

ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE DIABÉTICO COM DAC CRÔNICA: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO E MOMENTO DE INTERVENÇÃO

FOLLOW-UP OF THE DIABETIC PATIENT WITH CHRONIC CAD: OPTIMIZING DRUG TREATMENT AND MOMENT OF INTERVENTION

Celso Amodeo¹
Silmaria Aparecida de
Oliveira Leite²
Marcelo Heitor Vieira
Assad³

1. Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.
2. Cline Research Center. Curitiba,
PR, Brasil.
3. Instituto Nacional de Cardiologia.
Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Correspondência:
Avenida Dante Pazzanese, 500.
São Paulo, SP, Brasil.
camodeo@terra.com.br

Recebido em 28/12/2017,
Aceito em 18/02/2018

RESUMO

A causa mais comum de mortalidade no paciente diabético é a doença cardiovascular, tendo como um de seus principais representantes a doença arterial coronariana (DAC). Homens acima de 40 anos e mulheres acima de 50 anos com DM tipo um ou tipo dois, geralmente, apresentam risco de eventos coronarianos > 2% ao ano. O risco de eventos cardiovasculares ou óbito será mais elevado quando houver diagnóstico clínico de DAC crônica após infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) ou ataque isquêmico transitório ou mesmo na presença de angina do peito, dispnéia de origem isquêmica (equivalente anginoso), claudicação intermitente ou doença da aorta. Os objetivos fundamentais do tratamento da DAC crônica nos pacientes diabéticos não se diferenciam da população não diabética e incluem: prevenção do infarto do miocárdio e redução da mortalidade; redução dos sintomas e da ocorrência da isquemia miocárdica, proporcionando melhor qualidade de vida. Todos os pacientes diabéticos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida devem receber terapia farmacológica otimizada, medicamentos que reduzam a incidência de infarto e aumentem a sobrevida e medicamentos que melhorem a qualidade de vida dos pacientes. Dessa forma, é fundamental e de prioridade iniciar o tratamento com medicamentos que reduzam a morbimortalidade e associar, quando necessário, medicamentos que controlem a angina e reduzam a isquemia miocárdica. A intervenção de revascularização na DAC crônica em pacientes diabéticos, seja percutânea ou cirúrgica, não deve ser considerada como alternativa, mas sim, como complementar ao tratamento medicamentoso otimizado. O momento dessas intervenções ainda é motivo de diversas controvérsias dentro da cardiologia, mas deve ser considerado quando houver ineficácia desse tratamento medicamentoso otimizado. Portanto, a decisão quanto a intervenção diagnóstica e terapêutica invasiva vai depender, principalmente, do risco a que o paciente é submetido, dependendo da presença e extensão da isquemia miocárdica e da severidade da sintomatologia da dor ou outro sintoma que possa indicar um equivalente isquêmico (disfunção ventricular e/ou arritmia).

Descritores: Diabetes; Doenças das coronárias; Aterosclerose; Antidiabéticos; Antiagregantes plaquetários; Dislipidemias; Hipertensão arterial.

ABSTRACT

The most common cause of mortality among diabetic patients is cardiovascular disease, one of the main representatives of which is coronary artery disease (CAD). Men aged over 40 years and women over 50 years with type 1 or type 2 DM generally present risk of coronary events of >2% a year. The risk of cardiovascular events or death is higher when there is a clinical diagnosis of chronic CAD following myocardial infarction, cerebrovascular accident (CVA) or transitory ischemic attack, or even in the presence of angina of the chest, dyspnea of ischemic origin (anginal equivalent), intermittent claudication, or aortic disease. The fundamental objectives of treatment of chronic CAD in diabetic patients are no different from those in the non-diabetic population, and include: preventing myocardial infarction and reducing mortality; reducing the symptoms and occurrence of myocardial ischemia, improving quality of life. All diabetic patients with established atherosclerotic cardiovascular disease should receive optimized pharmacological therapy, medications that reduce the incidence of stroke and increase survival, and medications that improve the patients' quality of life. Therefore, it is fundamentally important to begin treatment with medications that reduce morbimortality and to

associate, where necessary, medications that control angina and reduce myocardial ischemia. Revascularization intervention in chronic CAD in diabetic patients, whether percutaneous or surgical, should not be considered as an alternative, but rather, as complementary to optimized drug treatment. The best time to perform these interventions is still a motive of various controversies within cardiology, but should be considered when this optimized drug treatment is ineffective. Therefore, the decision on diagnostic and invasive therapeutic intervention will depend, mainly, on the risk to which the patient is exposed, depending on the presence and extent of the myocardial ischemia and the severity of the pain or other symptoms that may indicate an ischemic equivalent (ventricular dysfunction and/or arrhythmia).

Keywords: Diabetes; Coronary disease; Atherosclerosis; Antidiabetics; Antiplatelet agents; Dyslipidemias; Arterial hypertension.

INTRODUÇÃO

A manifestação mais importante do comprometimento macrovascular causado pelo diabetes (DM) é a doença arterial coronária (DAC), em razão do processo precoce e acelerado da aterosclerose, o qual acarreta aumento da morbidade e da mortalidade nesses pacientes.

De acordo com a diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)¹ o DM acelera o aparecimento das doenças cardiovasculares (DCV) em cerca de 15 anos. Desse modo, homens acima de 40 anos e mulheres acima de 50 anos com DM tipo 1 ou tipo 2 geralmente apresentam risco de eventos coronarianos > 2% ao ano.^{2,3} O risco de eventos cardiovasculares ou morte será mais elevado quando houver diagnóstico clínico de DAC crônica após infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC), ataque isquêmico transitório ou mesmo na presença de angina do peito, dispneia de origem isquêmica (equivalente anginoso), claudicação intermitente ou doença da aorta. No Quadro 1, extraído dessa diretriz da SBD encontramos descritos os fatores clínicos que indicam risco elevado de doença coronária no DM.

Quadro 1. Fatores de risco clínico para DCV em diabéticos.

- Manifestação clínica prévia de doença aterosclerótica: doença coronariana, cerebrovascular ou vascular periférica
- Sexo feminino: risco relativo aumenta cinco vezes
- Idade > 40 anos nos homens e > 50 anos nas mulheres
- Duração elevada do diabetes; para cada 10 anos de diagnóstico, o risco aumenta 86% segundo o estudo de Framingham
- Doença renal (perda de proteína na urina, perda de função renal)
- Neuropatia diabética autonômica
- Fatores de risco associados: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo, aterosclerose precoce na família e síndrome metabólica
- Fibrilação atrial apresenta risco elevado de AVC embólico

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO DIABETES NO CARDIOPATA

Sulfonilureias

Existe ampla discussão acerca da segurança do emprego de sulfonilureias (SU) entre portadores de coronariopatia. Essa classe de hipoglicemiantes atua como secretagogo

de insulina através do bloqueio dos canais de K⁺ ATP-dependentes nas células beta.

No miocárdio existem semelhantes canais de K⁺ ATP-dependentes, envolvidos no mecanismo de pré-condicionamento isquêmico. Sendo assim, esta classe de anti diabético oral mereceu investigação quanto à segurança cardiovascular.

Os estudos para avaliação dos desfechos cardiovasculares em pacientes usando SU mostram que existem diferenças entre as diferentes moléculas. Um estudo randomizado com pacientes coronariopatas que foram submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) eletiva mostrou que a glibepriride não teve qualquer efeito deletério no que tange ao pré-condicionamento isquêmico, ao contrário da glibenclâmida.⁴

O impacto na mortalidade cardiovascular de pacientes diabéticos e o tipo de SU em uso na pré-admissão com IAM foi publicado por Zeller e colaboradores, mostrando que os pacientes em uso de glibenclâmida tiveram uma mortalidade três vezes maior comparado com a glibepriride e gliclazida.⁵

Metformina

A metformina representa a pedra angular do tratamento para diabetes *mellitus* tipo 2. Tradicionalmente, a insuficiência cardíaca (IC) era considerada uma contra indicação para o uso de metformina. No entanto, as evidências mais recentes mostraram o contrário. Na verdade, estudos têm demonstrado que metformina pode mesmo reduzir o risco de IC incidente e mortalidade em pacientes diabéticos, enquanto melhora em até dois anos as taxas de sobrevivência naqueles com IC. Além disso, parece exercer ações cardioprotetoras. Embora mais dados de seguimento e mais informações sobre a situação em pacientes com IC muito avançados sejam necessárias, a segurança cardíaca da metformina tem implicações clínicas profundas e pode incentivar ainda mais o seu uso generalizado.⁶

Pioglitazona

A pioglitazona foi comparada com o placebo em 5238 pacientes com DMT2 e doenças cardiovascular (DCV) estabelecidas no estudo PROACTIVE.⁷

O "endpoint" primário abrangente, incluindo doença arterial periférica, SCA, intervenções coronárias e mortalidade por todas as causas além de IM não fatal e AVC não foi significativamente afetado por pioglitazona. No entanto, o "endpoint" secundário sendo considerado o IM não-fatal e o AVC como a causa de mortalidade, foi significativamente

reduzido em 16% com uso de pioglitazona, durante um seguimento médio de 34,5 meses. Porém, a hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foi aumentada com pioglitazona em 40%. O principal efeito adverso foi o edema mesmo sem insuficiência cardíaca e o aumento da incidência de fraturas.

Inibidores de DPP-4

A saxagliptina foi comparada ao placebo no estudo SAVOR-TIMI 53⁸ em 16492 pacientes com DMT2 e DCV estabelecida em 78% dos casos ou com alto risco CV em 22%. O estudo mostrou não inferioridade (mas não superioridade) para saxagliptina em relação ao "endpoint" composto primário, incluindo IAM, isquemia, AVC, e morte cardiovascular durante um seguimento mediano de 2,1 anos. A hospitalização por ICC aumentou em 27%. A alogliptina foi investigada em 5380 pacientes com DMT2 com SCA recente no estudo EXAMINE.⁹ O "endpoint" composto primário incluindo morte por causas cardiovasculares como IAM não-fatal, ou AVC não-fatal mostrou não-inferioridade, mas não superioridade para alogliptina durante um tempo de seguimento mediano de 18 meses.

A sitagliptina foi avaliada em 14671 pacientes com DMT2 e DCV no estudo TECOS¹⁰ com seguimento médio de três anos. A sitagliptina também mostrou não inferioridade a respeito de morte por DCV, IAM não fatal, AVE não fatal, ou hospitalização por ICC.

O efeito da linagliptina nos eventos cardiovasculares está sendo testado em dois estudos, CAROLINA¹¹ e CARMELINA¹² sem resultados até o momento. Embora não haja publicação, também não há plano para uma experimentação controlada, randomizada sobre o efeito do DDP-4 inibidor vildagliptina no desfecho cardiovascular.

Análogos de GLP1

O agonista do receptor glucagon-like peptide-1 (GLP-1), liraglutide, aplicado via subcutânea uma vez ao dia, foi comparado com placebo em 9340 pacientes com DMT2 e DCV estabelecida em 81% dos pacientes, ou com idade ≥ 60 anos associado com Microalbuminúria, no estudo LEADER.¹³ O "endpoint" composto primário incluindo IM não-fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular foi significativamente reduzido em aproximadamente 13%, durante o acompanhamento de 3,8 anos. Não reduziu significativamente a incidência de IC. A redução de morte cardiovascular foi de 22% e a mortalidade por todas as causas foi reduzida em 15%. Embora não tenha um aumento significativo de efeitos adversos, houve uma taxa significativamente maior de descontinuação da droga devido a sintomas gastrointestinais e doença biliar aguda.

O semaglutide, outro análogo de GLP-1, dado via subcutânea, uma vez por semana, reduziu aproximadamente 26% a morte cardiovascular, IM não fatal, ou AVC não fatal no estudo SUSTAIN-6,¹⁴ onde foram avaliados 3297 pacientes com DMT2 com história de DCV (59%) ou com alto risco para DCV (41%) com "follow-up" de 3,8 anos. O principal benefício foi a redução relativa de 35% na ocorrência de AVE não fatal. Embora tenham ocorrido menor incidência de eventos adversos sérios e menor taxa de novos casos ou de piora da nefropatia com o semaglutide, maior número de pacientes que parou o tratamento devido a desordens gastro intestinais. A taxa

de retinopatia foi significativamente maior com semaglutide, porém, a piora da retinopatia estava associada ao controle glicêmico intensivo e redução rápida da A1C.

No estudo EXSCEL¹⁵ recentemente publicado, o exenatide (ação prolongada) dado uma vez por semana, foi avaliado em relação ao placebo em 14752 pacientes com DMT2, incluindo 73% de pacientes com DCV estabelecida. Houve uma tendência não-significativa para uma redução do "endpoint" composto primário, incluindo IM não fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular ($P = 0,6$), houve uma redução da mortalidade por todas as causas em 14%.

Em pacientes com DMT2 e SCA, nenhum benefício foi observado com o lixisenatide, no estudo ELIXA.¹⁶ Adicionalmente, mais pacientes no braço do lixisenatide tiveram o tratamento interrompido devido a distúrbios gastrointestinais durante seguimento médio de 2,1 anos.

Gliflozinas ou inibidores de SGLT2

No estudo EMPA-REG OUTCOME¹⁷ os efeitos da empagliflozina (usando 10mg ou 25mg ao dia) foram comparados com placebo em 7020 pacientes com DMT2 e DCV estabelecidas, incluindo 76% dos pacientes com DAC.

Os critérios de exclusão relevantes foram os pacientes com SCA no prazo de dois meses e taxa de filtração glomerular (TFGe) < 30 ml/min. O "endpoint" composto primário incluindo o IM não-fatal (excluindo silencioso), AVC não fatal e a morte cardiovascular foi significativamente reduzido em 14% no tempo médio de seguimento de 3,1 anos. A redução da morte cardiovascular foi de 38% e mortalidade por todas as causas reduziu em 32%.

Em paralelo, a hospitalização por IC diminuiu em 35%, porém o AVC não fatal foi um pouco maior no grupo usando empagliflozina. Importante ressaltar que o benefício do uso da empagliflozina ocorreu em pacientes com DCV estabelecida, sendo associado a esta medicação o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, estatinas, e aspirina. A terapia com empagliflozina foi associada com infecções genitais.

O estudo CANVAS¹⁸ analisou os efeitos da canagliflozina em 10142 pacientes com DMT2 e história de DCV em 65% dos pacientes com acompanhamento médio de 2,4 anos. Houve uma redução de 14% do "endpoint" primário composto de IM não fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular, além da redução de 33% na hospitalização por IC. A canagliflozina foi associada a um aumento de risco de amputação de pododactilo e fraturas com baixo trauma, além de infecção genital em homens.

Dados retrospectivos de estudos do mundo real geram a hipótese de que o efeito em hospitalização para IC e morte por DCV poderia ser generalizada para os outros inibidores SGLT2. No entanto, os resultados de ensaios controlados, randomizados em curso com os inibidores da SGLT2 Dapagliflozina (DECLARE-TIMI58, NCT01730534) e ertugliflozina (Vertis CV, NCT01986881) são necessários para provar efeitos cardiovasculares benéficos destas gliflozinas.

A "European Medicines" Agency (EMA) alerta para o risco aumentado de depleção de volume em pacientes idosos. Pacientes que são submetidos a cirurgias maiores, ou com doenças sérias, os inibidores de SGLT2 deveriam ser suspensos devido ao risco aumentado de cetoacidose diabética normoglicêmica.

Insulinas

A hipoglicemia severa é um grande risco para eventos cardiovasculares subsequentes, porém, a relação causal ainda é incerta. Poderia estar relacionado ao fato de que as pessoas que têm hipoglicemia severa são também pessoas que têm eventos cardiovasculares, porque eles são frágeis e têm muitas comorbidades. A insulina NPH aumenta significativamente o risco de hipoglicemias no mesmo nível de HbA1c, comparada com a Insulina glargina.

A análise dos dados recolhidos durante o ensaio ORIGIN,¹⁹ com a insulina glargina, mostra que a hipoglicemia severa e hipoglicemia severa noturna preveem eventos cardiovasculares e mortalidade nas pessoas com alto risco cardiovascular e diabetes tipo 2 precoce. A insulina glargina teve um efeito neutro nos eventos cardiovasculares, mostrando segurança para seu uso em pacientes com DAC crônica.

No estudo DEVOTE²⁰ a insulina degludeca foi comparada com a Insulina glargina, 85,2% dos pacientes tinham doença cardiovascular estabelecida, doença renal crônica, ou ambos. A idade média era 65 anos, a duração média do diabetes era 16,4 anos, e a HbA1c médio era 8,4%. O resultado principal foi a primeira ocorrência de um evento cardiovascular (morte por DCV, IM não fatal, ou AVC não fatal), com igual segurança para insulina degludeca em pacientes idosos e de alto risco. Em dois anos, a média de HbA1c reduziu para 7,5% em nos dois grupos, mas o nível médio de glicose em jejum foi significativamente menor no grupo degludeca do que no grupo glargina. A hipoglicemia severa ocorreu em 187 pacientes (4,9%) no grupo degludeca e em 252 (6,6%) no grupo glargina.

No acompanhamento do paciente diabético com DAC crônica a otimização do tratamento medicamentoso do diabetes inclui o uso de metformina em todos os casos com a TFG ≥ 30 ml/min, exceto em pacientes com insuficiência hepática, pulmonar, acidose láctica. A dose deve ser ajustada baseada na TFG. Quando for necessário o uso de uma sulfonilureia deve se dar a preferência pela gliclazida ou glimepirida, evitando-se a glibeclamida pelo seu potencial efeito sobre o pré-condicionamento isquêmico.

A pioglitazona aumenta o risco de insuficiência cardíaca e portanto, deve ser realizado um exame funcional com ecocardi Doppler antes do uso desta medicação em pacientes com DAC crônica. Na sua maioria, os IDPP IV são neutros na segurança cardiovascular, com exceção da saxagliptina que aumentou a incidência de hospitalização por IC nesta população de pacientes.

Sempre que possível, os inibidores de SGLT2 devem fazer parte do tratamento do diabetes na prevenção secundária da DCV, desde que o paciente não apresente amputações prévias, ou seja portador de insuficiência arterial periférica, devido ao risco de amputações de pododáctilos como foi observado no estudo CANVAS com a canaglifosina. Também deve se ter o cuidado para associação com outros diuréticos a fim de evitar a hipotensão e depleção de volume. Os análogos de GLP1 são drogas promissoras para o tratamento de pacientes com DCV estabelecidas, porém, não foi demonstrado a redução da taxa de hospitalização por IC com esta classe de medicamentos, porém foi demonstrada a redução da morte cardiovascular com a liraglutide e semaglutida. Com maior tempo de doença, os pacientes com DMT2 com sintomas de

insulinopenia como perda de peso, poliúria e polidipsia se faz necessário o uso de insulina, nestes casos a preferência de escolha terapêutica deve ser para os análogos de insulina lenta que promove menor incidência de hipoglicemias.

Otimização do tratamento medicamentoso

Os objetivos fundamentais do tratamento da DAC crônica nos pacientes diabéticos não se diferem da população não diabética e incluem: prevenir o infarto do miocárdio e reduzir a mortalidade; reduzir os sintomas e a ocorrência da isquemia miocárdica, propiciando melhor qualidade de vida.

Todos os pacientes diabéticos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida devem receber terapia farmacológica otimizada, medicações que reduzam a incidência de infarto e aumentam a sobrevida e medicações que melhorem a qualidade de vida dos pacientes. Dessa forma, é prioritário e fundamental iniciar o tratamento com medicamentos que reduzem a morbimortalidade e associar, quando necessário, medicamentos que controlem a angina e reduzem a isquemia miocárdica.²¹

ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

Ácido acetilsalicílico (AAS)

Os efeitos antitrombóticos advêm da inibição irreversível da ciclo-oxigenase-1, com consequente bloqueio da síntese do tromboxano A2.

A meta análise feita pelo "Antithrombotic Trialists' Collaboration",²² com mais de 350 mil indivíduos randomizados em 280 estudos, comparando aspirina vs. placebo ou outro antiagregante, aproximadamente 3.000 pacientes eram portadores de angina estável e, nestes, a aspirina reduziu, em média, em 33% o risco de eventos cardiovasculares (morte, IM e AVC).

No "Physicians' Health Study",²³ a aspirina, na dose de 325 mg em dias alternados, reduziu a incidência de IM numa população assintomática e sem doença conhecida. No estudo SAPAT ("Swedish Angina Pectori sAspirin Trial"),²⁴ a adição de aspirina ao sotalol, na dose de 75 mg/dia, em portadores de DAC, reduziu em 34% a incidência dos eventos primários de IM e morte súbita, e em 32% a incidência de eventos secundários. Assim, a aspirina continua sendo o antiagregante plaquetário de excelência, devendo ser sempre prescrito – exceção a raros casos de contraindicação (alergia ou intolerância, sangramento ativo, hemofilia e úlcera péptica ativa) ou alta probabilidade de sangramento gastrointestinal ou geniturinário. A aspirina está indicada para todos os pacientes.

A "American Diabetes Association" (ADA) recomenda o uso da Aspirina na dose de 75 a 162 mg/dia para todos os pacientes diabéticos com história de IAM, revascularização vascular, doença cérebro vascular isquêmica, doença arterial periférica, claudicação ou angina.

Derivados tienopiridínicos

O clopidogrel é um antagonista da ativação plaquetária mediada pela adenosina difosfato (ADP), importante via para agregação plaquetária. Também reduzem ao nível de fibrinogênio circulante e bloqueiam parcialmente os receptores de glicoproteína IIb/IIIa, impedindo sua ligação ao fibrinogênio e ao fator von Willebrand.

Estudos que compararam os efeitos antiagregantes desse medicamento aos da aspirina incluíram somente pacientes com IAM, AVC e/ou doença arterial periférica porém não avaliaram especificamente os portadores de doença coronariana crônica.²⁵

Tratamento da dislipidemia:

Várias são as evidências clínicas e epidemiológicas que sustentam o conceito de que indivíduos com DMT2 apresentam risco cardiovascular aumentado. O fenótipo lipídico frequentemente encontrado nesta população consiste de hipertrigliceridemia e HDL-c baixo. A concentração média do LDL-c não apresenta diferenças quantitativas, distinguindo-se, entretanto, pelo perfil de alta aterogenicidade pela presença de partículas pequenas e densas. Metanálise do CTT, de 2008,²⁶ com a inclusão de 14 ensaios clínicos randomizados envolvendo 18.686 participantes com DMT2, evidenciou redução do risco relativo proporcional ao nível de redução de LDL-c. Para cada 1 mmol/L de redução do LDL-c, as estatinas reduziram a mortalidade global em 9% nos diabéticos e em 13% nos não diabéticos, com o mesmo benefício entre diabéticos e não diabéticos. Houve redução de 21% nos eventos cardiovasculares maiores em diabéticos e não diabéticos. Nos diabéticos, houve redução do IM, da revascularização coronária e do AVC, concluindo-se que os efeitos das estatinas em diabéticos são semelhantes aos observados nos não diabéticos e independem da existência de eventos cardiovasculares prévios, ou de características basais destes pacientes.

Estatinas

Até o presente, a redução do LDL-c por inibidores da HMG-CoA redutase (estatins) permanece a terapia mais validada por estudos clínicos para diminuir a incidência de eventos cardiovasculares.

Em metanálise com 170 mil pacientes e 26 estudos clínicos, para cada 40 mg/dL de redução do LDL-c com estatins, ocorreu diminuição da mortalidade por todas as causas em 10%, refletindo, em grande parte, a redução no número de mortes por DAC (–20%).²⁷

Os estudos mostram redução também dos eventos isquêmicos coronários agudos, da necessidade de revascularização do miocárdio e do AVC. Com base nestas evidências, o uso de estatina está indicado em terapias de prevenção primária e secundária como primeira opção.

As estatins devem ser indicadas a pacientes diabéticos por este ser um grupo de alto risco e com benefício inequívoco do tratamento medicamentoso com estatins, pela recente Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da SBC os pacientes diabéticos com DAC crônicas são pacientes de muito alto risco, devendo ter como meta primária o LDL < 50 mg/dl e secundária o Não HDL < 80 mg/dl, para isto deverão estar em uso de estatins potentes como atorvastatina 40 ou 80 mg ou rosuvastatina 20 ou 40 mg/dia isoladas ou associadas ao ezetimiba 10 mg/dia.²⁸

Ezetimiba

Inibe a absorção de colesterol na borda em escova do intestino delgado, atuando seletivamente nos receptores NPC1-L1 e inibindo o transporte intestinal de colesterol. A inibição

da absorção de colesterol (em grande parte do colesterol biliar) leva à diminuição dos níveis de colesterol hepático e ao estímulo à síntese de LDLR, com consequente redução do nível plasmático de LDL-c de 10 a 25%. Em comparação com monoterapia com sinvastatina, o estudo IMPROVE-IT mostrou redução significativa de eventos cardiovasculares após síndrome coronária aguda com uso da associação estatina e ezetimiba,²⁹ no subgrupo pré-especificado de participantes com diabetes melito tipo 2 apresentou benefício adicional quando comparado ao grupo de participantes sem diabetes melito tipo 2, em relação aos desfechos primários compostos (morte cardiovascular, infarto do miocárdio, angina instável documentada requerendo nova hospitalização, revascularização coronária ≥ 30 dias ou AVC)

Fibratos

Os estudos clínicos disponíveis demonstraram resultados inconsistentes com relação ao benefício da monoterapia com fibrato na redução dos eventos cardiovasculares. Em metanálise com 18 estudos e 45.058 participantes, a terapia com fibratos reduziu o risco relativo de eventos cardiovasculares em 10%, eventos coronários em 13%, sem benefício em mortalidade. Análises retrospectivas destes estudos indicaram haver benefício maior quando foram selecionados pacientes com TG plasmáticos elevados (> 204 mg/dL) e HDL-c baixo (< 34 mg/dL). No entanto, esta informação requer confirmação em estudos prospectivos.

Os efeitos do fenofibrato sobre a doença microvascular do paciente com diabetes melito tipo 2 foram examinados em dois grandes estudos de forma isolada ou associado com a sinvastatina. O tratamento reduziu a incidência e a progressão da retinopatia, diminuiu micro e macroalbuminúria, e retardou a perda de função renal. Além disso, diminuiu as amputações, principalmente distais.³⁰

Inibidores da PCSK-9

Sabe-se que a funcionalidade e o número de LDLR expressos na superfície dos hepatócitos constitui fator determinante dos níveis plasmáticos de LDL. A PCSK9 é uma enzima que desempenha um papel importante no metabolismo lipídico, modulando a densidade de LDLR.³¹ A inibição da PCSK9 previne a ligação do LDLR à PCSK9 e a subsequente degradação lisossomal do LDLR, aumentando a densidade de receptor na superfície do hepatócito e a depuração das partículas circulantes de LDL. Dois inibidores da PCSK9 totalmente humanos foram aprovados no Brasil para comercialização em 2016, o alirocumabe e o evolucumabe. Ambos são aplicados por meio de injeção subcutânea – o alirocumabe a cada duas semanas, na dose de 75 mg ou 150 mg, enquanto o evolucumab com injeção de 140 mg, a cada duas semanas, ou 420 mg, uma vez ao mês.

Esta classe farmacológica reduz de forma bastante intensa as concentrações de LDL-c em comparação ao placebo (redução média de 60%). O estudo FOURIER (*"Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial"*)³² avaliou mais de 27.500 pacientes de muito alto risco (infarto agudo do miocárdio prévio, AVC, ou doença arterial periférica – DAP sintomática) sob tratamento hipolipemiante de alta ou moderada intensidade, com estatins e/ou ezetimiba, que foram aleatorizados para

receber evolocumabe (em um regime de 140 mg a cada 15 dias, ou 420 mg uma vez por mês), ou placebo (a cada 15 dias, ou uma vez por mês), com o objetivo primário de avaliar mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, AVC, angina instável requerendo hospitalização ou revascularização coronária, e objetivo secundário chave de avaliar morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou AVC. Os pacientes foram seguidos por 2,2 anos (mediana), houve redução de 59% no LDL-c comparado ao placebo, partindo de um LDL-c de 92 mg/dL no período basal e alcançando 30 mg/dL aos 48 meses ($p < 0,001$). Relativo ao placebo, evolocumabe reduziu o desfecho primário em 15% (1.344 pacientes – 9,8% vs. 1.563 pacientes – 11,3%; "Hazard Ratio" – HR 0,85; Intervalo de confiança de 95% – IC95% 0,79-0,92; $p < 0,001$) e o desfecho secundário chave em 20% (816 – 5,9% vs. 1.013 – 7,4%; HR: 0,80; IC95%: 0,73-0,88; $p < 0,001$). Os resultados foram consistentes entre os subgrupos, incluindo aqueles nos quartis inferiores dos valores basais de LDL-c (mediana, 74 mg/dL). Não houve diferenças entre os grupos quanto à ocorrência de eventos adversos (incluindo novos casos de diabetes e eventos neurocognitivos), com exceção de reações no local de injeção, que foram mais frequentes com o evolocumabe (2,1% vs. 1,6%).

Foi recentemente publicado a avaliação dos pacientes com DAP do estudo Fourier que representavam 13,2% da população do estudo, onde 43,4 % dessa população era portadora de diabetes demonstrando que o grupo evolocumabe teve uma redução de eventos vasculares periféricos RR 27 %, RA 4,1 % e NNT de 25.³³

Já o estudo ODYSSEY Outcomes ("Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab"), o alirocumabe, avaliará os desfechos cardiovasculares em mais de 18 mil pacientes pós-síndrome coronária aguda com resultado previsto em breve.³³

Quanto à indicação dos inibidores da PCSK9 (evolocumabe e alirocumabe) no tratamento das dislipidemias, só se recomenda a utilização somente em pacientes com risco cardiovascular elevado, em tratamento otimizado com estatinas na maior dose tolerada, associado ou não à ezetimiba, e que não tenham alcançado as metas de LDL-c ou não HDL-c recomendadas.

BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Os benefícios dos IECAs no tratamento da DAC foram comprovados a partir de ensaios clínicos que incluíram pacientes assintomáticos com FE reduzida e indivíduos com disfunção ventricular após IAM.³⁴

Nos indivíduos com maior risco, houve benefício de redução de mortes e eventos, especialmente na presença de diabetes mellitus.³⁵ A melhora do perfil hemodinâmico, da perfusão subendocárdica e da estabilização de placas ateroscleróticas justificaria seu uso de rotina em todos os pacientes com DAC, independentemente de infarto do miocárdio prévio, de diabetes melito ou disfunção ventricular. O estudo EUROPA,³⁶ randomizado e duplo-cego, mostrou que o IECA perindopril reduziu o desfecho primário combinado (morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou parada cardíaca), além dos secundários (AVC e a piora da função renal) em

pacientes com DAC e também na ausência de insuficiência cardíaca, de disfunção ventricular, independentemente de outros fatores presentes, como doença vascular periférica. Mais de 60% deles usavam betabloqueadores, a metade usava estatina e 92% usavam antiagregante plaquetário. O desfecho maior do estudo reduziu de 10%, no grupo placebo, para 8%, no grupo perindopril, com necessidade de tratar 50 pacientes por quatro anos para evitar um desses eventos. Assim, confirma-se o benefício dos IECAs mesmo em população com DAC considerada de risco menor. Os benefícios são expressivos para os IECAs como classe e assim consideramos. De rotina, quando há disfunção ventricular, e/ou insuficiência cardíaca e/ou diabetes melito.

BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA

São alternativas para os pacientes que não toleram IECA, uma meta análise recente com 24 estudos randomizados com 61.961 pacientes em pacientes com DAC estável sem IC, demonstrou redução do RR 26% e da mortalidade RR 16 %, além de terem menor incidência de AVCi, IAM, IC e angina.³⁷

BLOQUEADORES BETA-ADRENÉRGICOS

Isoladamente ou em associação com outros agentes antianginosos, os bloqueadores beta-adrenérgicos constituem os medicamentos de primeira escolha no tratamento da angina estável, além de benefícios quanto à mortalidade e à redução de infarto após evento agudo coronário, situações nas quais, nos dias de hoje, com toda a terapêutica atual do infarto, é possível determinar uma redução em torno de 13% do risco de morte cardiovascular e reinfarto, considerando o estudo COMMIT,³⁸ eles são as únicas drogas antianginosas que provaram prevenir o reinfarto e melhorar a sobrevida nos pacientes pós IAM. São efetivos em reduzir a intensidade e frequência dos episódios anginosos e aumentar a tolerância aos esforços, entretanto nos pacientes com DAC crônica na ausência de IAM recente ou IC não há grandes evidências que diminuam a mortalidade.³⁹

Estudos clínicos randomizados que avaliaram os efeitos dos bloqueadores beta-adrenérgicos no tratamento da DAC em vigência de sintomas ou de isquemia mensuraram a redução do número de crises de angina, do grau de isquemia e o aumento da tolerância ao esforço físico. No estudo ASIST ("Atenolol Silent Ischemic Study"),⁴⁰ a incidência de episódios isquêmicos registrados pelo ECG contínuo de 48 horas pelo sistema Holter, após quatro semanas de tratamento com atenolol, foi significativamente menor do que no grupo placebo. No grupo atenolol, houve redução significativa de episódios isquêmicos, menor incidência de arritmias ventriculares complexas, menor número de internações, infarto do miocárdio e necessidade da CRM, em pacientes portadores de doença coronariana crônica.

O estudo TIBBS (*Total Ischemia Burden Bisoprolol Study*)⁴¹ comparou os efeitos do bisoprolol aos da nifedipina em pacientes com isquemia miocárdica silente e/ou sintomática. O número total de episódios isquêmicos, sintomáticos ou assintomáticos, registrados pelo Holter de 48 horas, foi significativamente menor nos pacientes medicados com bisoprolol.

Davies e cols.⁴² compararam os efeitos do atenolol aos do anlodipino na redução da isquemia miocárdica sintomática

e assintomáticas. Nos episódios isquêmicos sintomáticos registrados pelo Holter, os efeitos de ambos os medicamentos foram satisfatórios e semelhantes; no entanto, o atenolol foi mais eficaz na redução da frequência cardíaca. Durante o TE, o anlodipino foi mais efetivo, retardando significativamente o tempo para o aparecimento das mesmas alterações isquêmicas. A terapêutica combinada trouxe benefícios adicionais.

BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO

Em geral são usados em combinação com os betabloqueadores ou os substituindo em caso de contraindicação ou eventos adversos. Sua ação na vasodilatação coronariana e periférica e na redução da contratilidade de alguns deles contribuem para melhora da sintomatologia anginosa.

O diltiazem de longa ação, verapamil ou os dihidropiridínicos de segunda geração (anlodipina e felodipina) são os mais indicados.

A combinação de betabloqueadores com antagonista de cálcios já demonstrou ser mais efetivo na duração da tolerância ao exercício e melhor tolerado do que a monoterapia.⁴³

Os derivados diidropiridínicos (nifedipina, anlodipino e outros), os benzotiazepínicos (diltiazem) e as fenilalquilaminas (verapamil) constituem os três principais subgrupos de antagonistas dos canais de cálcio que bloqueiam especificamente os canais de cálcio tipo L. Os efeitos farmacológicos diferenciam esses três subgrupos quanto às suas capacidades vasodilatadora, redutora da contratilidade miocárdica e redutora da velocidade de condução do impulso no nó atrioventricular.

O verapamil reduz a condução atrioventricular, tem efeito inotrópico negativo e relaxa a musculatura lisa vascular, aumentando o fluxo coronariano e reduzindo a pós-carga.

As diidropiridinas relaxam a musculatura lisa vascular, não modificam a velocidade da condução atrioventricular e, por mecanismos reflexos, aumentam a frequência cardíaca.

O diltiazem tem efeitos similares aos do verapamil, exceto a depressão miocárdica, que é menos intensa no subgrupo benzodiazepínico. Distintamente dos bloqueadores beta-adrenérgicos, os antagonistas dos canais de cálcio não reduziram a mortalidade, quando utilizados após o infarto do miocárdio, embora se mostrem bastante eficazes na redução da isquemia miocárdica, tanto a angina do peito, quanto a isquemia silenciosa,⁴⁴ e também na angina vasoespástica.⁴⁵ O uso de diltiazem ou verapamil, associado a betabloqueadores, deve ser evitado, pelo risco de bradicardia grave, diante de outras opções disponíveis. Por outro lado, estão contraindicados na presença de disfunção ventricular.

NITRATOS DE AÇÃO PROLONGADA

Apesar de largamente utilizados, descreveu-se piora da disfunção endotelial como potencial complicação do uso crônico dos nitratos de ação prolongada por ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, além de aumento da produção de endotelina, da produção de superóxido e da atividade da fosfodiesterase. Em relação a proteção quanto a eventos cardiovasculares, nos estudos ISIS-4⁴⁶ e GISSI-3,⁴⁷ os nitratos não modificaram a morbimortalidade quatro a seis semanas após o infarto do miocárdio. Extensa revisão dos efeitos dos nitratos,⁴⁸ especificamente da nitroglicerina IV, do mononitrato e do dinitrato de isosorbitol, colocam em cheque o uso de nitrato de ação prolongada e ao longo do

tempo para tratar pacientes com DAC crônica.⁴⁹ Esses estudos demonstram que a tolerância que se instala rapidamente com o uso mantido está relacionada a tais alterações.

Trimetazidina: é uma substância com efeitos metabólicos e anti-isquêmicos sem qualquer efeito na hemodinâmica cardiovascular. Seus benefícios têm sido atribuídos a: preservação dos níveis intracelulares de trifosfato de adenosina (ATP) e da fosfocreatina, com o mesmo oxigênio residual; redução da acidose, sobrecarga de cálcio e acúmulo de radicais livres induzidos pela isquemia, e preservação das membranas celulares. A administração desse agente não modifica a frequência cardíaca e a pressão arterial durante o repouso ou esforço físico.⁵⁰

Vários estudos mostraram que sua associação com bloqueadores beta-adrenérgicos ou antagonistas dos canais de cálcio reduziu a angina e a isquemia induzida pelo esforço físico. Estudo recente, retrospectivo, observacional, mostrou que o uso de trimetazidina, associado à terapia otimizada, em pacientes com insuficiência cardíaca, promoveu redução do risco de mortalidade cardiovascular e mortalidade global.⁵¹ A redução de hospitalizações por causas cardiovasculares em pacientes com disfunção de VE e em uso de trimetazidina foi demonstrada em recente meta-análise.⁵²

Ivabradina é um inibidor específico da corrente If no nó sinusal. Como resultado, trata-se de uma droga exclusivamente redutora da frequência cardíaca, sem afetar os níveis pressóricos, a contratilidade miocárdica, a condução intracárdica e a repolarização ventricular.

Seu efeito ocorre ao esforço e no repouso. Em estudos de não inferioridade, sua eficácia antianginosa foi semelhante à do atenolol e à do anlodipino.⁵³

O estudo BEAUTIFUL⁵⁴ demonstrou que a ivabradina reduz a ocorrência de infarto, bem como a necessidade de revascularização, em um subgrupo de pacientes — aqueles com DAC associada à disfunção ventricular e com frequência cardíaca em repouso ≥ 70 bpm. A ivabradina pode ser utilizada como alternativa em pacientes que não toleram betabloqueadores e naqueles com diabetes, pois não interfere no metabolismo da glicose, e também como associada a betabloqueador.

Ranolazina é um derivado da piperazina. Semelhante à trimetazidina, também protege da isquemia por meios do aumento do metabolismo da glicose em relação aos ácidos graxos. Porém, seu maior efeito parece ser a inibição da corrente tardia de sódio. Essa corrente é ativada em situação de isquemia, levando a uma sobrecarga de cálcio intracelular no tecido isquêmico e aos consequentes aumento da rigidez da parede ventricular, redução da complacência e compressão dos capilares. Dessa forma, a inibição dessa corrente pela ranolazina, durante o insulto isquêmico, melhora a função miocárdica. Sua eficácia antianginosa foi demonstrada com seu uso em monoterapia, bem como em associação com outros fármacos anti-isquêmicos. Há incremento na tolerância ao exercício, redução do número de episódios isquêmicos e redução do consumo de nitratos. A metabolização dessa droga ocorre no fígado (citocromo CYP3A4), motivo pelo qual se recomenda cautela com potenciais interações medicamentosas (sinvastatina, digoxina, diltiazem, verapamil, entre outros). Também pode ocorrer aumento do intervalo QT. Semelhantemente à trimetazidina, a ranolazina não reduz as principais complicações cardiovasculares.⁵⁵

O MOMENTO DE INTERVENÇÃO

A intervenção de revascularização (percutânea ou cirúrgica) na DAC crônica do diabético, seja percutânea ou cirúrgica, não deve ser considerada como alternativa e sim como complementar ao tratamento medicamentoso otimizado. O momento dessas intervenções ainda é motivo de muitas controvérsias dentro da cardiologia, mas deve ser considerado quando da ineficácia desse tratamento medicamentoso otimizado. Essa ineficácia pode acontecer por tratamento medicamentoso inadequado (falta de aderência ou esquema terapêutico não otimizado) ou por falência do mesmo. A falência desse tratamento surge por progressão da doença aterosclerótica ou ainda por não aderência às recomendações de mudança de estilo de vida.

Dois grandes estudos controlados em pacientes com angina estável de grau leve a moderado (COURAGE⁵⁶ e BARI-2D⁵⁷) mostraram que pacientes selecionados e randomizados para intervenção percutânea não mostraram diferenças significativas nas taxas de óbito e infarto do miocárdio

quando comparados com aqueles pacientes que receberam tratamento farmacológico otimizado.

Portanto, a estratégia terapêutica invasiva dependerá da severidade da sintomatologia e da área isquêmica bem como na tolerância dos pacientes aos fármacos antianginosos, da idade e presença de comorbidades e na qualidade e perspectivas de vida dos pacientes.

A decisão de intervenção diagnóstica e terapêutica invasiva vai depender principalmente do risco a que o paciente está submetido que dependerá da presença e extensão da isquemia miocárdica e da severidade da sintomatologia de dor ou outro sintoma que possa expressar um equivalente isquêmico (disfunção ventricular e/ou arritmia).

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Milech A, Angelucci AP, Golbert A, Carrilho AJF, Ramalho AC, Aguiar ACB, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2015-2016. – Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). São Paulo: AC Farmacêutica, 2016.
2. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB Sr, Wilson PW; Framingham Heart Study. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2004;27(3):704-8.
3. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ, et al. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2729-36.
4. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, Kiowski W, et al. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning; a double-blind placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J*. 1999;20(6):439-46.
5. Zeller M, Danchin N, Simon D, Vahanian A, Lorgis L, Cottin Y, et al. Impact of Type of Preadmission Sulfonylureas on Mortality and Cardiovascular Outcomes in Diabetic Patients with Acute Myocardial Infarction. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2010;95(1):4993-5002.
6. Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA, Ogston SA, Petrie JR, Morris AD, et al. Effect of Metformin on Mortality in Patients With Heart Failure and Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*. 2010;106(7):1006-10.
7. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366(9493):1279-89.
8. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26.
9. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35.
10. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42.
11. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM, et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(4):289-301.
12. Rosenstock J, Marx N, Neubacher D, Seck T, Patel S, Woerle HJW, et al. Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: a comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:57.
13. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(9):839-48.
14. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
15. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-39.
16. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57.
17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
18. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
19. ORIGIN Trial Investigators; Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, et al. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-28.
20. DEVOTE Study Group; Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(8):723-32.
21. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganian D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de Doença Coronária Estável. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(2 Suppl.2):1-59.
22. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.

23. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med.* 1989;321(3):129-35.
24. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sørensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet.* 1992;340(8833):1421-5.
25. CAPRIE Steering Committee. A randomized blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients of risk of ischemic event. Caprie Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038):1329-39.
26. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9607):117-25.
27. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al; Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81.
28. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afíune Neto A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2 Suppl.1):1-76.
29. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al.. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-97.
30. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9729):1875-84.
31. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, Hovingh GK. The PCSK9 decade. *J Lipid Res.* 2012;53(12):2515-24.
32. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wang H, Liu T, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J.* 2016;173:94-101.
33. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk.) *Circulation.* 2018;137(4):338-50.
34. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of the heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):685-91. Erratum in *N Engl J Med.* 1992;327(24):1768.
35. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342(3):147-53. Erratum in *N Engl J Med.* 2000;342(10):748.
36. Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril instable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362(9386):782-8.
37. Bangalore S, Fakheri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ.* 2017;356:j4.
38. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9497):1607-21.
39. Savonitto S, Ardissone D, Egstrup K, Rasmussen K, Bae EA, Omland T, et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(2):311-6.
40. Pepine CS, Cohn PF, Deedwania PC, Gibson RS, Handberg E, Hill JA, et al. Effects treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation.* 1994;90(2):762-8.
41. Von Armin T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBs) "follow-up". *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(1):20-4.
42. Davies RF, Habibi H, Klink WP, Dessian P, Nadeau D, et al. Effect of Amlodipine, Atenolol and Their Combination on Myocardial Ischemia During Treadmill Exercise and Ambulatory Monitoring. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(3):619-25.
43. AHA; ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute, Smith SC, Jr, Allen J, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):2130-9.
44. Vincenzi M, Braito E, Cappelletti F, Caponnetto S, De Ponti C, Distante R, et al. [Verapamil in effort angina: a multi-centre study]. *G Ital Cardiol.* 1982;12(9):660-5.
45. Johnson SM, Mauritsen DR, Willerson JT, Hillis LD. A controlled trial of verapamil for Prinzmetal's variant angina. *N Engl J Med.* 1981;304:4862-6.
46. ISIS-4 a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1995;345(8951):669-85.
47. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(2):337-44.
48. Munzel T, Daiber A, Gori T. Nitrate therapy: new aspects concerning molecular action and tolerance. *Circulation.* 2011;123(9):2132-44.
49. Thomas GR, DiFabio JM, Gori T, Parker JD. Once daily therapy with isosorbide-5 mononitrate causes endothelial dysfunction in humans evidence of a free-radical mediated mechanism. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(12):1289-95.
50. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;37(3):279-88.
51. Fragasso G, Rosano G, Baek SH, Sisakian H, Di Napoli P, Alberti L, et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure results from an international multicentre retrospective cohort study. *Int J Cardiol.* 2013;163(3):320-5.
52. Zhang L, Lu Y, Jiang H, Zhang L, Sun A, Zou Y, et al.. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(10):913-22.
53. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.* 2009;30(5):540-8.
54. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL) a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9641):807-16.
55. Kloner RA, Hines ME, Geunes-Boyer S. Efficacy and safety of ranolazine in patients with chronic stable angina. *Postgrad Med.* 2013;125(6):43-52.
56. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;12;356(15):1503-16.
57. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2503-15.