à ocorrência de efeitos adversos e evitar a habituação aos nitratos. Além disso, para evitar o aparecimento de taquifilaxia (habituação), é necessário manter um intervalo livre diário de nitratos de 10 a 14 horas. A administração sublingual de nitroglicerina não desenvolve habituação aos nitratos. De igual modo, os nitratos de longa ação não desencadeiam habituação à administração sublingual.

Enquanto a monoterapia com nitratos orgânicos é limitada pelo desenvolvimento de tolerância, a evidência que suporta a utilização em monoterapia de outros anti-anginosos (nicorandilo e ivabradina) também é muito limitada. Para além dos BB ou dos CBB, os outros anti-anginosos não devem ser usados como primeira linha no tratamento da angina estável.

A administração de inibidores da fosfodiesterase 5 (sildenafil, tadalafil ou vardenafil) associados aos nitratos de longa acção e ao nicorandilo está contraindicada, dado que podem provocar uma redução da pressão arterial brusca e súbita. É recomendado suspender o nicorandilo ou os nitratos de longa acção nas 24 horas precedentes. Por sua vez, estes medicamentos não devem ser administrados nas 24 horas seguintes após o sildenafil ou 48 horas após o tadalafil. Não está determinado o intervalo recomendado para o vardenafil. Os doentes devem ser avisados da possibilidade da intensificação da angina se os nitratos ou o nicorandilo forem suspensos abruptamente. A administração concomitante de outros anti-anginosos ou a redução gradual da dose dos nitratos podem diminuir este efeito.

- G. Parte da acção do nicorandilo é sobreponível aos nitratos, mas não parece haver habituação cruzada com estes. No entanto, pode ocorrer habituação aos efeitos anti-anginosos do nicorandilo e alguns dos seus efeitos adversos são sobreponíveis, nomeadamente, cefaleias, *flushing*, tonturas, redução da pressão arterial e/ou aumento da frequência cardíaca, assim como as interacções medicamentosas (ex. inibidores da fosfodiesterase 5).
- H. A ivabradina pode ser usada em associação aos BB nos doentes insuficientemente controlados com uma dose otimizada destes e cuja frequência cardíaca em repouso seja superior a 60 bpm.

A eficácia da ivabradina associada aos BCC não está estabelecida. É contraindicada a administração de ivabradina associada ao verapamilo e ao diltiazem. A ivabradina isoladamente não deve ser utilizada como uma alternativa à monoterapia com um BB ou um BCC. A utilização em monoterapia da ivabradina só deve ser considerada em doentes em que os BB ou os BCC estão contraindicados ou não são tolerados. A ivabradina não deve ser usada na presença de fibrilhação auricular.

AVALIAÇÃO

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.
- D. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- E. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
- Percentagem de pessoas com diagnóstico de angina estável (K74)
 - Numerador: n.º de pessoas com diagnóstico de angina estável (K74)
 - Denominador: n.º total de inscritos.
 - Percentagem de pessoas com angina estável (K74) com prescrição de BB (BB GT 3.4.4.2) e/ou BCC (BCC GT 3.2.4 e GT 3.4.3) (cada um isoladamente ou ambos em associação)
 - Numerador: n.º de pessoas com prescrição BB e/ou BCC (supra);
 - Denominador: n.º total de inscritos com diagnóstico de angina estável (K74).

- iii. Percentagem de pessoas com angina estável (K74) com prescrição em monoterapia de nitratos de longa acção, ou nicorandilo ou ivabradina
- (iii) Numerador: n.º de pessoas com prescrição em monoterapia de nitratos de longa acção, ou nicorandilo ou ivabradina;
 - (iv) Denominador: n.º total de inscritos com diagnóstico de angina estável (K74).

FUNDAMENTAÇÃO

- A. Angina estável é uma síndrome clínico caracterizado pelo aparecimento de dor ou de desconforto no peito, (sensação de peso, aperto, pressão, opressão, falta de ar ou dor) mandíbula, ombros, dorso, braços ou epigastro, relacionada habitualmente com o exercício físico, *stress* emocional ou frio intenso e aliviada pela nitroglicerina sublingual ou o repouso.

O termo angina está habitualmente ligado a isquémia miocárdica por doença aterosclerótica das artérias coronárias. Outras situações podem provocar sintomas semelhantes (estenose valvular aórtica, miocardiopatia obstrutiva hipertrófica, etc.) que não são consideradas na presente Norma.

Fisiopatologicamente a angina resulta do desequilíbrio entre o fornecimento e as necessidades de oxigénio para o músculo cardíaco, na presença de lesões obstrutivas das artérias coronárias. O fornecimento de oxigénio depende do fluxo coronário e do tónus da parede vascular. As necessidades em oxigénio aumentam durante a actividade física, pelo aumento da frequência cardíaca, da contractilidade do miocárdio e do *stress* da parede muscular. No caso de angina em repouso ou desencadeada pelo frio e na angina vasoespástica, a vasoconstrição coronária constitui o mecanismo mais importante para o aparecimento da angina.

- B. Os BB reduzem o consumo miocárdico de oxigénio pela redução da frequência cardíaca, da pressão arterial e da contractilidade miocárdica. O efeito bradicardizante dos BB prolonga a diástole, aumentando assim o período de fluxo coronário máximo.

Os BB têm contraindicações relativas, como a doença pulmonar obstrutiva crónica, o bloqueio da condução aurículo-ventricular e a insuficiência cardíaca aguda. Os efeitos adversos mais frequentes são: fadiga, bronco-constricção, disfunção erétil, diminuição da libido e alteração do metabolismo dos hidratos de carbono e dos lípidos.

Os ensaios clínicos que compararam os BB com os BCC na angina estável (APSYS e TIBETE) comprovaram benefícios clínicos similares, na redução dos eventos isquémicos e na melhoria da tolerância ao exercício. No entanto, os BB são mais eficazes na redução dos sintomas anginosos.

Os BB reduzem o risco de morte cardiovascular ou enfarte agudo do miocárdio em cerca de 30% nos doentes com angina pós-enfarte. Os BB, ao invés dos BCC, evidenciaram melhoria na sobrevivência após o enfarte do miocárdio.

Os BB têm demonstrado reduzir em cerca de 35% a mortalidade em doentes com insuficiência cardíaca crónica no contexto de miocardiopatia dilatada de etiologia isquémica, pelo que são recomendados nesta população.

- C. Os BCC são fármacos anti-iskémicos e anti-anginosos amplamente reconhecidos constituindo um grupo heterogéneo de fármacos que inibe selectivamente o influxo de cálcio através dos canais tipo-L no músculo liso vascular e no miocárdio. Têm como principal mecanismo de acção a diminuição da resistência vascular coronária e aumento do fluxo coronário, mas também contribuem para uma diminuição das necessidades de oxigénio por parte do miocárdio ao reduzirem as resistências vasculares sistémicas e a pressão arterial.

Existem poucos estudos a comparar a eficácia dos diferentes BCC na redução dos sintomas anginosos, pelo que a sua escolha vai depender das comorbilidades, da frequência cardíaca em repouso e da interacção com outros fármacos;

Não existe evidência que suporte o uso dos BCC por razões prognósticas numa angina estável não complicada, embora os não-DHP possam ser usados para reduzir a frequência cardíaca de doentes no pós-enfarte do miocárdio sem insuficiência cardíaca, ou que apresentem contra-indicações ou intolerância à terapêutica com BB.

Deve ser evitado o uso de DHP de acção curta, como a nifedipina de acção curta, porque estão associadas a um aumento do risco de eventos cardíacos adversos (angina) conseqüente a uma excessiva redução da pressão arterial e taquicardia reflexa. Assim, privilegia-se o uso de BCC de acção longa (amlodipina) ou antagonistas dos canais de cálcio de acção curta mas com formulações de libertação prolongada (nifedipina de libertação prolongada) de forma a minimizar as flutuações das suas concentrações plasmáticas e efeitos adversos cardiovasculares.

Os efeitos adversos dos BCC são dose-dependente, estão principalmente relacionados com a resposta vasodilatadora arterial (cefaleias, rubor, tonturas e edema do tornozelo), e são mais frequentes na terapêutica com DHP. Os BCC não-DHP, particularmente o verapamilo, podem causar obstipação e estão associados a aumento dos níveis de digitálicos, pelo que devem ser usados com cautela quando usados em combinação com a digoxina.

- D. A acção dos nitratos resulta do relaxamento do músculo liso vascular a nível predominantemente venoso, embora também tenham acção no território arterial, dependendo da dose, A acção venodilatadora reduz a pré-carga e, por conseguinte, diminui a tensão de parede do miocárdio e as necessidades de oxigénio. Deste modo, os nitratos aumentam a capacidade de esforço em doentes com angina estável, prolongam o tempo até ao aparecimento de angor e das alterações do segmento ST em prova de esforço. Por outro lado, provocam dilatação das artérias epicárdicas e causam redistribuição do fluxo sanguíneo de zonas de perfusão normal para zonas em isquémia, quer por aumento do fluxo nos vasos colaterais, quer por diminuição da pressão diastólica do ventrículo esquerdo.

Os nitratos de acção prolongada (dinitrato de isossorbida, mononitrato de isossorbida, nitroglicerina de libertação transdérmica) reduzem a frequência e a gravidade dos acessos anginosos e podem melhorar a tolerância ao esforço. Os nitratos parecem produzir um efeito anti-anginoso superior quando associados aos BB ou aos BCC. No entanto, não melhoram o prognóstico após enfarte agudo do miocárdio.

Os efeitos secundários mais frequentes são as cefaleias e o *flushing* para os quais ocorre tolerância. Em caso de sobredosagem podem ocorrer hipotensão e taquicardia reflexa.

- E. O nicorandilo tem um duplo mecanismo de acção. Para além de ter uma actividade dependente da formação de nitrato, também abre os canais de potássio sensíveis ao ATP (K_{ATP}) nas células musculares lisas vasculares. A activação dos canais K_{ATP} parece ter um efeito semelhante cardioprotector ao condicionamento isquémico. O nicorandilo diminui a pressão de enchimento ventricular, a pressão arterial e a resistência vascular coronária, o que contribui para o aumento do fluxo coronário e a redução do trabalho cardíaco.

No estudo IONA (*Impact Of Nicorandil in Angina*) em 5126 doentes com angina crónica estável com a duração de 1,6 anos a adição de nicorandilo à terapêutica convencional reduziu o risco relativo de eventos coronários. Todavia, este resultado deveu-se essencialmente à redução do internamento hospitalar por precordialgia, enquanto a redução do risco por morte cardíaca ou ao enfarto do miocárdio não-fatal não foi significativa.

- F. A ivabradina é um inibidor específico dos canais I_f do nódulo sinusal. Em doentes em ritmo sinusal reduz a frequência cardíaca, prolonga a diástole e melhora o fluxo coronário, tal como os BB. No entanto, ao invés destes não altera a pressão arterial e não diminui a contractilidade miocárdica.

Os efeitos adversos mais frequentemente descritos com a ivabradina são bradicardia, bloqueio da condução e alterações visuais (visão turva e fosfenos). Se durante o tratamento a frequência cardíaca for inferior a 50 bpm, a dose deve ser reduzida ou o tratamento suspenso se a bradicardia persistir.

A ivabradina é contraindicada em situações de hipotensão grave (< 90/50 mmHg), frequência cardíaca em repouso inferior a 60 bpm antes de iniciar tratamento, perturbações do ritmo cardíaco, doença do nódulo sinusal, insuficiência cardíaca aguda ou instável, ou em associação com inibidores do CYP3A4, nomeadamente, macrólidos (ex. claritromicina, eritromicina).

Em doentes com angina crónica estável, a ivabradina mostrou eficácia semelhante ao atenolol melhorando a capacidade ao exercício e reduzindo os episódios de angina. O estudo BEAUTIFUL adicionou a ivabradina à terapêutica *standard* em 5479 doentes com doença coronária e disfunção sistólica ventricular esquerda. Num subgrupo de doentes, definido retrospectivamente e correspondendo a 13,8% da população total do ensaio clínico, com frequência cardíaca ≥ 70 bpm, a ivabradina não afectou a morte cardiovascular ou a admissão hospitalar por enfarte do miocárdio ou por insuficiência cardíaca (*endpoints* primários). Contudo, reduziu a admissão hospitalar por enfarte do miocárdio fatal e não fatal e a revascularização coronária (*endpoints* secundários). Embora 87% dos doentes estivessem a receber BB, a redução média da frequência cardíaca foi de 6 bpm aos 12 meses de tratamento com a ivabradina.

- G. A trimetazidina não é um vasodilatador coronário e a sua ação parece limitar-se à promoção da melhor utilização metabólica do substrato energético pelas células isquémicas, permanecendo controversa a sua utilização.

Uma revisão da Cochrane, em 2005, que incluiu 23 estudos clínicos com 1378 doentes com angor seguidos, em média, durante 8 semanas, concluiu que a trimetazidina tem uma modesta eficácia comparativamente ao placebo. O estudo VASCO mostrou que na dose de 70mg/dia, o prolongamento da duração total da prova de esforço de 17,2 segundos não foi significativo.

Em Outubro de 2011, a *Commission de Transparence da Haute Autorité de Santé* francesa considerou que dado o reduzido efeito no tratamento da angina e o risco de ocorrer efeitos adversos graves associados com a utilização da trimetazidina [manifestações neurológicas (sintomas parkinsonianos e outras alterações motoras) e alterações hematológicas (trombocitopenia), particularmente em idosos, a relação benefício/risco da trimetazidina é desfavorável pelo que não recomendou a sua comparticipação.

Outras organizações também têm considerado negligenciável e irrelevante a trimetazidina na terapêutica farmacológica da angina estável, nomeadamente, a Sociedade Europeia de Cardiologia não a coloca no seu algoritmo, o *National Institute for Health and Clinical Excellence* e o *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* não a referem, e nos EUA o medicamento não está autorizado.

APOIO CIENTÍFICO

- A. A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- B. A elaboração da proposta da presente Norma teve o apoio científico de A. Nunes Diogo e Rui Ferreira (coordenação científica), Daniel C. Pereira, José A. Oliveira, Rita Calé, Susana Martins.
- C. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- D. A presente Norma tomou em consideração os contributos sustentados cientificamente, recebidos durante o período de discussão pública, foi sujeita a uma avaliação científica e a uma contextualização em termos de custo-efetividade, quer por parte do Departamento da Qualidade na Saúde quer pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas, criada por Despacho n.º 12422/2011, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 8 de setembro, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 181, de 20 de setembro de 2011 e alterada pelo Despacho n.º 7584/2012, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 107, de 1 de junho de 2012, que procedeu à sua validação científica final.
- E. A avaliação científica feita pelo Departamento da Qualidade na Saúde teve o apoio científico do Professor Doutor Henrique Luz Rodrigues, responsável pela supervisão e revisão científica das Normas Clínicas.

APOIO EXECUTIVO

Na elaboração da presente Norma o apoio executivo foi assegurado pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde.

SIGLAS/ACRÓNIMOS

- BB Bloqueadores adrenérgicos beta
BCC Bloqueadores da entrada do cálcio
DHP Dihidropiridinas
RCM Resumo das características do medicamento

BIBLIOGRAFIA

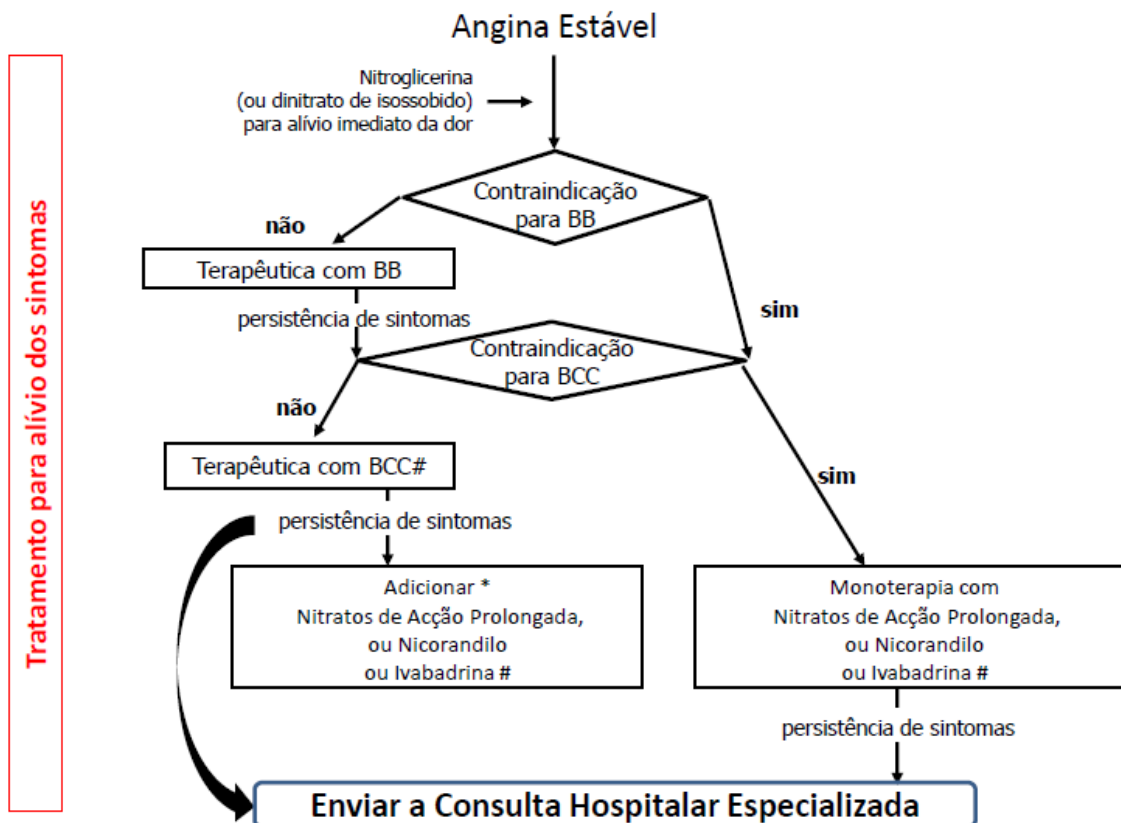
- Ardissino D, Savonitto S, Egstrup K, et al. Selection of medical treatment in stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1516-21.
- Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet* 2000;355:1751-6.
- Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. Amlodipine Study 160 Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1365-70.
- Chugh SK, Dignpal K, Hutchinson T, McDonald CJ, Miller AJ, Lahiri A. A randomized, double-blind comparison of the efficacy and tolerability of once-daily modified-release diltiazem capsules with once-daily amlodipine tablets in patients with stable angina. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:356-64.
- Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD003614
- Deanfield JE, Detry JM, Lichtlen PR, Magnani B, Sellier P, Thaulow E. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1460-7.
- Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II--DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990;66:779-85.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation* 2012;126:e354-e471
- Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-16.
- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341-81.
- Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996;17:96-103.
- Gheorghiade M. No effect of amlodipine on mortality or cardiovascular morbidity in patients with severe chronic heart failure. *Evid Based Cardiovasc Med* 1997;1:45.
- Vastarel Avis. Commission de la Transparence. Haute Autorité de Santé. 5 Octobre 2011. Disponível em: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/vastarel_-_ct-10934.pdf [acedido a 20-04-2013]

- 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: 1269–75
- Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281:1927-36.
- Jackson G. Chronic stable angina--revised guidelines from the American College of Cardiology and American Heart Association. *Int J Clin Pract* 2008;62:353.
- Karlson BW, Emanuelsson H, Herlitz J, Nilsson JE, Olsson G. Evaluation of the antianginal effect of nifedipine: influence of formulation dependent pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:501-6.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; 2 Suppl: 347-56
- Libby P BR, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's Heart Disease, a textbook of cardiovascular medicine: Saunders Elsevier; 2008.
- Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* 2003;14:171–9.
- NICE clinical guideline 126. Management of stable angina. December 2012 Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13549/55660/55660.pdf> [acedido a 21-04-2013]
- 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 randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-25.
- Opie LH, Gersh BJ.eds. *Drugs for the Heart*, 6th edn.Philadelphia: Elsevier; 2005.
- Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1107-14.
- Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.
- Rehmqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 1996;17:76-81.
- Sculpher MJ, Petticrew M, Kelland JL, Elliott RA, Holdright DR, Buxton MJ. Resource allocation for chronic stable angina: a systematic review of effectiveness, costs and cost-effectiveness of alternative interventions. *Health Technol Assess* 1998;2:i-iv, 1-176.
- The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *N Engl J Med* 1988;319:385-92.
- von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:231-8.
- Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529–36.

Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

Anexo I: Algoritmo clínico/árvore de decisão

Terapêutica Farmacológica da Angina Estável



Os não-DHP (verapamil e diltiazem) não devem ser administrados com os BB nem com a Ivabadrina. Não existe evidência da eficácia das DHP associada à ivabradina.

• A terapêutica conjunta com 3 fármacos anti-anginosos apenas deve ser considerada nos doentes que mantenham sintomas em lista de espera para revascularização coronária ou naqueles em que a revascularização coronária não é apropriada ou aceitável



Ácido acetilsalicílico 75 a 150 mg/dia

Estatina

Com objectivo de c-LDL inferior a 70 mg/dl ou, se não for possível atingir este valor, uma redução igual ou superior a 50% do c-LDL.

Inibidor da enzima de conversão da angiotensina (iECA)

Em todos os doentes com hipertensão arterial, diabetes mellitus, fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 40\%$, ou doença renal crónica .

Bloqueador adrenérgico beta no pós enfarte do miocárdio

Anexos 2 – Tabela 1

Características dos principais bloqueadores da entrada do cálcio						
BCC	Diltiazem/LP	Verapamilo/LP	Nifedipina/LP	Amlodipina	Nicardipina	Felodipina
Dose habitual	60-120mg TID LP: 60-180mg BID	80-120 TID LP:180-480mg/dia	20-30mg BID LP:90mg/dia	5-10mg OD	20mg TID LP:30-60mg BID	5-10mg OD
Frequência cardíaca	↓	↓	↑↑	↔	↑	↑
Resistência Vascular Periférica	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓

BCC Bloqueadores da entrada do cálcio TID- três vezes ao dia; BID- duas vezes ao dia; OD- uma vez ao dia; LP: libertação prolongada

Anexos 2 – Tabela 2

Características dos principais nitratos						
Nitrato	Nitroglicerina		Dinitrato de isossorbida		Mononitrato de isossorbida	
Vias de administração	Sublingual / spray	Transdérmico	Sublingual	Oral	Oral	
					Curta acção	Acção Prolongada
Dose	0,3 - 0,6 mg	5 - 10 mg	5 - 10 mg	10 - 60 mg 2 a 3 x/dia	20 mg 2x/dia	40 - 120 mg 1x/dia
Início da Acção	2 a 5 min	15 - 60 min	5 - 20 min	15 - 45 min	30 - 60 min	60 - 90 min
Duração da Acção	20 - 30 min	8- 12 horas	45 - 120 min	2 - 6 horas	3 - 6 horas	10 - 14 horas