

ANGINA INSTÁVEL: EFEITO COMPARATIVO ENTRE DILTIAZEM E PROPRANOLOL

JOSÉ ANTÔNIO F. RAMIRES (Coordenador), ANTÔNIO DE PÁDUA MANSUR, LUIZ ANTÔNIO M. CÉSAR, LEOPOLDO S. PIEGAS, ARI TIMERMAN, NELSON C. NONOHAY, ANTÔNIO ROBERTO AZEVEDO, RENATO VAZ, PROTÁSIO L. DA LUZ

Objetivo — Avaliar o efeito do diltiazem e do propranolol em pacientes com angina instável (AI).

Métodos — Cinquenta e seis pacientes com AI, com idade média de $55,4 \pm 8,5$ anos, sendo 41 do sexo masculino. O estudo, duplo-cego e randomizado, consistiu de 2 grupos de pacientes, do diltiazem e do propranolol, tratados nas primeiras 48 horas, respectivamente, com 180 mg e com 120 mg. Posteriormente, a dose foi ajustada para 240 mg e 160 mg até o 7º dia. O estudo consistiu de avaliação cinecoronariográfica, clínica, eletrocardiográfica e dosagem de CKMB.

Resultados — Observou-se redução significativa do número, duração, intensidade das crises anginosas e do número de comprimidos de nitrato sublingual, igualmente para ambos os grupos. A PAS, PAD, FC e FR foram semelhantes nas avaliações clínicas, exceto na análise isolada de cada grupo, onde ocorreu redução da PAS, PAD e FC no grupo do propranolol. Os níveis séricos da CKMB, as alterações no ECG e na cinecoronariografia foram estatisticamente semelhantes.

Conclusão Embora o diltiazem e o propranolol tenham mecanismos de ação diferentes, ambos demonstraram a presença de efeito protetor no tratamento de pacientes com angina instável.

Palavras chave- insuficiência coronariana, angina instável, terapêutica.

COMPARISON BETWEEN THE EFFECTS OF DILTIAZEM AND PROPRANOLOL IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA

Purpose — To evaluate the effects of diltiazem and propranolol in patients with unstable angina.

Methods — Fifty-six patients with unstable angina, mean age of $55,4 \pm 8,5$, 41 men and 15 women, were evaluated in a randomized, double-blind study of two groups of patients treated with diltiazem or propranolol at total daily doses of 180 mg and 120 mg respectively during the first 48 hours. After that the total daily dose was adjusted to 240 mg and 160 mg, respectively, until the 7th day. The first 48 hours, four times daily, clinical evaluation, CKMB data, ECG were obtained and two times daily until 7th day. A coronary arteriography was done on study entry.

Results — A significant reduction of angina crisis number, duration, intensity and the number of sublingual nitrates doses were observed equally in both groups. The SAP, DAP, HR and RR did not show statistical differences between groups. Individual groups analysis showed significant reductions of SAP, DAP and HR in propranolol group. The CKMB data, ECG alterations and coronary arteriography characteristics were similar.

Conclusion Both drugs were effective for the unstable angina treatment.

Key words coronary artery disease, unstable angina, therapeutic.

Arq Bras Cardiol 58/1: 69-73 — Janeiro 1992

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas—FMUSP,
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia—SP,
Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul.
Correspondência: José Antônio F. Ramires, INCOR
Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44—05403—São Paulo - SP
Recebido para publicação em 11/ 09/1991
Aceito em 7/10/1991

A angina instável (AI) é uma das principais expressões clínicas da insuficiência coronariana aguda, estando associada a mecanismos patogênicos e fisiopatológicos complexos e ainda não totalmente esclarecidos, como: progressão da placa

aterosclerótica; presença de fissura na placa aterosclerótica, dissecção hemorrágica, trombose dinâmica ou intermitente, hiperagregação plaquetária transitória e adesão de leucócitos, com liberação de substâncias vasoativas, produzindo redução do fluxo coronariano por obstrução anatômica e por aumentos dinâmicos da resistência vascular coronariana (vasoconstrição) e, finalmente, o espasmo da artéria coronária¹. Habitualmente, a AI acomete pacientes com obstruções severas da artéria coronária. Contudo, existem relatos demonstrando que esta síndrome pode ocorrer também em pacientes sem comprometimento aterosclerótico coronariano importante^{2,4}. Os valores da mortalidade intrahospitalar e da incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) podem atingir de 8% a 17%, respectivamente, dos pacientes tratados clinicamente⁵. No entanto, sabe-se que a terapêutica clínica através dos nitratos, bloqueadores do cálcio, betabloqueadores, anticoagulantes e AAS, pode estabilizar o quadro clínico⁶ e reduzir o risco de complicações na fase aguda.

O objetivo deste estudo foi comparar o efeito do diltiazem e do propranolol em portadores de angina instável.

MÉTODOS

Foram avaliados cinquenta e seis pacientes com AI, caracterizada por angor igual ou maior que 20 minutos, repetitivos, e/ou angina de começo recente (< 1 mês) aos mínimos esforços. A idade média foi de $55,4 \pm 8,5$ anos, sendo 41 (73,2%) do sexo masculino.

Os critérios de exclusão foram idade acima de 65 anos, bradicardia (FC < 50 bpm), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), insuficiência hepática ou renal severas, fenômeno de Raynaud, antecedentes de hipersensibilidade ao diltiazem e ao propranolol, níveis séricos da isoenzima MB da creatinoquinase (CKMB) acima de 25 UI/l, IAM prévio (< 4 meses), acidente vascular cerebral prévio (< 6 meses) e hipoglicemia.

O estudo, duplo-cego e de distribuição aleatória, consistiu de dois grupos de pacientes: I grupo do diltiazem, tratado com 180 mg ao dia, em 3 doses, durante 48 hs, e quando não havia controle dos sintomas aumentada para 240 mg ao dia, em 4 doses, por 5 dias; II grupo do propranolol, tratado com 120 mg ao dia, em 3 doses, e na ausência de controle dos sintomas aumentada para 160 mg ao dia, em 4 doses, por mais 5 dias. Ambos os grupos foram, durante 7 dias, submetidos a: avaliações clínicas a cada 6 h, nas primeiras 48 h, consistindo

da contagem do número, duração e intensidade das crises anginosas, do número de comprimidos de nitrato sublingual consumidos, das medidas de pressão arterial (PA) com esfigmomanômetro de mercúrio, da frequência cardíaca (FC), da frequência respiratória (FR) e do exame físico. Após 48 horas e até o 7º dia, foram realizadas 2 avaliações clínicas por dia. Consideraram-se a presença ou ausência dos seguintes fatores de risco para doença aterosclerótica coronária: tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipercolesterolemia (colesterol > 240 mg/dl) e diabetes mellitus. Realizou-se eletrocardiograma (ECG) e dosagens dos níveis séricos de CKMB com a mesma frequência das avaliações clínicas. Radiografia de tórax e avaliação laboratorial, que consistia na dosagem do tempo de protrombina, hemograma, glicemia, triglicérides, colesterol, AST, ALT, bilirrubinas, fosfatase alcalina, uréia e creatinina foram realizados na entrada do paciente.

O estudo cinecoronariográfico (CINE) foi feito durante a internação, utilizando-se a técnica de Sones⁷, e a ventriculografia foi analisada pelo método de Dodge⁸, para a obtenção da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE). Quando presente, analisou-se o grau de obstrução local, extensão, aspecto, presença de dissecção, ruptura e/ou presença de trombo da placa aterosclerótica.

O paciente era excluído do estudo quando persistia o quadro anginoso e era necessário a introdução de nitroglicerina endovenosa, sinais ou sintomas de ICC, pressão arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg, bradicardia (FC < 45 bpm), novas ondas Q no ECG, CKMB > 20 UI/l, e lesão de tronco de coronária esquerda (TCE) > 50% na cinecoronariografia.

Análise estatística consistiu de múltiplas comparações realizadas através da análise de variância e do teste "t" pareado para comparações de dados paramétricos. Os não paramétricos foram realizados pelo método do "qui-quadrado". O nível de significância estatística estabelecido foi para $p < 0,05$.

RESULTADOS

A distribuição dos pacientes foi semelhante, em relação a idade média, sexo, tempo de início da doença arterial coronária, IAM prévio e fatores de risco em ambos os grupos (Tab. I). A distribuição de acordo com a manifestação clínica pode ser vista na tabela II. Os achados cineangiográficos foram semelhantes nos dois grupos (Tab III), tanto em relação ao tipo de placa aterosclerótica como quanto ao grau

de obstrução e à função ventricular. A comparação do efeito terapêutico do diltiazem e do propranolol mostrou redução semelhante no número total de crises anginosas e no número de comprimidos de nitroglicerina sublingual consumidos (Tab IV). Não houve diferenças na avaliação das FC entre os dois grupos em cada fase de comparação, inicial (FC1), 3ª e 4ª avaliações (FC2), 9ª e 10ª avaliações (FC3) e final (FC4). No entanto, na comparação intra-grupo nota-se que a FC diminuiu significativamente nos que receberam propranolol (Tab IV). A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foi igual antes e no início do tratamento. Contudo, nas fases 3 e 4 observaram-se valores significativamente menores no grupo pro-

	Grupo		
	Diltiazem	Propranolol	P
n	27	29	
Idade (anos)	54,8 ± 8,5	56,0 ± 8,5	NS
Sexo: masculino	21 (77,8%)	20 (69,0%)	NS
feminino	6 (22,2%)	9 (31,0%)	NS
Cor: branca	24 (88,9%)	27 (93,1%)	NS
preta	3 (11,1%)	2 (6,9%)	NS
Peso (kg)	73,6 ± 13,5	73,8 ± 12,5	NS
ΔT doença arterial coronária (meses)	38,2 ± 43,0	30,6 ± 41,7	NS
IAM prévio	3 (11,1%)	4 (13,8%)	
Fatores de risco (um ou mais)	14 (51,8%)	11 (37,9%)	NS

Δt = intervalo de tempo; IAM = infarto agudo do miocárdio; NS = não significativo.

	Grupo		
	Diltiazem	Propranolol	P
Dor precordial subentrante	15 (55,5)	13 (44,8%)	NS
Mudança de fator desencadeante e dor precordial progressiva	6 (22,2%)	3 (10,3%)	NS
Aumento súbito do número de crises anginosas (< 7 dias)	17 (62,9%)	12 (41,3%)	NS
Dor precordial prolongada em repouso (> 20min).	19 (70,3%)	23 (79,3%)	NS

NS = não significativo.

	Grupo		
	Diltiazem	Propranolol	P
Classificação do tipo de placa (rota/irregular)	7 (26,9%)	5 (20%)	NS
Coronária "normal"	3 (11,5%)	4 (16%)	NS
Obstrução > 70%			
Uniarterial	8 (30,7%)	7 (28,0%)	NS
Biarterial	9 (34,6%)	9 (36,0%)	NS
Triarterial	6 (23,0%)	5 (20,0%)	NS
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo	0,55 ± 0,12	0,52 ± 0,13	NS

NS = não significativo.

	Grupo		
	Diltiazem	Propranolol	P
Nº de crises anginosas			
Início	35	33	NS
Fim	2	3	
Nº de comprimidos de nitroglicerina sublingual consumidos			
Início	41	47	NS
Fim	2	4	
FC1	74,8 ± 10,7	78,9 ± 12,4	NS
FC2	75,0 ± 14,2	73,4 ± 13,9	NS
FC3	74,6 ± 16,8	68,4 ± 10,2	NS
FC4	74,9 ± 13,3	70,6 ± 9,4	NS
PAS1	129,8 ± 21,4	132,0 ± 16,7	NS
PAS2	129,2 ± 25,2	123,7 ± 17,9	NS
PAS3	125,0 ± 16,1	115,8 ± 18,3	< 0,05
PAS4	125,8 ± 16,6	116,3 ± 17,3	< 0,05
PAD1	84,6 ± 14,8	87,5 ± 11,2	NS
PAD2	84,8 ± 16,0	83,2 ± 12,9	NS
PAD3	83,9 ± 12,0	77,0 ± 10,4	< 0,05
PAD4	83,0 ± 10,6	76,5 ± 9,9	< 0,05

FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; 1 = avaliação inicial; 2 = terceira e quarta avaliações; 3 = nona e décima avaliações; 4 = avaliação final.

pranolol (Tab. IV, Fig. 1). Sete pacientes que receberam diltiazem foram excluídos do estudo: dois por aumento da CKMB > 25 UI/l, três por apresentarem infarto do miocárdio, um por bradicardia sinusal e um por edema agudo dos pulmões. No grupo propranolol foram excluídos 11 pacientes, sendo três por apresentarem CKMB > 25 UI/l, quatro por IAM, três por bradicardia sinusal e um por hipotensão arterial. Desta forma não se observaram diferenças entre os grupos, quanto ao número e motivo das exclusões.

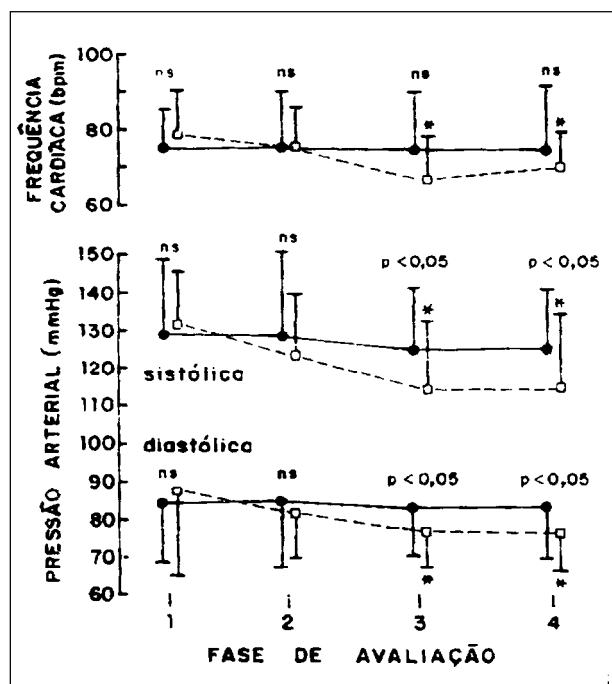


Fig. 1—Variação da frequência cardíaca e da pressão arterial nas diferentes fases de avaliação. ns = não significativo, * $p < 0,05$ (comparação do grupo propranolol com o basal, fase 1), ●—● diltiazem e □—□ propranolol.

DISCUSSÃO

O termo AI engloba um grupo complexo de condições clínicas de diferente patogênese e prognóstico, e caracteriza-se por uma isquemia transitória importante, conseqüente à redução do fluxo coronariano por alterações na placa aterosclerótica ou por fatores extracardíacos em pacientes com lesões coronarianas importantes. A mortalidade e incidência de IAM intra-hospitalar pode atingir, respectivamente, 8% e 17% dos pacientes tratados clinicamente. As principais drogas utilizadas, e de eficácia variável no tratamento da AI, são os nitratos, beta-bloqueadores, bloqueadores do cálcio, anticoagulantes e antiagregantes plaquetários. Frequentemente são utilizados em associação, objetivando o aumento do fluxo coronariano, através da vasodilatação coronariana, a inibição da agregação plaquetária e a redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio, através da redução da pré-carga, resistência vascular sistêmica e frequência cardíaca. Os nitratos são eficazes na AI, principalmente por reduzirem a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e promoverem a vasodilatação coronariana⁹. Os beta-bloqueadores, através da redução do consumo de oxigênio, diminuem a incidência de crises anginosas¹⁰. Os bloqueadores de cálcio, devido a suas propriedades vasodilatadoras, sistêmica e coronariana, mostraram-se também eficazes no tratamen-

to da AI quando se considera o controle dos sintomas como o objetivo desses medicamentos. Theroux e colaboradores observaram uma redução significativa da incidência de IAM nos pacientes tratados com aspirina, heparina ou com a associação aspirina e heparina¹². Entretanto, Held e colaboradores, após análise de vários estudos, não observaram benefícios com o uso dos bloqueadores de cálcio nas síndromes de insuficiência coronariana aguda¹³ e, em um estudo multicêntrico¹⁴, o subgrupo tratado somente com nifedipina teve uma incidência maior de IAM não fatal, o que não se observou na associação da nifedipina com o metoprolol. Outros estudos, principalmente com o uso do verapamil, mostraram, apesar do número reduzido de pacientes, eficácia desses no tratamento da AI^{15,16}. O diltiazem, usando o propranolol como controle, propiciou resultados semelhantes entre eles no controle da dor e na incidência de eventos cardíacos¹⁷. Dois grandes estudos multicêntricos revelaram que a terapia profilática com o diltiazem em pacientes com IAM sem onda Q reduziu tanto a frequência e a intensidade da angina pós IAM quanto a incidência de reinfarto nas primeiras 2 semanas e em 1 ano, e a mortalidade em 1 ano. Porém, nos pacientes com disfunção ventricular esquerda, caracterizada por congestão pulmonar na radiografia torácica, com IAM anterior e com fração de ejeção menor que 40%, são maiores a incidência de reinfarto e a mortalidade de origem cardíaca^{19,20}. Os possíveis mecanismos que explicariam os efeitos benéficos do diltiazem no IAM sem onda Q, onde é pouco freqüente a oclusão da coronária²¹, seriam a vasodilatação coronariana e um aumento do fluxo através da circulação colateral, sem indesejáveis alterações hemodinâmicas. Os diferentes resultados observados com vários bloqueadores de cálcio mostram que, apesar de terem mecanismos de ação semelhantes, possuem particularidades e provavelmente são responsáveis pelas diferentes respostas clínicas observadas²². Por exemplo, a nifedipina, através de uma atividade adrenérgica reflexa, deflagrada pela vasodilatação arterial sistêmica, pode aumentar a FC e, conseqüentemente, o consumo de O_2 pelo músculo cardíaco, enquanto o verapamil e o diltiazem tendem a reduzir a FC^{23,24}. Este trabalho, duplo-cego e randomizado, também comparou os efeitos do diltiazem com os do propranolol nos pacientes com AI, e observou que ambas as drogas foram igualmente eficazes no controle da dor e no consumo de nitroglicerina sublingual sem que houvesse diferença no comportamento dos parâmetros hemodinâmicos.

Constatamos que, apesar dos mecanismos de ação serem diferentes, ambas apresentaram a mesma eficácia. O propranolol reduziu significativamente a FC, a PAS e PAD, com conseqüente diminuição do consumo de oxigênio, permitindo deste modo o controle da isquemia e da angina. Em contrapartida, as alterações do diltiazem sobre a FC e a PA foram discretas, não produzindo efeito significativo sobre o consumo de oxigênio. Como a melhora clínica deste grupo foi semelhante à do propranolol, é possível que o efeito vasodilatador coronário tenha sido o principal mecanismo do diltiazem para a proteção destes pacientes.

Em conclusão, podemos admitir que o diltiazem apresentou eficácia comparável à do propranolol na estabilização dos pacientes com AI e, deste modo, pode ser útil o seu emprego na estabilização clínica destes pacientes até a definição da necessidade de se complementar através da angioplastia ou da cirurgia de revascularização do miocárdio.

AGRADECIMENTOS

Interpretação cineangiográfica: Drs. Si-guemituzo Arie e Amanda Guerra Souza. Interpretação eletrocardiográfica: Drs. Paulo Moffa e Helena Abrahão. Análise estatística: Sra. Paula Strassmann.

REFERÊNCIAS

1. Braunwald E—Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 3rd ed. Philadelphia- W. B. Saunders Company, 1988; 1353-9.
2. Ambrose JA, Winters SL, Arora R, et al—Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 7: 472-8.
3. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, Fitzgerald GA—Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med*, 1986; 315: 983-9.
4. Willerson JT, Hillis LD, Winniford MD, Buja LM—Speculations regarding mechanisms responsible for acute ischemia syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 8: 245-50.
5. Gazes PC, Moble EM, Faris HM, et al—Pre-infarction (unstable) angina. A prospective study—ten years follow-up. *Circulation*, 1973; 48: 331-7.
6. Conti CR, Hill JA, Mayfield WR—Unstable angina pectoris: pathogenesis and management. *Curr Probl Cardiol*, 1989, 14: 568-75.
7. Sones Jr FM, Shirey EK—Cinecoronary arteriography. *Mod Conc Cardiovasc Dis*, 1962; 31: 735-8.
8. Dodge HT, Saudler HS, Baxley WA, Hawley RR—Usefulness and limitations of radiographic methods for determining left ventricular volume. *Am J Cardiol*, 1966; 18: 10-6.
9. McGregor M—The nitrates and myocardial ischemia. *Circulation*, 1982; 66: 689-92.
10. Frishman WH—Multifactorial actions of beta-adrenergic blocking drugs in ischemic heart disease. Current concepts. *Circulation*, 1983; 67 (suppl I): 11-20.
11. Gerstenblith G, Ouyang P, Achuff SC, et al—Nifedipine in unstable angina: A double blind, randomized trial. *N Engl J Med*, 1982; 306: 885-9.
12. Theroux P, Ouimet H, McCans J et al—Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*, 1988; 319: 1105-11.
13. Held PH, Yusuf S, Furberg CD—Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J*, 1989; 299: 1187-22.
14. Holland Inter-University Nifedipine Metoprolol Trial (HINT) Research Group—Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomized, double-blind, placebo controlled comparison of recurrent ischemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J*, 1986; 56: 400-13.
15. Parodi O, Maseri A, Simonetti I—Management of unstable angina at rest by verapamil. A double blind cross-over study in coronary care unit. *Br Heart J*, 1979; 41: 167-74.
16. Mehta J, Pepine CJ, Day M, et al—Short-term efficacy of oral verapamil in rest angina: A double-blind placebo controlled trial in CCU patients. *Am J Med*, 1981; 71: 977-82.
17. Andre-Fouet X, Usdin JP, Gayet C, et al—Comparison of shortterm efficacy of diltiazem and propranolol in unstable angina at rest: A randomized trial in 70 patients. *Eur Heart J*, 1983; 4: 691 -98.
18. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, et al—Randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol*, 1985; 5: 717-22.
19. Gibson RS, Boden WE, Theroux P et al—Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction: results of a double-blind, randomized multicenter trial. *N Engl J Med*, 1986; 315: 423-29.
20. The Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial Research Group—The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J med*, 1988; 319: 385-92.
21. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS et al—Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1986; 315: 417-23.
22. Parnley WW—New calcium antagonists: Relevance of vasoselectivity. *Am Heart J*, 1990; 120: 1408-13.
23. Opie LE, Buhler FR, Fleckenstein A et al—Working group on classification of calcium antagonists for cardiovascular disease. *Am J C ardiol*, 1987; 60: 630-2.
24. Felinz J - Nifedipine in myocardial ischemia, systemic hypertension and the other cardiovascular disorders. *Ann Intern Med*, 1986; 105: 714-29.