

NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

111 anos
1899-2011

Direção-Geral da Saúde
www.dgs.pt
Ministério da Saúde



NÚMERO: 046/2011

DATA: 27/12/2011

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 c) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 66/2007, de 29 de maio, na redação dada pelo Decreto Regulamentar nº 21/2008, de 2 de dezembro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte

I – NORMA

1. Na terapêutica farmacológica da angina estável são fármacos de primeira linha os bloqueadores beta-adrenérgicos (BB) e os antagonistas dos canais de cálcio (ACC) (Classe de recomendação Ia, Nível de evidência A).
2. Os bloqueadores beta-adrenérgicos, ao contrário dos antagonistas dos canais de cálcio, demonstraram não só eficácia clínica como eficácia prognóstica pelo que, em igualdade de circunstâncias, são a primeira opção terapêutica (Classe de recomendação Ia, Nível de evidência A).
3. Os nitratos de ação rápida, por via sub-lingual ou em *spray*, são sempre prescritos para o tratamento da crise aguda de angina (Classe de recomendação I, Nível de evidência B).
4. Os nitratos de ação prolongada, por via transdérmica ou por via oral de libertação prolongada, são adicionados quer aos beta-bloqueantes quer aos antagonistas dos canais de cálcio quer, finalmente, à associação de beta-bloqueantes com antagonistas dos canais de cálcio, quando a eficácia no controlo dos sintomas não está atingida (Classe de recomendação I, Nível de evidência C).
5. 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 (Classe de recomendação IIb, Nível de evidência B).
6. A ivabradina é utilizada como alternativa aos beta-bloqueantes ou antagonistas dos canais de cálcio quando estes fármacos estão contra-indicados ou não são tolerados.
7. A ivabradina é adicionada aos beta-bloqueantes ou antagonistas dos canais de cálcio quando o efeito cronotrópico negativo obtido for insuficiente (Classe de recomendação IIa, Nível de evidência B).
8. O algoritmo clínico/árvore de decisão referente à presente Norma encontra-se em Anexo.
9. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.

II – CRITÉRIOS

- a) Angina estável é um síndrome clínico caracterizado pelo aparecimento de dor ou de desconforto no peito, 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.
- b) Os tratamentos anticoagulante, antiagregante plaquetário, hipolipemiante e das comorbilidades não são abrangidos pela presente Norma, bem como as indicações para revascularização por angioplastia ou cirurgia.
- c) A terapêutica farmacológica para alívio sintomático na angina estável deve ser individualizada e baseada:
- nas comorbilidades presentes, nomeadamente diabetes, doença pulmonar obstrutiva crónica, perturbações do ritmo cardíaco e insuficiência cardíaca;
 - nas contra-indicações e efeitos adversos de cada fármaco;
 - no perfil individual de cada doente.
- d) Os BB reduzem o consumo miocárdico de oxigénio, através da inibição competitiva dos receptores beta-adrenérgicos, conduzindo à redução da frequência cardíaca, diminuição 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 contra-indicações relativas, como doença pulmonar obstrutiva crónica, alterações da condução aurículo-ventricular e insuficiência cardíaca aguda;
 - os efeitos adversos mais frequentes dos BB, são: fadiga, bronco-constricção, disfunção erétil, diminuição da libido e alteração do metabolismo dos hidratos de carbono;
 - alguns BB são relativamente cardio-seletivos, com maior inibição dos receptores beta₁ cardíacos, comparativamente com a inibição dos receptores beta₂ brônquicos, pelo que promovem, em menor grau, efeitos sobre a resistência das vias aéreas (atenolol, metoprolol, bisoprolol e nebivolol).
- e) Os ACC podem ser classificados em duas classes distintas, dihidropiridinas (DHP) e não-dihidropiridinas (não-DHP) que se distinguem por uma maior seletividade vascular das DHP (amlodipina, nifedipina, lecanidipina e felodipina). Por outro lado, os não-DHP (verapamil e diltiazem) causam algum grau de depressão da contractilidade cardíaca, redução da frequência cardíaca e inibição do nóculo AV.
- f) Nos ACC deve ser evitado o uso de dihidropiridinas (DHP) de ação curta, como a nifedipina de ação curta, porque estão associados a uma taquicardia reflexa e fenómeno de roubo com aumento do risco de eventos cardíacos adversos. Assim, privilegia-se o uso de ACC de ação longa (amlodipina) ou antagonistas dos canais de cálcio de ação 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:

- i. os ACC-não-DHP, verapamil e diltiazem, estão contra-indicados na insuficiência cardíaca e em doentes com bradicardia ou bloqueio AV e não devem ser usados em combinação com BB, porque aumentam o risco de perturbações da condução, risco muito frequente nos doentes idosos;
 - ii. em oposição, os ACC-DHP são adequados ao uso em combinação com terapêutica BB, que oferece a vantagem de redução do risco da taquicardia reflexa associada aos DHP;
 - iii. doentes com insuficiência cardíaca e angina podem ser tratados com segurança com ACC-DHP de ação longa ou libertação retardada (amlodipina, lecanidipina e felodipina);
 - iv. os efeitos adversos dos ACC 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 ACC-não-DHP, mais especificamente o verapamil, 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.
- g) Os BB, tal como os ACC, são fármacos de primeira linha no tratamento da angina estável. A decisão sobre qual o fármaco a iniciar depende, essencialmente, das co-morbilidades e contra-indicações, tal como recomendado pelas *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia, NICE *clinical guidelines* e do *American College of Cardiology*.
- h) Se os sintomas do doente não forem satisfatoriamente controlados com qualquer opção inicial (BB ou ACC), sugere-se a combinação dos dois. As recomendações são bem claras, preconizando que não deve ser utilizado por rotina outro grupo farmacológico, para além dos BB ou antagonistas dos canais do cálcio, na terapêutica da angina estável.
- i) Se um doente não conseguir tolerar BB e ACC ou ambos estejam contra-indicados, deve considerar-se a utilização de nitratos ou ivabradina ou nicorandil.
- j) O nicorandil tem um efeito semelhante ao dos nitratos e só deve ser utilizado quando os nitratos provoquem efeitos secundários intoleráveis (I-C).
- k) 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. Nestas situações, os BB não devem ser usados, porque agravam o espasmo, sendo a terapêutica de primeira linha os ACC.
- l) O mecanismo de ação dos nitratos é o relaxamento do músculo liso. O efeito vasodilatador exerce-se na parede arterial e venosa, com predomínio de venodilatação. A ação vasodilatadora reduz a pré-carga e, por conseguinte, diminui a tensão de parede do miocárdio e as necessidades de oxigénio.
- m) Ao reduzir os volumes e o consumo de oxigénio, os nitratos aumentam a capacidade de esforço em doentes com angina estável, prolongam o tempo até ao aparecimento de *angor* e de 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 em vasos colaterais, quer por diminuição da pressão diastólica do ventrículo esquerdo.

- i. os nitratos parecem produzir um efeito anti-anginoso superior, quando associados a BB ou ACC;
 - ii. os nitratos de ação imediata, nitroglicerina sub-lingual ou em *spray* e de nitrato de isossorbido, são usados para alívio sintomático em episódios de *angor*;
 - iii. os nitratos de ação imediata, nitroglicerina sub-lingual ou em *spray* e de nitrato de isossorbido também são usados, de forma preventiva, quando administrados antes de esforço capaz de desencadear *angor*;
 - iv. os efeitos secundários mais frequentes são as cefaleias e o *flushing*. Em caso de sobredosagem podem ocorrer hipotensão e taquicárdia;
 - v. os nitratos de ação prolongada, dinitrato de isossorbido, mononitrato de isossorbido, nitroglicerina de libertação transdérmica, reduzem a frequência e a gravidade dos acessos anginosos e podem melhorar a tolerância ao esforço;
 - vi. os nitratos de ação prolongada, dinitrato de isossorbido, mononitrato de isossorbido, nitroglicerina de libertação transdérmica não está demonstrado que melhorem o prognóstico após enfarte agudo do miocárdio;
 - vii. o horário de administração deve garantir um intervalo diário sem níveis plasmáticos de nitratos para evitar o aparecimento de taquifilaxia (“tolerância”).
- n) A ivabradina atua sobre o nódulo sinusal, através da inibição da corrente I_f e tem efeito cronotrópico negativo e apenas tem indicação terapêutica em doentes que apresentem ritmo sinusal, estando formalmente contra-indicada em casos de fibrilhação ou *flutter* auricular ou outros ritmos não sinusais (por ex. ritmo de *pacing*).

III – 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 e da Administração Central do Sistema de Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.

- e) A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores, que constam nos bilhetes de identidade que se encontram em Anexo e dela fazem parte integrante:
- % de pessoas inscritas com diagnóstico de angina estável;
 - % de pessoas inscritas com angina estável com prescrição de beta-bloqueantes e/ou antagonistas dos canais de cálcio;
 - % do custo de fármacos genéricos de beta-bloqueantes ou antagonistas dos canais de cálcio no total da prescrição deste grupo na angina estável.

IV – FUNDAMENTAÇÃO

- a) os grandes ensaios clínicos com BB na angina estável (APSYS e TIBETE) comprovaram que o benefício do tratamento com BB ou antagonistas dos canais do cálcio, era similar e que a sua utilização promovia um excelente prognóstico a longo prazo, particularmente no sexo feminino e em doentes não diabéticos. Um estudo efetuado em doentes com angina estável comparou o atenolol com placebo (ASIST Trial), tendo demonstrado maior incidência de eventos e sintomas no braço do placebo. Este estudo confirmou o efeito benéfico anti-anginoso dos BB na angina estável. O risco de morte cardiovascular ou enfarte agudo do miocárdio é reduzido em cerca de 30% nos doentes com angina pós-enfarte, que estejam medicados com betabloqueantes.
- 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 considerados fármacos de classe I nesta população;
 - na Tabela 1, em anexo, estão enumerados os principais BB utilizados na prática diária e as suas principais características;
 - na Tabela 4, em anexo, estão indicados os estudos em que se baseiam as opções terapêuticas relativas aos BB.
- b) os ACC são fármacos anti-isquémicos e anti-anginosos, amplamente reconhecidos, constituindo um grupo heterogéneo de fármacos que inibe seletivamente o influxo de cálcio através dos canais tipo-L no músculo liso vascular e no miocárdio. Têm como principal mecanismo de ação a diminuição da resistência vascular coronária e aumento do fluxo coronário mas contribuem, também, para uma diminuição das necessidades de oxigénio por parte do miocárdio, ao reduzirem as resistências vasculares sistémicas e a pressão arterial.
- na Tabela 2, em Anexo, estão enumerados os principais antagonistas dos canais de cálcio usados na prática diária e suas características farmacodinâmicas e farmacocinéticas;
 - há evidência clínica, em meta-análises e estudos aleatorizados, que a terapêutica com ACC é, geralmente, tão eficaz como a terapêutica com beta-bloqueantes na redução dos eventos isquémicos e melhoria da tolerância ao exercício, embora também

- indiquem que os beta-bloqueantes são mais eficazes na redução dos sintomas anginosos (Tabela 4, em Anexo);
- iii. por outro lado, existem poucos estudos a comparar a eficácia dos diferentes ACC na redução dos sintomas anginosos. A sua escolha vai depender, assim, das comorbilidades, da frequência cardíaca em repouso e da interação com outros fármacos;
 - iv. não existe evidência que suporte o uso dos antagonistas dos canais de cálcio 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, que apresentem contra-indicações ou intolerância à terapêutica beta-bloqueante.

V – 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. Nunes Diogo e Rui Ferreira (coordenação científica), Carlos Silva Vaz (coordenação executiva), Daniel C. Pereira, José A. Oliveira, Rita Calé, Susana Martins.
- c) A presente Norma foi visada pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas.
- d) A versão de teste da presente Norma vai ser submetida à audição das sociedades científicas.
- e) Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- f) Durante o período de audição só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio disponível no site desta Direção-Geral, acompanhados das respetivas declarações de interesse.

SIGLAS/ACRÓNIMOS

ACC	antagonistas dos canais de cálcio
BB	beta-bloqueantes

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, Diggall 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.

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.

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.

Gheorghiadu M. No effect of amlodipine on mortality or cardiovascular morbidity in patients with severe chronic heart failure. *Evid Based Cardiovasc Med* 1997;1:45.

Guidelines of the management angina pectoris of the European Society of Cardiology. Doi: 10.1093 / eurheartj/ehl002.

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.

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.

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.

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;14:171-179.

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 GB. *Drugs for the Heart*: Elsevier Saunders; 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 (APSYS). 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.

Stable angina: full guideline (27 July 2011).

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;26:2529-2536.

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.

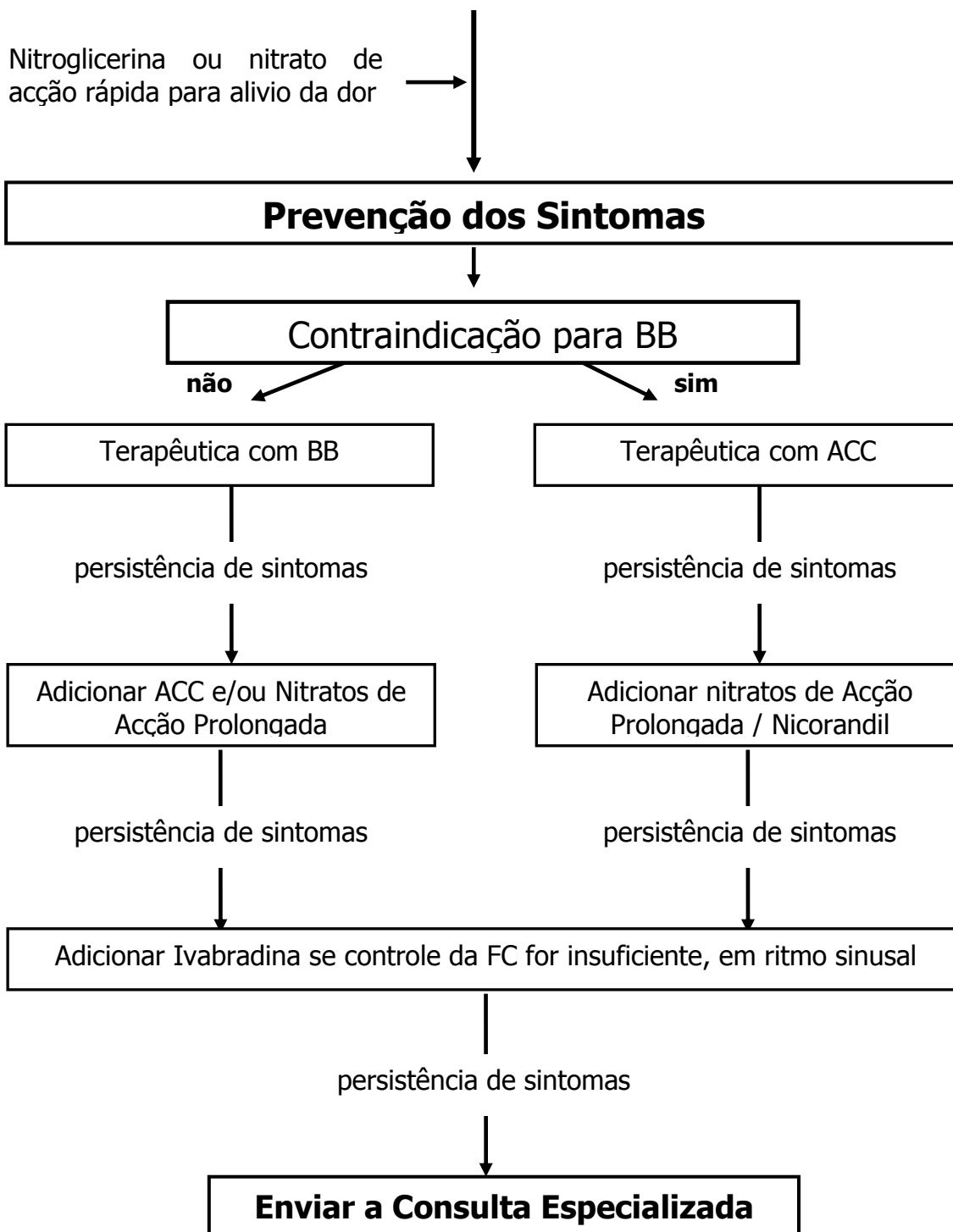
Von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. J Am Coll Cardiol 1995;25:231-8.



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

Anexo I - Terapêutica Farmacológica da Angina Estável

Terapêutica Farmacológica da Angina Estável



Anexo II – Tabela 1

NOME	Frequência toma diária	Total dose diária	Indicação principal
Metoprolol / tartarato 25 mg	1 x dia	25 mg	Angina e após enfarte do miocárdio
Metoprolol / tartarato 50 mg	1 x dia	50 mg	Angina e após enfarte do miocárdio
Metoprolol / tartarato 100 mg	1 x dia	100 mg	Angina e após enfarte do miocárdio
Atenolol 25 mg	1 x dia	25 mg	Angina e após enfarte do miocárdio
Atenolol 50 mg	1 x dia	50 mg	Angina e após enfarte do miocárdio
Atenolol 100 mg	1 x dia	100 mg	Angina e após enfarte do miocárdio
Propranolol 10 mg	2 x dia	20 mg	Angina e após enfarte do miocárdio
Propranolol 20 mg	2 x dia	40 mg	Angina e após enfarte do miocárdio
Propranolol 40 mg	2 x dia	80 mg	Angina e após enfarte do miocárdio
Propranolol 60 mg	2 x dia	120 mg	Angina e após enfarte do miocárdio
Propranolol SR 120	1 x dia	120 mg	Angina e após enfarte do miocárdio
Propranolol SR 160	1 x dia	160 mg	Angina e após enfarte do miocárdio
Carvedilol	3,125 a 25 mg 2 x dia	6,25 a 50 mg	Insuficiência cardíaca
Bisoprolol	2,5 a 10 mg 1 x dia	2,5 a 10 mg	Insuficiência cardíaca
Nebivolol	2,5 a 10 mg 1 x dia	2,5 a 10 mg	Insuficiência cardíaca

Anexo II – Tabela 2

	Características dos principais antagonistas dos canais de cálcio					
ACC	Diltiazem/LP	Verapamil/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
Farmacocinética e metabolismo	Biodisponibilidade: 40-70% Início de acção: 30-60min Pico: 2-3/6-11h ½ vida: 3,5/5-7h Eliminação: 60% hepática, restante renal	Biodisponibilidade: 20-35% Início de acção: 30min Pico: 1-2/7-9h ½ vida: 3-7h Eliminação: 85% hepática (1ªpassagem)	Biodisponibilidade: 65-75/86% Início de acção: 20min Pico: 0,5/6h ½ vida: 2-5h Eliminação: hepática	Biodisponibilidade: 60-90% Início de acção: 0,5-1h Pico: 6-12h ½ vida: 30-50h Eliminação: hepática	Biodisponibilidade: 30% Início de acção: 20min Pico: 0,5-2h ½ vida: 2-4h Eliminação: hepática	Biodisponibilidade: 20% Início de acção: 2h Pico: 2-5h ½ vida: 11-16h Eliminação: hepática
Frequência cardíaca	↓	↓	↑↑	↔	↑	↑
Resistência Vascular Periférica	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓

ACC antagonista dos canais de cálcio TID- três vezes ao dia; BID- duas vezes ao dia; OD- uma vez ao dia; LP: libertação prolongada

Anexo II – Tabela 3

	Características dos principais nitratos					
Nitrato	Nitroglicerina		Dinitrato Isassorbido		Mononitrato Isassorbido	
	Sublingual	Transdérmico	Sublingual	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	60 - 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	80- 12 min	45 - 120 min	2 - 6 min	3 - 6 min	10 - 14 min

Anexo II – Tabela 4

Estudos clínicos importantes com ACC na Angina Estável						
Estudo	Objectivo do estudo	Critério de inclusão	End-point primário	Número de doentes	Resultados principais	Referência
CAMELOT	Amlodipina 10mg ou enalapril 20mg vs placebo na incidência de eventos CV	Dts com CAD documentada por angiografia (estenose >20%) e PAD<100mmHg	Eventos CV (morte CV, EAM não fatal, ressuscitado de PCR, revascularização coronária, internamento por angina ou IC, AVC/AIT fatal ou não-fatal e DAP de novo) para amlodipina vs placebo	1991 dts	Eventos CV 23,1%placebo vs 16,6% amlodipina (p=0,003)	JAMA 2004;292:2217-2225
CAPE	Amlodipina 5mg (10 mg após 4 semanas) vs placebo no padrão circadiano de isquémia miocárdica	Dts com angina estável crónica com ≥3 episódios de angina/sem, ≥4 episódios isquémicos com depressão de ST≥20 min no Holter 48h	Eventos isquémicos sintomáticos e assintomáticos em Holter nas 24h	250 dts	Redução da frequência da depressão de ST amlodipina 60% vs 44% placebo (p=0,025); Redução de angina amlodipina 70% vs placebo 44% (p=0,0001)	J Am Coll Cardiol 1994;24:1460-1467
ACTION	Nifedipina acção longa 60mg/dia vs placebo na incidência de eventos CV major	Angina estável crónica	Eventos CV major (morte, EAM, angina refractária, IC de novo, AVC major, revascularização periférica)	7665 dts	Eventos CV 4,6/100 dts/ano nifedipina vs 4,75/100 dts/ano placebo (p=0,54)	Lancet 2004;364:849-857
IMAGE	Metoprolol LP 200mg OD vs nifedipina LP20mg 2x/dia na tolerância ao exercício	Angina estável crónica	Tolerância ao exercício na prova de esforço	280 dts	Melhoria da tolerância ao esforço mais significativa com metoprolol vs nifedipina (p<0,05)	J Am Coll Cardiol 1995;25:1516-1521

APSYS	Metoprolol 200mg OD vs Verapamil LP 240 BID na incidência de eventos CV a longo prazo	Dts<70 anos e angina estável crónica	Eventos CV combinados (morte, EAM não fatal, angina incapacitante ou instável, eventos cerebrovasculares e vasculares periféricos)	809 dts	Eventos CV 30,8% metoprolol vs 29,3% verapamil (p>0,05)	<i>Eur Heart J</i> 1996;17:76-81
TIBBS	Bisoprolol (10mg OD fase 1 e 20mg OD fase 2) vs nifedipina LP (20mg BID fase 1 e 40 mg BID fase 2) na redução dos episódios isquémicos transitórios	Dts com angina estável crónica, prova de esforço positiva e >2 episódios isquémicos transitórios no Holter 48h	Número e duração de episódios isquémicos transitórios em Holter 48h	330 dts	Ambos os fármacos reduziram o número e a duração dos episódios transitórios isquémicos, mas o bisoprolol foi mais eficaz em ambas as doses estudadas.	<i>J Am Coll Cardiol</i> 1995;25:231-238
TIBET	Atenolol 50mg BID vs nifedipina LP 20mg BID vs atenolol+nifedipina e o seu efeito no exercício e isquémia ambulatória	Angina estável crónica	Parâmetros da prova de esforço e monitorização de ST em Holter 48h	608 dts	Melhoria dos parâmetros de exercício e redução de eventos isquémicos ambulatórios com ambos os fármacos, mas pouca vantagem na terapêutica de combinação	<i>Eur Heart J</i> 1996;17:96-103

CV- cardiovasculares; Dts – doentes; CAD- doença coronária; PAD-pressão arterial diastólica; EAM. Enfarte agudo do miocárdio; PCR- paragem cardio-respiratória; IC- insuficiência cardíaca; AVC/AIT- acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório; DAP- doença arterial periférica; LP- libertação prolongada; OD- toma única diária; BID- duas vezes ao dia

ANEXO III Bilhetes de identidade de indicadores

Designação	Percentagem de inscritos com diagnóstico de angina estável		
Dimensão	Transversal	Entidade gestora	ACES
Norma	Angina estável	Período aplicável	Ano
Objectivo	Aplicar a Norma da DGS		
Descrição do indicador	Indicador que exprime a capacidade de diagnóstico		
Frequência de monitorização	Trimestral	Unidade de medida	Percentagem
Responsável pela monitorização	ACES / ARS	Fórmula	A / B x 100
		Output	Percentagem de inscritos
Prazo entrega reporting	Dia 25 do mês n+1	Valor de referência	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Órgão fiscalizador	ARS	Meta	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Crítérios de inclusão	<p>Numerador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Denominador; - Ter diagnóstico de angina estável (K74) sinalizado como activo na sua lista de problemas. <p>Denominador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ter inscrição no ACES, no período em análise. 		
Observações			
Factor crítico			

Variáveis	Definição	Fonte informação/ SI	Unidade de medida
A - Numerador	N.º de inscritos com diagnóstico de angina estável	SI USF/UCSP	N.º de inscritos
B - Denominador	N.º de inscritos	SI USF/UCSP	N.º de inscritos

Designação	Percentagem de inscritos com diagnóstico de angina estável com prescrição de beta bloqueadores e/ou antagonistas dos canais de cálcio		
Dimensão	Efectividade	Entidade gestora	ACES
Norma	Angina estável	Período aplicável	Ano
Objectivo	Aplicar a Norma da DGS		
Descrição do indicador	Indicador que exprime a capacidade de diagnóstico e terapêutica		
Frequência de monitorização	Trimestral	Unidade de medida	Percentagem
Responsável pela monitorização	ACES / ARS	Fórmula	A / B x 100
		Output	Percentagem de inscritos
Prazo entrega reporting	Dia 25 do mês n+1	Valor de referência	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Órgão fiscalizador	ARS	Meta	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
CrITÉrios de inclusão	<p>Numerador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Denominador; - Ter pelo menos uma prescrição de beta bloqueantes (GFT 3.4.4.2) e/ou antagonistas dos canais de cálcio (GFT 3.2.4 e 3.4.3), cada um isoladamente ou ambos em associação. <p>Denominador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ter inscrição no ACES, no período em análise; - Ter diagnóstico de angina estável (K74) sinalizado como activo na sua lista de problemas. 		
Observações			
Factor crítico			

Variáveis	Definição	Fonte informação/ SI	Unidade de medida
A - Numerador	N.º de inscritos com diagnóstico de angina estável com pelo menos uma prescrição de beta bloqueantes e/ou antagonistas dos canais de cálcio	SI USF/UCSP	N.º de inscritos
B - Denominador	N.º de inscritos com diagnóstico de angina estável	SI USF/UCSP	N.º de inscritos

Designação	Percentagem do valor de prescrição de medicamentos genéricos beta bloqueadores e/ou antagonistas dos canais de cálcio no total de prescrições deste grupo		
Dimensão	Eficiência	Entidade gestora	ACES
Norma	Angina estável	Período aplicável	Ano
Objectivo	Aplicar a Norma da DGS		
Descrição do indicador	Indicador que exprime a capacidade de diagnóstico e terapêutica		
Frequência de monitorização	Trimestral	Unidade de medida	Percentagem
Responsável pela monitorização	ACES / ARS	Fórmula	A / B x 100
		Output	Percentagem
Prazo entrega reporting	Dia 25 do mês n+1	Valor de referência	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Órgão fiscalizador	ARS	Meta	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Critérios de inclusão	<p>Numerador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ter inscrição no ACES, no período em análise; - Ter diagnóstico de angina estável (K74) sinalizado como activo na sua lista de problemas; - Valor total da prescrição de medicamentos genéricos beta bloqueantes (GFT 3.4.4.2) e/ou antagonistas dos canais de cálcio (GFT 3.2.4 e 3.4.3), cada um isoladamente ou ambos em associação. <p>Denominador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ter inscrição no ACES, no período em análise; - Ter diagnóstico de angina estável (K74) sinalizado como activo na sua lista de problemas; - Valor total da prescrição de beta bloqueantes (GFT 3.4.4.2) e/ou antagonistas dos canais de cálcio (GFT 3.2.4 e 3.4.3), cada um isoladamente ou ambos em associação. 		
Observações			
Factor crítico			

Variáveis	Definição	Fonte informação/ SI	Unidade de medida
A - Numerador	Valor total da prescrição de medicamentos genéricos beta bloqueantes e/ou antagonistas dos canais de cálcio a inscritos com diagnóstico de angina estável	SI USF/UCSP	€
B - Denominador	Valor total da prescrição de beta bloqueantes e/ou antagonistas dos canais de cálcio a inscritos com diagnóstico de angina estável	SI USF/UCSP	€