

Ineficácia do Diltiazem na Prevenção da Reestenose após Angioplastia Coronária

Luiz Fernando L. Tanajura, Amanda G. M. R. Sousa, Fausto Feres, Taufic Atallah, Ibraim M. F. Pinto, Marinella P. Centemero,

Áurea J. Chaves, Luiz Alberto P. Mattos, Hellman Campos Martins, Ronaldo Leão Abud, J. Eduardo M. R. Sousa
São Paulo, SP

Objetivo - Avaliar o possível efeito do diltiazem na prevenção da reestenose pós-angioplastia coronária (ATC).

Métodos - Foram analisados 89 pacientes dilatados com sucesso, divididos em 2 grupos: A) 44 pacientes (50%) tratados com diltiazem (180mg/dia), iniciado imediatamente após a ATC e mantido por 6 meses, com 52 lesões tratadas; B) 45 pacientes (50%) tratados com placebo (3 comprimidos/dia), prescrito de forma análoga, com 54 estenoses dilatadas. Critérios de inclusão: angina crônica, ATC de lesões primárias em coronárias nativas. Critérios de exclusão: indicação precisa (hipertensão arterial sistêmica, angina vaso-espástica) ou contra-indicações (insuficiência cardíaca, bradicardia <60, bloqueios AV) ao diltiazem, ATC de oclusões crônicas ou lesões ostiais e dilatações na fase precoce (1º mês) do infarto do miocárdio. Os pacientes foram randomizados para uso de diltiazem ou placebo de forma prospectiva, randomizada e duplo-cega. Definiu-se reestenose como lesão >50% no(s) local(ais) dilatado(s), em reestudo angiográfico 6 meses após a ATC, ou antes, por indicação clínica.

Resultados - Ambos os grupos mostraram-se semelhantes em relação ao sexo feminino (A=13% x B=11%, p=NS), idade >70 anos (A=7% x B=2%, p=NS), quadro clínico de angina estável (A=43% x B=51%, p=NS) ou instável (A=57% x B=49%, p=NS) e ATC uniarterial (A=91% x B=87%, p=NS) ou multiarterial (A=9% x B=13%, p=NS). Foram reestudados 39 do grupo A e 43 do grupo B (p=NS). Observou-se reestenose em 17 de A e em 16 de B (p=NS). O índice de reestenose por lesão dilatada foi 39% em A e 31% em B (p=NS).

Conclusão - O diltiazem mostrou-se ineficaz na prevenção da reestenose.

Palavras-chave: angioplastia coronária, reestenose, diltiazem

Inefficacy of Diltiazem in the Prevention of Restenosis Following Coronary Angioplasty

Purpose - To evaluate the efficacy of diltiazem in preventing restenosis after balloon angioplasty (PTCA).

Methods - Eighty-nine patients who were undergone to successful PTCA, were divided them in 2 groups (G): A) 44 patients (50%) who received diltiazem (180mg tid) immediately after PTCA and were kept on it for 6 months; B) 45 patients (50%) who received placebo. Fifty two lesions were dilated in GA and 54 in GB. Patients were excluded from analysis for several reasons, including: necessity of diltiazem or others calcium channel blockers use; heart failure, bradicardia, AV block of any degree, PTCA to chronic total occlusion, ostial lesions and AMI less than 30 days prior to PTCA. Patients were randomized to either the active drug or placebo in a double blind fashion. Restenosis was defined as a 50% lesion. Patients underwent late angiography either at 6 months or sooner if clinically indicated.

Results - Both G were similar to age >70 years (A=7% vs B=4% - p=NS), sex (A=13% vs B=11% - p=NS), stable angina (A=43% vs B=51%), unstable angina (A=57% vs B=49% - p=NS) and single vessel (A=91% vs B=87% - p=NS) or multivessel (A=9% vs B=13% - p=NS) PTCA. We studied 39/44 (89%) patients in GA and 43/45 (96%) in GB (p=NS). We observed restenosis in 17/39 (43%) in GA and 16/43 (37%) in GB (p=NS). The restenosis rate per lesion was 39% in GA and 31% in GB (p=NS).

Conclusion - Diltiazem was ineffective in the prevention of restenosis following PTCA.

Arq Bras Cardiol, volume 62 (nº2), 99-102, 1994

Key-words: Coronary angioplasty, restenosis, diltiazem

A angioplastia coronária (ATC), método alternativo de revascularização miocárdica, é recomendada, atualmente, a contingente expressivo de paciente com doença arterial coronária. Em casos selecionados, esta técnica proporciona índices elevados de sucesso primário e

baixa incidência de complicações¹⁻³. No entanto, o benefício a longo prazo da dilatação coronária é limitado pela ocorrência da reestenose. Este fenômeno incide em 30 a 40% dos pacientes tratados e ocasiona a desabilitação física, pela recorrência da angina ou sintomas equivalentes, com grandes repercussões na área econômica, motivadas pelas reinternações, reestudos angiográficos e aplicação de novos procedimentos de revascularização⁴⁻⁶.

Em decorrência desses fatos, na década passada, uma série de estudos avaliou a importância de vários fármacos na prevenção da reestenose, geralmente com resultados não satisfatórios. Até o presente momento, poucos trabalhos têm testado a eficácia do diltiazem, no controle da reestenose. Esta droga tem potencial de agir em um dos mecanismos fisiopatogênicos da recorrência da lesão⁷⁻⁸, o que nos motivou a empreender o presente estudo, de caráter prospectivo, randomizado e duplo-cego controlado com placebo.

Métodos

O estudo consistiu de 89 pacientes, dilatados com sucesso no nosso Serviço no período de agosto de 1989 a junho de 1991. Todos foram devidamente informados acerca da natureza, protocolo e objetivos do estudo, inclusive com consentimento dado por escrito. O objetivo primário foi a avaliação tardia do índice de reestenose coronária, aferida de forma quantitativa, em reestudo angiográfico realizado após o 6º mês de evolução.

Os casos incluídos eram anginosos, exibindo lesões primárias em vasos nativos da circulação coronária e que se submeteram, com sucesso, à técnica da angioplastia coronária, independentemente do sexo ou idade. Excluíram-se os pacientes com hipertensão arterial sistêmica moderada ou severa, angina vaso-espástica, insuficiência cardíaca, bradicardia <60, bloqueios atrioventriculares, fase evolutiva precoce do infarto agudo do miocárdio, lesões ostiais aórticas, oclusões totais crônicas, diabéticos insulino-dependentes, insuficiência renal crônica e angina instável refratária.

Foram utilizadas as definições: a) sucesso primário - lesão residual <50% após a ATC, associada à ausência de complicações maiores (infarto, cirurgia de emergência e óbito) na fase hospitalar; b) reestenose - lesão >50%, no reestudo angiográfico, aferida quantitativamente pelo caliper ou angiografia digital, no(s) local(is) previamente dilatado(s).

Os pacientes foram internados na véspera da ATC e submetidos a exames pré-operatórios, incluindo eletrocardiograma e radiografia de tórax. Todos receberam diltiazem (180mg/dia) e nitratos, a fim de se obter vasodilatação máxima e prevenir-se os vaso-espasmos no momento da dilatação. Ácido acetil salicílico (500mg/dia) e dipiridamol (225mg/dia) também foram prescritos a todos. A dilatação foi realizada segundo protocolo de ro-

tina da nossa Instituição, conforme descrição prévia⁹. Heparinização pós-ATC foi reservada aos casos de dissecação coronária, trombose intra-coronária e angina instável, sendo mantida infusão contínua da droga por 18 a 24h. A alta hospitalar foi dada 24 a 48h após a intervenção, sempre depois de se constatar a normalidade do eletrocardiograma e dosagens enzimáticas.

Após a realização do procedimento, os pacientes foram randomizados, de forma duplo-cega, para utilizar diltiazem (1 comprimido de 60mg a cada 8h) ou placebo (1 comprimido a cada 8h), iniciados imediatamente após a chegada do paciente na enfermaria e mantidos por 6 meses. Ácido acetil salicílico e dipiridamol, nas doses já mencionadas, também foram prescritos a todos, pelo mesmo período. O protocolo de avaliação clínica consistiu em consultas ambulatoriais aos 3 e 6 meses após a ATC e, naqueles que exibiam suspeita clínica de reestenose, realizavam-se provas funcionais detectoras de isquemia.

O reestudo angiográfico, obrigatório a todos os pacientes randomizados, era praticado a partir do 6º mês de evolução. Nos casos de recorrência da angina ou na ocorrência de manifestações sugestivas de isquemia durante provas funcionais, antecipava-se a reavaliação angiográfica. As estenoses dilatadas, tanto no momento da angioplastia quanto no reestudo, foram avaliadas quantitativamente, através da angiografia digital ou caliper eletrônico, sempre pelos mesmos observadores, os quais desconhecem a qual grupo cada caso pertencia. Para a avaliação da significância estatística empregou-se o teste "t" de Student para as variáveis contínuas e o teste do "qui-quadrado" para as descontínuas. Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

Resultados

Os 89 pacientes randomizados foram divididos em 2 grupos: A) 44 casos tratados com diltiazem, na dose de 180mg/dia, com 52 estenoses dilatadas; B) 45 casos em que foi utilizado placebo (3 comprimidos/dia), sendo tratadas 54 lesões. Ambos os grupos mostraram-se sem qualquer diferença em relação ao quadro clínico, sexo, idade e presença de fatores de risco para doença coronária (tab. I). A maioria absoluta das intervenções foi unilateral (diltiazem, 91% vs placebo, 87%; $p=NS$). Lesões sequenciais no mesmo vaso foram dilatadas em 1 paciente de cada grupo. As demais características angiográficas avaliadas também não mostraram qualquer diferença, incluindo os graus da estenose pré-ATC e da lesão residual (tab. II).

Dos 89 pacientes selecionados, 88 foram acompanhados ambulatorialmente (1 caso do grupo diltiazem não retornou para avaliação). Aderência plena ao tratamento proposto foi observada em 41 (95%) dos casos randomizados para utilizar o princípio ativo e em todos

Tabela I - Características clínicas dos pacientes randomizados para os grupos diltiazem e placebo.

Grupo	Diltiazem n=44	Placebo n=45	
Características			Valor de p
Idade - anos (m)	56	57	NS
Idosos(>70a) (%)	7	2	NS
Homens (%)	87	89	NS
Mulheres (%)	13	11	NS
Tabagismo (%)	62	64	NS
HAS Leve (%)	21	20	NS
Dislipidemia (%)	16	17	NS
Diabete (%)	15	12	NS
Angina estável (%)	43	51	NS
Angina instável (%)	57	49	NS

Tabela II - Características angiográficas pré e pós-dilatação nos 2 grupos.

Grupo	Diltiazem	Placebo	
Características			Valor de p
Doença uniarterial (%)	79	77	NS
Doença multiarterial (%)	21	23	NS
FEVE >0,45 (%)	78	79	NS
FEVE <0,45 (%)	22	21	NS
ATC uniarterial (%)	91	87	NS
ATC multiarterial (%)	9	13	NS
Estenose pré-ATC (%)	81± 8	79± 6	NS
Lesão residual (%)	18±11	17±10	NS

FEVE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ATC- angioplastia coronária.

aqueles que utilizaram o placebo (p=NS). Nenhum paciente apresentou qualquer reação colateral grave, em ambos os grupos. Dois casos do grupo diltiazem suspenderam a droga no decorrer da evolução: um por orientação de outro facultativo e outro por apresentar efeitos colaterais pouco expressivos (sensação de mal-estar e tonturas). Em relação à ocorrência de eventos coronários observou-se recorrência de angina em 10 (23%) pacientes do grupo diltiazem e em 9 (20%) casos de grupo placebo (p=NS). Não houve casos de infarto do miocárdio ou óbitos durante o período de acompanhamento clínico.

Oitenta e dois pacientes (92%) foram reestudados, dos quais 89% do grupo do diltiazem vs 96% do grupo placebo (p=NS). Os 7 casos restantes recusaram a reavaliação angiográfica.

Observou-se reestenose em 17 (43%) dos pacientes tratados com diltiazem e em 16 (37%) do grupo placebo (p=NS). Em relação às lesões reavaliadas, constatou-se reestenose em 39% das do grupo A e em 31% do grupo B (p=NS). O intervalo de tempo entre a ATC e o reestudo também foi semelhante (diltiazem, 8,2 meses vs placebo, 7,9 meses; p=NS).

Discussão

Na literatura, a incidência da reestenose após ATC

varia amplamente, de 17% a 45%, na dependência do critério de definição empregado, do tipo de lesão tratada e da experiência do operador. A reestenose acompanha-se, geralmente, de recorrência da angina (70 a 80% dos casos), mais raramente de infarto do miocárdio (1 a 2%), de restrição física de grau variável e desabilitação profissional. Na maioria dos casos em que se faz suspeita clínica, indica-se reavaliação angiográfica e novos procedimentos de revascularização (redilatação ou cirurgia)^{3,6,8}.

Vários fármacos, empregados de forma isolada ou em associação, mostraram-se ineficazes em prevenir a reestenose. Entre eles citamos a heparina, dipiridamol e ácido acetil salicílico que, entretanto, demonstraram eficácia na prevenção da oclusão aguda após ATC^{4,10,11}. Os bloqueadores dos canais de cálcio apresentam potencial teórico inequívoco no controle do fenômeno da reestenose, após angioplastia coronária¹². Ao reduzirem a contração da musculatura vascular lisa no local dilatado, estas drogas podem inibir o vaso-espasmo e minimizar a deposição plaquetária e o dano endotelial na fase precoce do procedimento^{13,14}. Em animais de laboratório, a droga demonstrou potencial de retardar o desenvolvimento da aterosclerose, bem como prevenir o aparecimento de novas lesões ateroscleróticas em humanos^{15,16}. Além do mais, o diltiazem e o verapamil apresentam discreto efeito antiagregante plaquetário^{12,17} e são eficazes em proporcionar proteção miocárdica durante e após fenômenos isquêmicos¹⁸.

Apesar destas observações de natureza experimental, os resultados do nosso estudo sugerem fortemente a ineficácia do diltiazem na prevenção da reestenose pós-ATC. Destacamos que, para realização deste estudo, manuseamos um grupo homogêneo de pacientes, excluindo-se, previamente, casos com aspectos angiográficos que, sabidamente predisõem à ocorrência de reestenose^{1,3-5}. A reavaliação angiográfica de 92% do total de pacientes randomizados, 89% no grupo diltiazem e 96% no grupo placebo, demonstrou reestenose em 43% dos tratados com a droga e 37% dos que utilizaram placebo (p=NS). Observou-se resultado idêntico em relação ao número de lesões coronárias avaliadas, constatando-se reestenose em 39% das lesões do grupo diltiazem e em 31% do grupo placebo (p=NS). O expressivo percentual de reestudos (92%) deu grande suporte à validade dos nossos resultados. Sabe-se que índices de reavaliação angiográfica inferiores a 80% favorecem superestimação dos índices de reestenose, pela maior possibilidade de se incluir casos com suspeita clínica de reestenose. O período médio entre o ATC e o reestudo angiográfico também não diferiu (diltiazem 8,2 meses vs placebo 7,9 meses; p=NS).

Recentemente, outro trabalho prospectivo, duplo-cego e controlado com placebo também avaliou o diltiazem (240-360mg/dia) com este propósito¹². Nesta investigação, os autores analisaram os resultados obtidos em 201 pacientes, e também não observaram qualquer efei-

to preventivo da droga, desde que, após reestudo angiográfico de 60% da amostra, constataram reestenose em 36% dos casos do grupo diltiazem e em 32% do placebo ($p=NS$)¹². Os autores pesquisaram também, nesse trabalho, possível efeito do fármaco na profilaxia da oclusão aguda e na prevenção de eventos coronários tardios e, igualmente, não constataram qualquer benefício¹². Anteriormente, em meados da década de 80, outros estudos já haviam sugerido a ineficiência dos bloqueadores dos canais de cálcio em prevenir a reestenose^{19,20}. Destes, merece destaque o de Corcos e col¹⁹, que empregou diltiazem, também de forma prospectiva, mas, não duplo-cega ou controlada com placebo. Nessa análise, os autores reestudaram os 92 pacientes tratados, dos quais 46 com diltiazem (270mg/dia). Observou-se reestenose em 15% neste grupo e em 22% do grupo controle, sem diferenças estatisticamente significativas.

Em nosso estudo, o uso do diltiazem mostrou-se seguro e com reduzida incidência de efeitos colaterais, visto que não foram observadas quaisquer complicações ou para-efeitos graves, que pudessem ser atribuídos à droga. A aderência ao tratamento, ponto fundamental na terapêutica farmacológica, foi elevada e não diferiu em ambos os grupos (diltiazem, 95% vs placebo, 100%; $p=NS$). Outros estudos apresentaram resultados semelhantes^{12,19}. Outro aspecto de interesse é o possível papel do diltiazem na profilaxia de complicações maiores durante a dilatação. No nosso estudo, como a randomização foi iniciada após a ATC, não foi possível avaliar este item. No estudo de O'Keefe e col, entretanto, no qual a randomização ocorreu 24h antes da dilatação, não houve qualquer diferença em relação a obtenção de sucesso primário e a ocorrência de complicações maiores, inclusive oclusão aguda, entre os grupos diltiazem e placebo¹².

A presente investigação nos pareceu apresentar 2 limitações principais: a) o tamanho da amostra (89 pacientes) recomenda cautela antes de afirmar de forma categórica a ineficácia do diltiazem na prevenção da reestenose; por outro lado, o elevado percentual de reavaliação angiográfica (92%) talvez compense, em parte, esta limitação; b) definição única da reestenose, embora a escolhida seja a mais aceita e difundida de todas²¹.

Os resultados indicam que o emprego do diltiazem não mostrou vantagem sobre o placebo na prevenção da reestenose pós-angioplastia coronária, ratificando impressões anteriores^{12,19}.

Agradecimentos

Ao Laboratório Baldacci, que cedeu o material necessário à realização do estudo.

Referências

- Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM et al - Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1988; 78: 486-502.
- Bourassa MG, Alderman EL, Sousa JE et al - Report of the Joint ISFC/WHO Task Force on coronary angioplasty. *Circulation* 1988; 78: 780-9.
- Tanajura LFL, Sousa AGMR, Pinto IMF et al - Angioplastia coronária: indicações, técnica, limitações e resultados. *Rev Soc Cardiol ESP* 1992; 2: 7-12.
- Califf RM, Frid DJ, Mark DB et al - Restenosis: the clinical issues. In: Topol EJ - ed: *Textbook of Interventional Cardiology*. Philadelphia: WB Saunders 1990; 363-94.
- Califf RM, Fortin DF, Frid DJ et al - Restenosis after coronary angioplasty: an overview. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 2B-13B.
- RITA Trial Participants - Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) Trial. *Lancet* 1993; 341: 573-80.
- Schlant RC, King III SB - Usefulness of calcium entry blockers during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1989; 80(suppl IV): IV-88-IV-92.
- Ellis SG - Elective coronary angioplasty. In: Topol EJ - ed: *Textbook of Interventional Cardiology*. Philadelphia: WB Saunders 1990: 199-222.
- Sousa JEMR, Sousa AGMR, Pimentel WA - Angioplastia transluminal coronária. In: Sousa JEMR, Batlouni M, Jatene AD - eds: *Insuficiência Coronária*. São Paulo: Sarvier 1984: 319-332.
- Schwartz L, Bourassa MG, Kazim F et al - Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1985; 318: 1714-19.
- Thérout P, Latour JG - Anticoagulants and their use in acute ischemic syndrome. In: Topol EJ, ed - *Textbook of Interventional Cardiology*. Philadelphia: WB Saunders 1990; 29-48.
- O'Keefe JH Jr, Giorgi LV, Hartzler GO et al - Effects of diltiazem on complication and restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1992; 67: 373-6.
- Hollman J, Austin GE, Gruentzig A, Douglas JS Jr, King III SB - Coronary artery spasm at the site of angioplasty in the first 2 months after successful PTCA. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 1039-45.
- Waller BF, Pinkerton CA - Coronary balloon angioplasty restenosis: pathogenesis and treatment strategies from a morphological perspective. *J Inv Cardiol* 1989; 2: 167-78.
- Sugano M, Nakashima Y, Matsushima T et al - Suppression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits by diltiazem injection. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 237-41.
- Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Hecker H, Rafflenbeul W, Jost S, Deckers JW - Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. *Lancet* 1990; 335: 1109-13.
- Kyomoto A, Sasaki Y, Odawara A, Morita T - Inhibition of platelet aggregation by diltiazem. Comparison with verapamil and nifedipine and inhibitory potencies of diltiazem metabolites. *Circ Res* 1983; 52(suppl I): I-115-I-119.
- Naylor WG, Els SJ, Sturrock WJ - Fundamental mechanisms of calcium antagonists in myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1987; 59: 75B-93B.
- Corcos T, David PR, Val PG et al - Failure of diltiazem to prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1985; 109: 926-31.
- Whitworth HB, Roubin GS, Hollman J et al - Effect of nifedipine on recurrent stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1271-6.
- Weintraub WS, Cohen CL, King III SB et al - Background and methods for the lovastatin restenosis trial after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1992; 70: 293-9.
- Tanajura LFL, Pinto IMF, Sousa AGMR et al - Reestenose pós angioplastia do terço proximal da artéria descendente anterior: avaliação angiográfica prospectiva (resumo). *Rev Soc Cardiol ESP* 1993; 3:(supl B): 13.