

---

# TRATAMENTO MEDICAMENTOSO ATUAL

DIKRAN ARMAGANIJAN<sup>1</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(1):23-32  
RSCESP (72594)-2100

A elevada prevalência populacional de doença arterial coronária crônica propiciou a melhora dos métodos preventivos, diagnósticos e terapêuticos. A confirmação de isquemia, com ou sem sintomas, trouxe tratamentos inovadores visando à redução de eventos agudos, melhora na qualidade de vida e aumento de sobrevida. Estudos recentes compararam os resultados do tratamento clínico com outras intervenções e concluíram que o sucesso da intervenção clínica está embasado na otimização terapêutica. Definida a influência dos fatores de risco e os mecanismos fisiopatológicos da doença, o tratamento medicamentoso constitui a base e a sequência de todas as intervenções na doença arterial coronária crônica.

**Descritores:** ações farmacológicas, doença da artéria coronariana/terapia, uso de medicamentos/tendências.

## CURRENT DRUG TREATMENT

The high prevalence of patients with chronic coronary artery disease has led to the improvement of preventive, diagnostic and therapeutic methods. Confirmation of ischemia with or without symptoms, brought innovative treatments aimed at reducing acute events, improvement in quality of life and increased survival. Recent studies have compared the results of clinical treatment with other interventions and concluded that the success of clinical intervention is based on therapeutic optimization. Once established the influence of risk factors and physiopathological mechanisms of the disease, drug treatment constitutes the basis and the sequence of all interventions in chronic artery disease.

**Descriptors:** coronary artery disease/therapy, drug utilization/trends, pharmacologic actions.

---

<sup>1</sup> *Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Divisão Clínica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP.*

*Endereço para correspondência:*

*Dikran Armaganijan. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Av. Dr. Dante Pazzanese, nº 500. Vila Mariana. São Paulo - SP. Brasil.  
CEP: 04012-180.*

*E-mail: daidpc@hotmail.com*

---

A prevenção da morte súbita e do infarto do miocárdio, o alívio de sintomas e a melhora da qualidade de vida têm sido os objetivos do tratamento da doença arterial coronária crônica (DAC). O impacto do aumento da morbidade e da mortalidade da DAC, nas diferentes populações, aperfeiçoou os recursos clínicos e abriu novas estratégias intervencionistas visando à melhora dos sintomas e, eventualmente, aumento da sobrevida dos pacientes. A isquemia miocárdica, essência de todas as manifestações e complicações clínicas da DAC, tem estreita ligação com artérias coronárias epicárdicas e, em segundo plano, com espasmos e falta de dilatação adequada das arteríolas. Os recursos disponíveis até o momento, após análise de cada caso, são abrangentes e suas indicações terapêuticas são definidas considerando a evolução de todos os procedimentos. Prover o fluxo coronário com enxerto cirúrgico ou restaurar a luz do vaso com intervenção coronária percutânea (ICP) é uma atraente perspectiva em solucionar a isquemia, desde que exequível, sem complicações e com efeitos duradouros ao bem-estar do paciente. Por essas e outras razões, vários estudos compararam os resultados entre os diferentes procedimentos e forneceram dados para o aprimoramento da terapêutica clínica e invasiva.

Para a prevenção do infarto do miocárdio e redução de mortalidade, alguns medicamentos mostraram-se eficazes no tratamento da doença arterial coronária crônica. Outros, apenas aliviaram os sintomas e melhoraram a qualidade de vida, sem, contudo, prevenir o infarto do miocárdio e a morte súbita.

## ANTIAGREGANTES

A aspirina é o protótipo dos derivados do ácido salicílico utilizados na prática clínica. Após administração oral, atinge o pico plasmático em aproximadamente 30 ou 40 minutos e a inibição das plaquetas é evidente após 60 minutos da ingestão do medicamento. Apesar do elevado *clearance* da aspirina, a inibição plaquetária persiste devido à inativação irreversível da enzima ciclo-oxigenase (COX), tanto das plaquetas circulantes como dos megacariócitos, antes que esses sejam liberados na circulação em forma de plaquetas<sup>1</sup>. Pelo fato da função plaquetária ser dependente da COX-1, doses baixas de AAS modificam as características das plaquetas. Ao contrário, a inibição da COX-2 nos processos inflamatórios requer doses elevadas de AAS, ingeridas em curtos intervalos de tempo, com o intuito de superar a acetilação de células que, em estado oxidativo (inflamatório), contêm níveis elevados de peróxido, resintetizando rapidamente a produção da enzima. Para exercer efeitos antitrombóticos, a aspirina foi utilizada em várias posologias. Nos estudos placebo controlados, a aspirina, na dose de 75 mg/dia, foi eficaz em reduzir o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM), da mortalidade cardiovascular em pacientes com angina instável<sup>2</sup> ou estável<sup>3</sup>, da incidência de acidente vascular cerebral (AVC) e de morte cardiovascular em pacientes com isquemia cerebral transitória (ICT)<sup>4</sup>.

No *Acetylsalicylic Acid and Carotid Endarterectomy Trial*, os riscos de AVC, IAM ou morte cardiovascular, durante os primeiros três meses de seguimento, foram semelhantes, independentemente da posologia; aspirina 81 mg/dia, 325 mg/dia, 650 mg/dia ou 1.300 mg/dia ( $p = 0,03$ )<sup>5</sup>. Na revisão do *Antithrombotic Trialists Collaboration*, os pacientes com angina estável foram medicados com aspirina na dose de 75 mg/dia, 325 mg/dia, 650 mg/dia e 1.300 mg/dia. A redução da incidência de IAM e morte súbita foram semelhantes com todas as doses de aspirina<sup>2</sup>. A ocorrência de sangramentos também foi avaliada com diferentes doses de aspirina (30 a 1.500 mg/dia)<sup>6</sup> e a taxa de sangramento gastrointestinal aumentou proporcionalmente com o aumento da dose de aspirina; OR = 2,3, OR = 3,2 e OR = 3,9 nos pacientes medicados com 75 mg/dia, 150 mg/dia e 300 mg/dia, respectivamente. A redução da dose diminuiu em 30% a 40% o risco de sangramento<sup>7</sup>. Todavia, esses efeitos benéficos da redução de dose não foram observados em pacientes portadores de *H. Pylori* ou em uso de anti-inflamatórios não hormonais. Aproximadamente 30% dos pacientes desenvolvem resistência, durante tratamento prolongado, independentemente das doses de aspirina<sup>8</sup>. A reversibilidade da inativação da COX-1 pode ocorrer por mecanismo competitivo entre a aspirina e anti-inflamatórios não hormonais (AINH). Os AINH se ligam de forma tênue ao canal da COX, reduzindo sua afinidade à aspirina e, conseqüentemente, a acetilação irreversível da Serina-529. Esse mecanismo competitivo é observado nas associações da aspirina com o ibuprofeno ou naproxeno e não ocorre quando a aspirina é associada ao rofecoxib, celecoxib ou diclofenaco.

Após revisão sistemática dos estudos que avaliaram os possíveis polimorfismos genéticos envolvidos na resistência à aspirina, a meta-análise publicada em 2007 mostrou que 50 polimorfismos, contidos em cinco genes (GPIIIa, GPIa, COSX-1, P2Y12 e P2Y1) eram passíveis de análise estatística adequada. O alelo PIA2 nos indivíduos saudáveis aumentou significativamente a resistência ( $p = 0,009$ ), contudo, essa resistência à aspirina não foi observada nos portadores de doenças cardiovasculares ( $p = 0,64$ ). Pela mensuração do tempo de sangramento ou da geração de trombina, o polimorfismo no alelo PIA2 aumentou em 11,7 vezes a resistência à aspirina. Não houve relação entre os polimorfismos de genes dos receptores GPIa, COX-1, P2Y12 e resistência à aspirina. Todavia, as comorbidades em pacientes com DAC crônica podem modificar a função das plaquetas, aumentar a resistência e tornar menos relevantes as variáveis genéticas. No *Women's Genome Health Study*, as variáveis genômicas não foram associadas à ocorrência de futuros eventos, inclusive após ajuste dos fatores de risco<sup>9,10</sup>.

A aterotrombose é uma complicação cardiocirculatória resultante de mecanismos multifatoriais e os efeitos aterotrombóticos e anti-inflamatórios mediados pelas plaquetas respondem por apenas 25% a 30% dos mecanismos envolvidos nos eventos cardiocirculatórios. Assim sendo, a aspirina previne 40 a 80 eventos vasculares fatais e 10 a 20 não fatais em cada

1.000 pacientes tratados/ano, ou seja, a expectativa de eventos vasculares em 1.000 pacientes tratados com a aspirina é de 30 a 60 eventos/ano. Por isso, há necessidade de intervenções múltiplas, já que os eventos aterotrombóticos não podem ser prevenidos ou tratados por uma única estratégia terapêutica<sup>11</sup>.

O clopidogrel é um derivado tienopiridínico e constitui alternativa terapêutica em pacientes com contraindicações ao uso de aspirina. A terapia antiplaquetária dupla, envolvendo aspirina e clopidogrel, reduz desfechos cardiovasculares e complicações trombóticas associadas ao uso de *stents*. O clopidogrel pode ser associado à aspirina na prevenção de complicações coronárias, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, síndromes coronárias agudas e intervenções percutâneas.

Trata-se de um pró-fármaco ativado por metabolismo oxidativo no qual participam várias enzimas. O metabólito ativo se liga irreversivelmente ao receptor ADP das plaquetas (P2RY12), inibindo a agregação plaquetária.

A resistência à ação antiplaquetária do clopidogrel é descrita em até 30% dos casos e pode estar associada ao polimorfismo do sistema P450 (CYP3A4 e CYP3A5) ou do próprio receptor plaquetário<sup>12,13</sup>. Os primeiros estudos de resistência ao clopidogrel incluíram as estatinas metabolizadas pelo citocromo CYP3A; pravastatina e atorvastatina (em doses elevadas)<sup>14</sup>. Posteriormente, verificou-se que o efeito antiagregante do clopidogrel poderia ser modificado com o uso simultâneo de rifampicina e cetoconazol, metabolizados pelo citocromo CYP3A4 ou CYP3A5<sup>10</sup>. Recentemente, vários polimorfismos no CYP2C19 foram observados em pacientes resistentes ao uso do clopidogrel. No estudo TRITON-TIMI 38, a morte cardiovascular, o infarto do miocárdio, o acidente vascular cerebral e a trombose de *stents* tiveram maior incidência em pacientes portadores de polimorfismos no CYP2C19, resistentes ao clopidogrel. No estudo RECLOSE, também houve associação entre polimorfismos do CYP2C19, tromboses em *stents* e mortalidade cardíaca<sup>12</sup>. Pacientes portadores de insuficiência coronária crônica frequentemente são medicados com inibidores de bomba de prótons (metabolizados pelo sistema microsomal P450, CYP2C19), devido ao elevado risco de sangramento intestinal; o omeprazol reduz os efeitos do clopidogrel<sup>15</sup>. Entretanto, no estudo TRITON-TIMI 38, que incluiu pacientes em uso de pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol ou rabeprazol, esses medicamentos não aumentaram os desfechos como infarto do miocárdio e trombose de *stent*.

Com o uso de novos agentes antiplaquetários, como o prasugrel e o ticagrelor, os efeitos de polimorfismos genéticos ou de interações medicamentosas foram substancialmente reduzidos e a ação antiagregante plaquetária mais uniformemente obtida.

O prasugrel, ticagrelor, xarelto e a dabigatrana são antiplaquetários que não requerem bioativação extensa pela enzima CYP2C19, podem ser prescritos para pacientes portadores de metabolizadores CYP2C19-lentos, sem redução na eficácia. Entretanto, sua aplicabilidade tem sido relacionada

à prevenção e tratamento de tromboembolias, principalmente em pacientes na fase aguda do infarto do miocárdio, em portadores de arritmias cardíacas e em pacientes submetidos à angioplastia e *stents* intracoronários.

## ESTATINAS

As estatinas, inibidores da HMGCo-A redutase, são fármacos que reduzem o risco de infarto do miocárdio, morte cardiocirculatória, necessidade de revascularização do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico, tanto na prevenção primária como em pacientes portadores de doença arterial coronária crônica<sup>16,17</sup>. A meta-análise do CTT (*Cholesterol Treatment Trialists*) incluiu dados de aproximadamente 170.000 pacientes em estudos clínicos de estatina *versus* placebo ou tratamento mais intensivo *versus* menos intensivo com esses medicamentos<sup>18</sup>. Os resultados da terapêutica com as estatinas têm sido expressivos. Para cada queda de 1 mmol/L ou 40 mg/dL dos níveis plasmáticos do LDL-c, houve redução de 22% de eventos vasculares maiores e de 10% de mortalidade de todas as causas<sup>18</sup>. O efeito máximo desses medicamentos ocorre já no início do tratamento e as reduções do LDL-C variam entre 20% a 55%<sup>19</sup>. Ao dobrar a dose de uma estatina, em média, há um ganho de 6% na redução do LDL-C. Em pacientes com triglicérides > 250 mg/dL, as estatinas podem reduzir esses níveis plasmáticos entre 20% a 45%, entretanto, em pacientes sem hipertrigliceridemia essa redução varia entre 5% a 10%. As estatinas não constituem medicamento de primeira escolha em indivíduos com triglicérides > 400 mg/dL.

As estatinas inibem competitivamente a HMG-CoA redutase e têm maior afinidade em ligar-se a essa enzima do que a HMG-CoA<sup>20</sup>. O número de ligações é variável e explica, parcialmente, as diferenças de potências e a meia vida plasmática que ocorrem entre as estatinas. A rosuvastatina tem nove sítios de ligação e as estatinas menos potentes, derivadas de fungos, têm apenas seis sítios de ligação<sup>21</sup>. A inibição da HMG-CoA redutase diminui a síntese de colesterol no hepatócito e aumenta a transcrição de receptores de LDL-c na superfície dos hepatócitos. Além disso, as estatinas reduzem a produção e secreção das partículas de VLDL que, em última análise, contribuem para a redução de LDL-c. A redução da produção de mevalonato interfere na via de produção de outros metabólitos, além do colesterol, reduzindo a produção de ubiquinona e de isoprenoides<sup>22</sup>. Esses efeitos não relacionados à redução do LDL-colesterol são denominados efeitos pleiotrópicos. Das sete estatinas disponíveis em nosso meio, três são derivadas de fungos (lovastatina, pravastatina e sinvastatina) e quatro são sintéticas (fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina e rosuvastatina). A potência das estatinas em reduzir o LDL-C, inclusive nas doses iniciais do medicamento, é variável: rosuvastatina > atorvastatina > pitavastatina > sinvastatina > pravastatina = lovastatina > fluvastatina<sup>19</sup>. Além disso, esses medicamentos têm efeitos antiaterogênicos decorrentes dos efeitos redutores da oxidação da LDL, efeitos antitrombóticos e efeitos anti-inflamatórios<sup>22</sup>.

O grau de lipofilicidade das estatinas também é variável. A sinvastatina e a lovastatina são administradas como pró-drogas (lactona) inativas e devem ser transformadas, *in vivo*, na sua forma ácida e metabolicamente ativa. Por isso, a sinvastatina e a lovastatina são as estatinas com menor biodisponibilidade<sup>23</sup>, enquanto que a pravastatina e a rosuvastatina são mais hidrofílicas e têm maior biodisponibilidade plasmática. A intensidade nas vias de excreção também é variável: a atorvastatina e a fluvastatina têm a menor excreção renal, a pravastatina é a estatina com maior excreção renal e a sinvastatina, rosuvastatina, pitavastatina e lovastatina têm excreção renal intermediária<sup>24</sup>.

Dentre os efeitos colaterais, a elevação das aminotransferases (ALT, AST > 3 vezes o limite superior da normalidade) e da creatinoquinase (CPK > 10 vezes o limite superior da normalidade) ocorre em aproximadamente 0,1% dos pacientes<sup>25</sup>. Em casos de níveis plasmáticos acima dos normais ou dor muscular, níveis plasmáticos normais com dor muscular, o tratamento com as estatinas deverá ser suspenso.

A população de risco para a ocorrência de efeitos colaterais inclui: idosos, gênero feminino, baixa compleição física, hipotireoidismo, etilismo, atividade física intensa, história familiar de miopatia, antecedentes de CPK elevada, insuficiência renal ou hepática e dose alta de estatina. Excetuando-se a atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina, as estatinas devem ser tomadas à noite. As doses das estatinas devem ser tituladas para se atingir as metas de prevenção da aterosclerose. Atualmente, sabemos que a segurança das estatinas já foi demonstrada em vários estudos, inclusive em altas doses. Em vista disso, uma força tarefa de especialistas publicou em 2006 um documento que considera desnecessária a dosagem periódica de CPK em indivíduos assintomáticos, recomendando sua dosagem apenas em pacientes que apresentem sintomas musculares<sup>25</sup>.

A atorvastatina, sinvastatina e a lovastatina são metabolizadas, principalmente, pelo citocromo P450 3A4, comum aos inibidores de protease, imidazólicos, antibióticos macrolídeos e ciclosporina. A associação terapêutica com esses medicamentos pode elevar os níveis séricos das estatinas e causar maior toxicidade muscular<sup>26</sup>. Os bloqueadores do canal de cálcio, não diidropiridínicos, inibem o sistema CYP 3A4 e podem aumentar a meia vida plasmática da sinvastatina e lovastatina. Os bloqueadores de canal de cálcio diidropiridínicos não interferem no metabolismo das estatinas. Pacientes em uso de estatinas metabolizadas pela via citocromo CYP 3A4, que necessitam ser medicados por períodos curtos com fármacos inibidores desse citocromo, devem suspender temporariamente o uso de estatina. Entretanto, quando os fármacos são utilizados por períodos prolongados, a fluvastatina metabolizada pelo citocromo P 450 2C9 pode ser outra opção terapêutica. A pravastatina, a rosuvastatina e a pitavastatina praticamente não são metabolizadas pelo citocromo P450. Por isso, a pravastatina e a atorvastatina são as estatinas de escolha nos indivíduos em uso de inibidores de protease para

controle do HIV<sup>27</sup>. Nesses, a sinvastatina está formalmente contraindicada; os inibidores de protease aumentam os níveis da sinvastatina e, conseqüentemente, o risco de rabdomiólise. Da mesma forma, as estatinas não devem ser associadas com os fibratos; a gemfibrozila modifica a farmacocinética da maioria das estatinas e aumenta o risco de efeitos colaterais.

O colesterol é absorvido na borda em escova do intestino, principalmente no duodeno e jejuno, e a proteína Niemann-Pick C1-Like (NPC1L1) é chave desse processo de absorção. A ezetimiba inibe esse processo exógeno. Após ingestão oral, a ezetimiba é rapidamente absorvida e lentamente eliminada com meia vida plasmática variando de 16 a 31 horas<sup>28</sup>. No ciclo entero-hepático, os alimentos ingeridos estimulam a excreção de bile contendo ezetimiba, cujos efeitos bloqueadores de colesterol ocorrem ao nível da borda em escova dos enterócitos. A excreção da ezetimiba é principalmente por via fecal, porém, uma menor parte também é excretada na urina.

Apesar da reduzida eliminação da ezetimiba glucoronídeo em idosos, a eficácia, a segurança e tolerabilidade da ezetimiba é semelhante à observada na população de jovens e adultos. A posologia independe da função renal (10 mg/dia), entretanto, o produto não deverá ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave. A associação com as estatinas adiciona em 18% a 20% a redução do LDL-c, particularmente em indivíduos dislipidêmicos graves, tais como os portadores de hipercolesterolemia familiar. A ezetimiba na dose de 10mg/dia associada a 10 mg de atorvastatina ou sinvastatina tem efeitos equivalentes às doses máximas desses fármacos quando usados isoladamente. A monoterapia está indicada em pacientes intolerantes ao uso de qualquer estatina. A monoterapia com a ezetimiba é bem tolerada, a taxa de elevação de enzimas (hepática e CPK) é baixa (< 1%) e semelhante ao placebo<sup>29</sup>. A associação com as estatinas não aumentou a incidência de mialgia, elevação de CPK ou rabdomiólise<sup>18</sup>. Da mesma forma, a associação com dígitoxina, anticoncepcional oral, glipizida, tolbutamida, midazolam e varfarina não interferiu no processo farmacocinético desses medicamentos, pois a ezetimiba não é metabolizada via citocromo P450<sup>28</sup>.

## BLOQUEADORES BETA-ADRENÉRGICOS

Os estudos que demonstraram a redução da mortalidade com o uso de betabloqueadores incluíram pacientes após o infarto agudo do miocárdio e esses benefícios se mantiveram quando a terapêutica foi mantida após a alta hospitalar<sup>30,31</sup>. Isoladamente ou em associação com outros anti-isqueêmicos, os betabloqueadores constituem os medicamentos de primeira escolha no tratamento da angina estável, principalmente pela melhora dos sintomas com redução do número de crises de angina, do grau de isquemia e do aumento da tolerância ao esforço físico, além de menor incidência de arritmias ventriculares complexas, número de internações, infarto do miocárdio e necessidade de procedimentos de revascularização<sup>32,33</sup>.

Os betabloqueadores adrenérgicos constituem uma classe de fármacos com efeitos bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos. Entretanto, esses medicamentos têm

diferentes perfis farmacológicos relacionados à seletividade dos diferentes receptores, lipossolubilidade e capacidade de vasodilatação.

O estímulo dos receptores  $\beta_1$  aumenta o débito cardíaco por aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico, aumenta a liberação de renina nas células justaglomerulares e a lipólise do tecido adiposo. O estímulo dos receptores  $\beta_2$ , nos músculos lisos, aumenta o relaxamento visceral em tecidos como brônquios, gastrointestinal, esfíncter urinário, bexiga e útero. Além disso, dilata as artérias do músculo esquelético, promovendo a glicogenólise, gliconeogênese, inibe a liberação de histamina dos mastócitos e aumenta a secreção de renina dos rins.

Quanto à seletividade, em relação aos receptores adrenérgicos, os bloqueadores beta-adrenérgicos cardiosseletivos bloqueiam apenas os receptores  $\beta_1$ , receptores presentes em maior parte no coração, no sistema nervoso e nos rins e, portanto, sem efeitos de bloqueio periférico. O atenolol, metoprolol e esmolol são cardiosseletivos quando comparados ao propranolol, proporcionando menor risco de desencadear broncoespasmo. Contudo, o efeito cardiosseletivo tende a desaparecer com aumento das doses do medicamento<sup>34,35</sup>. Além da cardiosseletividade, os efeitos da inibição dos receptores  $\beta$  dependem da classe, do número de receptores e do nível de catecolaminas circulantes.

Vários bloqueadores beta-adrenérgicos têm efeitos vasodilatadores por ações antagonistas do receptor alfa-1 adrenérgico (carvedilol e labetalol) ou por aumento da liberação de óxido nítrico (nebivolol). A lipossolubilidade e a hidrossolubilidade do betabloqueador adrenérgico determinam a biodisponibilidade e grau de penetração na barreira hematoencefálica e tissular<sup>35</sup>. Broncoespasmo, bradicardia, distúrbios da condução atrioventricular, vasoconstrição periférica, insônia, pesadelos, depressão psíquica, astenia e disfunção sexual constituem os principais efeitos colaterais e alguns betabloqueadores adrenérgicos de primeira e segunda geração podem acarretar intolerância à glicose, induzir ao aparecimento de novos casos de diabetes, hipertrigliceridemia, elevação do LDL-colesterol e redução do HDL-colesterol. A suspensão brusca desses fármacos pode provocar hiperatividade simpática, com hipertensão de rebote e/ou manifestações de isquemia miocárdica, sobretudo em hipertensos com pressão arterial prévia muito elevada.

Os benefícios dos bloqueadores beta-adrenérgicos utilizados na fase aguda do infarto do miocárdio e sua manutenção após a alta hospitalar datam de duas fases distintas: antes e após o uso da trombólise. Na fase pré-trombólise, os estudos MIAMI, ISIS1 e TIMI IIB comprovaram os benefícios desses medicamentos. No estudo MIAMI (*Metoprolol in Acute Myocardial Infarction*), 5.778 pacientes receberam metoprolol ou placebo. A medicação foi iniciada por via endovenosa e mantida por via oral durante 15 dias. Os pacientes medicados com metoprolol tiveram uma redução de 13% da mortalidade quando comparados com o grupo placebo ( $p = 0,29$ )<sup>36</sup>. No estudo ISIS 1 (*First International Study of Infarct Survival*),

os pacientes receberam atenolol ou placebo<sup>37</sup>. A medicação foi iniciada por via endovenosa e mantida por via oral. Os pacientes medicados com atenolol tiveram redução de 15% da mortalidade na primeira semana e essa diferença se manteve durante o primeiro ano de acompanhamento clínico.

Na fase pós-trombólise, o estudo TIMI IIB (*Trombolysis in Myocardial Infarction IIB*) avaliou 1.434 pacientes tratados com rTpa e aspirina<sup>38</sup>. Um grupo foi medicado com 15 mg endovenoso de metoprolol seguidos de 100 a 200 mg diários por via oral, e outro grupo iniciou o uso de metoprolol por via oral mais tardiamente, entre o 6º e 8º dias. Do 6º ao 42º dia, não houve diferença de mortalidade entre os grupos que receberam precocemente ou tardiamente o bloqueador beta-adrenérgico. As contraindicações do uso dos bloqueadores beta-adrenérgicos na fase aguda do infarto do miocárdio não contraindicam seu uso após a alta hospitalar.

A insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica também se beneficia com o uso dos bloqueadores beta-adrenérgicos. Esses medicamentos reduzem a mortalidade global, a morte súbita, reduzem os sintomas e a reinternação em pacientes com cardiopatia isquêmica crônica<sup>39-41</sup>. Os bloqueadores beta-adrenérgicos no estudo MDC melhoraram a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a capacidade de exercício e reduziram a mortalidade. Esses resultados foram confirmados nos estudos MERIT-HF e COMET e, posteriormente, nos estudos SENIOR e CIBIS III<sup>42,43</sup>.

## **INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO (IECA) E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES (BRA) DE ANGIOTENSINA**

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) reduzem a formação da angiotensina II, inibem a degradação de bradicinina e aumentam a síntese de óxido nítrico e prostaciclina. Os resultados desses efeitos resultam em ações vasodilatadoras e diuréticas, suficientes para reduzir a pré e pós-carga e melhorar a função cardíaca. Além disso, esses fármacos controlam as atividades do sistema nervoso simpático e parassimpático, atenuam o remodelamento cardíaco e previnem a hipertrofia ventricular.

Estruturalmente, os inibidores da ECA são peptídeos análogos, classificados de acordo com o grupo químico com afinidade pela molécula de zinco na estrutura da ECA - sulfidrila, carboxila e fosforila. O mercado brasileiro disponibiliza diversos tipos de inibidores da ECA, diferentes quanto às propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, mas que compartilham o mesmo mecanismo de ação. As reações adversas atribuídas aos inibidores da ECA incluem a hipotensão arterial associada a sintomas de baixo débito cerebral, à disfunção renal e à tosse. A hipotensão arterial sintomática é o efeito adverso mais importante dos inibidores da ECA e decorre da supressão do suporte hemodinâmico da angiotensina II e do tônus simpático. A tosse seca é o efeito adverso mais comum, ocorre em cerca de 10% dos casos e pode levar à troca de fármaco pelo antagonista de receptor da

angiotensina. Os antagonistas do sistema renina-angiotensina são, em especial, úteis em idosos portadores de doença arterial coronária crônica, muitos dos quais apresentam diversas comorbidades cardiovasculares, como hipertensão arterial, hipertrofia cardíaca, disfunção ventricular esquerda com ou sem insuficiência cardíaca manifesta, diabetes melito, nefropatia e outros fatores de risco cardiovasculares<sup>44,45</sup>.

Embora os hipertensos idosos tenham concentrações baixas de renina plasmática, os inibidores da ECA são eficazes nessa faixa etária. Diversos ensaios clínicos demonstraram os efeitos benéficos dos inibidores da ECA no tratamento da insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica, em todas as classes funcionais<sup>46,47</sup>. Esses benefícios traduzem-se por melhora dos sintomas, aumento da capacidade funcional, fração de ejeção, qualidade de vida, redução de internações hospitalares e redução da mortalidade cardiovascular. Em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica, com disfunção ventricular esquerda (FE < 0,40), em qualquer faixa etária, sintomáticos ou assintomáticos, após infarto agudo do miocárdio, os SAVE, AIRE e TRACE mostraram que o tratamento precoce, mantido em longo prazo com inibidores da ECA, resultou em redução significativa da mortalidade total e do risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca grave<sup>48</sup>.

Os IECA não influenciam o metabolismo lipídico, reduzem a resistência à insulina e tem efeitos protetores renais, tanto no diabetes tipo 1 como no tipo 2. O efeito colateral mais frequente é tosse seca irritativa, por acúmulo de bradicinina, impedindo a continuidade do tratamento em 10% a 20% dos casos. A erupção cutânea ocorre em 2% a 3% dos pacientes e o angioedema, apesar de grave, é um efeito adverso raro. Em pacientes com doença arterial coronária crônica, a hipotensão arterial pode ocorrer na primeira dose do medicamento, sobretudo em pacientes hipovolêmicos, em uso de outros medicamentos ou em consequência da supressão do suporte hemodinâmico da angiotensina II e do tônus simpático. A supressão do diurético, de outros medicamentos vasodilatadores e o início do tratamento com doses baixas de IECA contornam os efeitos colaterais adversos e permitem o uso desses fármacos. No início do tratamento, os IECA podem elevar discretamente a creatinina sérica, sobretudo se o paciente apresentar algum grau de disfunção renal. Nesses, os IECA devem ser usados com cautela e a creatinina deve ser monitorada, principalmente se a creatinina sérica for > 3 mg/dL e o potássio sérico > 5 mEq/L. Em pacientes com insuficiência coronária crônica, as doses dos IECA, em geral, são maiores do que em pacientes idosos.

Os antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA) bloqueiam os efeitos fisiológicos da angiotensina II por ação direta nos receptores AT1. À semelhança dos IECA, os BRA previnem e revertem a hipertrofia ventricular esquerda. Têm efeitos protetores renais, retardam a progressão da insuficiência renal e reduzem a proteinúria, sobretudo em diabéticos<sup>49</sup>. Nos estudos RENAAL<sup>50</sup> e IRMA<sup>251</sup>, os BRA foram superiores aos IECA na redução da proteinúria, justificando seu uso em pacientes com doença arterial coronária e disfunção renal com ou sem proteinúria significativa.

A associação dos IECA com os BRA não tem sido utilizada em pacientes com doença arterial coronária crônica.

## NITRATOS

Os nitratos constituem opção terapêutica para o tratamento e prevenção de crises de angina em pacientes portadores de doença arterial coronária crônica. Após a absorção, na célula muscular lisa dos vasos sanguíneos, os nitratos são transformados em S-nitrosotiois (espécie reativa de oxigênio), ativam a guanilato-ciclase, aumentando a produção de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) a partir do trifosfato de guanosina (GTP). O aumento da concentração de GMPc no citosol diminui o influxo de Ca<sup>++</sup> para o meio intracelular e aumenta a sua captação pela mitocôndria por um mecanismo dependente da proteína quinase. A redução de Ca<sup>++</sup> disponível no citoplasma promove relaxamento da musculatura lisa e vasodilatação.

Além do efeito vasodilatador, o guanilato-ciclase tem ação inibitória sobre as plaquetas. Entretanto, esse efeito antitrombótico dos nitratos, demonstrado em portadores de angina crônica, não tem relevância clínica demonstrada até o momento. Após 24hs de uso, a ação vasodilatadora dos nitratos orgânicos é atenuada devido ao fenômeno de tolerância ou taquifilaxia. Trata-se de um mecanismo desencadeado pela contrarregulação neuro-hormonal sistêmica (pseudotolerância) e pela diminuição da resposta vascular<sup>52</sup>. A pseudotolerância aos nitratos advém do efeito vasodilatador na circulação venosa, da redução da pré-carga e da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Essa ativação neuro-hormonal aumenta a retenção hídrica, eleva as pressões de enchimento venoso e reduz o efeito dos nitratos, promovendo a pseudotolerância<sup>53,54</sup>. Outros mecanismos podem estar envolvidos na tolerância aos nitratos: 1) a nitroglicerina eleva os níveis séricos de isoprostanoides com efeito vasoconstritor e antiurético; 2) o mecanismo redox-mediado pode estar envolvido nessa tolerância<sup>55</sup>; 3) o aumento da concentração intracelular de óxido nítrico ativa a enzima mitocondrial, aldeído redutase, que catalisa a produção de nitrito e 1,2 gliceril dinitrato, favorecendo a formação de radicais superóxido [O<sub>2</sub><sup>-</sup>] e contribuindo para a tolerância aos nitratos e; 4) inibição de radicais livres que atuam na biotransformação da nitroglicerina.

As estratégias para prevenção da tolerância incluem períodos livres de nitrato com espaçamento das tomadas entre 8 a 12 horas, uso de antioxidantes (vitaminas E e C) capazes de reduzir o estresse oxidativo<sup>56</sup> e uso simultâneo de IECA ou BRA. A despeito do uso simultâneo de IECA ou BRA, reduzindo a ativação neuro-hormonal induzida pelos nitratos, os dados na literatura são contraditórios. O ramipril parece prevenir parcialmente, a candesartana totalmente e o captopril, enalapril e a losartana parecem não prevenir a tolerância aos nitratos<sup>57-59</sup>. As estatinas parecem reduzir a tolerância aos nitratos<sup>60</sup> e os fármacos doadores do grupo sulfidril reduzem a tolerância aos nitratos *in vivo*. O carvedilol, devido a suas propriedades antioxidativas, pode reduzir a tolerância aos nitratos<sup>61</sup>.

Em pacientes portadores de angina estável, os nitratos diminuem os sintomas, melhoram a tolerância ao exercício e retardam a depressão do segmento ST durante o teste de esforço. O efeito vasodilatador coronariano e a vasodilatação venosa sistêmica proporcionam redução das tensões da parede e do consumo de  $O_2$  pelo miocárdio. Frequentemente, esse medicamento é associado aos bloqueadores beta-adrenérgicos ou bloqueadores dos canais de cálcio.

## ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os antagonistas dos canais de cálcio têm sido amplamente utilizados no tratamento de doenças cardiovasculares, especialmente hipertensão arterial, cardiopatia isquêmica e arritmias cardíacas. Esses fármacos atuam predominantemente nos canais de cálcio dependentes de voltagem e as concentrações necessárias para bloquear os canais operados por receptores são muito maiores. Em doses terapêuticas, a captação e liberação pelo retículo sarcoplasmático, a interação com as miofibrilas e a calmodulina e o mecanismo de troca  $Na^+$ - $Ca^{++}$  provavelmente não são afetados pelos antagonistas dos canais de cálcio<sup>62</sup>.

Os antagonistas dos canais de cálcio utilizados na prática clínica pertencem a três classes distintas: fenilalquilaminas, benzotiazepinas e diidropiridinas (DHP) e a classificação ou as gerações desses fármacos está baseada em seus efeitos clínicos resultantes de sua ligação com os receptores, na seletividade tissular miocárdica e vascular e no perfil farmacocinético e farmacodinâmico. A seletividade vascular entre fármacos determina diferenças qualitativas e quantitativas em suas ações sobre a musculatura lisa vascular, tecido nodal e miocárdio e tem importantes implicações clínicas nos efeitos farmacológicos, eletrofisiológicos e hemodinâmicos, nas propriedades terapêuticas e nas reações potencialmente adversas dos diferentes antagonistas dos canais de cálcio<sup>62</sup>.

As células musculares lisas vasculares têm menos depósitos de cálcio intracelular do que as células miocárdicas e são mais dependentes da entrada de cálcio extracelular para contração. Em consequência, os antagonistas dos canais de cálcio exercem efeito mais acentuado na contração vascular do que na contratilidade miocárdica, o que permite a dilatação das artérias coronárias e periféricas em doses que não afetam de forma importante a contratilidade miocárdica. A rede arterial coronária parece ser particularmente sensível aos antagonistas dos canais de cálcio. Em pacientes com doença arterial obstrutiva crítica, os antagonistas de canais de cálcio dilatam significativamente tanto as artérias coronárias normais como ateroscleróticas, tanto os grandes ramos epicárdicos e colaterais como, particularmente, as arteríolas.

Consequentemente, promovem redução da resistência vascular coronária total e aumento do fluxo coronário; aumentam preferencialmente a perfusão às zonas isquêmicas, não induzindo ao fenômeno do “roubo” e previnem as manifestações metabólicas e funcionais da isquemia miocárdica. Além disso, os antagonistas dos canais de cálcio inibem a constrição causada por diversos agentes mediadores do espasmo coronário, incluindo substâncias endógenas:

catecolaminas, angiotensina II, acetilcolina, serotonina, endoperóxidos cíclicos e tromboxane A2. Os diidropiridínicos são os mais potentes vasodilatadores e inibem parcialmente as respostas vasoconstritoras induzidas pela estimulação adrenérgica e angiotensina II. A dilatação arteriolar reduz a resistência vascular periférica, a pós-carga e a pressão arterial, resultando em diminuição do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio miocárdico.

Contudo, a vasodilatação intensa e aguda, induzida pelos diidropiridínicos com ação de início rápido e duração curta, pode induzir à ativação simpática reflexa mediada pelos barorreceptores e ao aumento dos níveis de catecolaminas circulantes<sup>63</sup>. Essa resposta neuro-hormonal repetida é responsável por possíveis efeitos pró-isquêmicos, no início da terapêutica em pacientes portadores de doença arterial coronária crônica e no tratamento precoce pós-infarto do miocárdio. Os diidropiridínicos de liberação lenta e sustentada, ou com duração prolongada intrínseca, que têm início de ação lento e gradual, não provocam queda brusca da pressão arterial, nem ativação simpática reflexa ou aumento dos níveis de catecolaminas circulantes. Além dos efeitos dilatadores arteriulares, os antagonistas dos canais de cálcio atuam também em níveis pós-capilares, dilatando as veias esplâncnicas, diminuindo o retorno venoso, o volume e a pressão de enchimento ventricular e reduzindo a pré-carga. No sistema excito condutor, os efeitos desses fármacos dependem da propriedade depressora direta do automatismo no nódulo sinusal, das diferenças na atividade vasodilatadora periférica e, conseqüentemente, da ativação dos reflexos barorreceptores da potência variável em inibir a liberação de neurotransmissores nas terminações nervosas simpáticas e antagonizar a excitação simpática não competitivamente.

O verapamil e o diltiazem exercem efeito cronotrópico negativo, devido à potente ação depressora direta do nódulo sinoatrial, menor vasodilatação periférica e menor estimulação cardíaca reflexa. Os diidropiridínicos de ação rápida e curta duração tendem a elevar a frequência cardíaca, por preponderar em seu efeito final uma atividade reflexa simpática e os de ação de início lento e duração prolongada não influenciam significativamente a frequência cardíaca. O verapamil e o diltiazem exercem efeitos qualitativos similares, aumentando os períodos refratários efetivo e funcional do nódulo AV, diferindo dos bloqueadores beta adrenérgicos que, por mecanismos vagomiméticos, deprimem a transmissão do nódulo AV, alterando o tráfego de impulsos elétricos. Os diidropiridínicos não influenciam significativamente a condução AV, nas doses clínicas habituais. Por essas diferenças farmacológicas, a opção terapêutica deve ser individualizada para pacientes portadores de doença arterial coronária e, principalmente, para aqueles portadores de comorbidades.

## TRIMETAZIDINA

Os benefícios da trimetazidina no tratamento da doença arterial coronária crônica advêm dos seus efeitos metabólicos e anti-isquêmicos sem qualquer ação na hemodinâmica cardiovascular. A trimetazidina preserva os níveis intracelulares

de trifosfato de adenosina (ATP) e de fosfocreatina, com o mesmo oxigênio residual e reduz a acidose, a sobrecarga de cálcio e o acúmulo de radicais livres induzidos pela isquemia, preservando as membranas celulares. Pelo fato de não modificar a frequência cardíaca e a pressão arterial, durante o repouso ou esforço físico, pode ser utilizada como monoterapia ou em associação com outros medicamentos. Como monoterapia, seus efeitos benéficos são semelhantes aos da monoterapia com bloqueadores beta adrenérgicos ou antagonistas dos canais de cálcio no tratamento da angina crônica estável. A sua eficácia foi comprovada no estudo TRIMPOL II<sup>64</sup> e a meta-análise da Cochrane<sup>65</sup>, que incluiu 23 estudos, num total de 1.378 pacientes, concluiu que a trimetazidina foi associada com a redução dos episódios semanais de angina e maior tempo de exercício até o aparecimento da depressão de 1 mm do segmento ST.

## IVABRADINA

Esse agente redutor da frequência cardíaca, por bloqueio específico e seletivo dos canais  $f$  das células do nodo sinoatrial, carece de efeitos colaterais observados em outros bloqueadores menos específicos<sup>66</sup>. Em pacientes com doença arterial coronária crônica, os benefícios da redução da frequência cardíaca advêm da redução da demanda de oxigênio, redução dos episódios de isquemia e mortalidade. Sua eficácia antianginosa e anti-isquêmica parece ser de potência semelhante aos bloqueadores beta-adrenérgicos. O estudo BEAUTIFUL<sup>67</sup> comprovou a superioridade da ivabradina sobre o placebo na redução dos eventos cardiovasculares, em pacientes com doença arterial coronariana estável e disfunção sistólica ventricular esquerda ( $FE < 40\%$ ).

As evidências de que as complicações coronárias podem advir de lesões obstrutivas com diferentes graus de estenose, complicadas por mecanismos trombóticos e/ou vasoespásticos, confirmam que o tratamento medicamentoso tem por base o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos. Outrossim, o tratamento medicamentoso antecede, complementa e constitui a sequência de todos os procedimentos clínicos ou invasivos da doença arterial coronária crônica.

## REFERÊNCIAS

1. Demers LM, Budin RE, Shaikh BS. The effects of aspirin on megakaryocyte prostaglandin production. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1980;163(1):24-9. PMID: 6766214 DOI: <http://dx.doi.org/10.3181/00379727-163-40716>
2. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet*. 1990;336(8719):827-30. PMID: 1976875
3. 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. PMID: 1360557
4. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group. *Lancet*. 1991;338(8779):1345-9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92233-R](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)92233-R)
5. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. *Lancet*. 1999;353(9171):2179-84. PMID: 10392981 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)05388-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)05388-X)
6. Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;35(3):219-26. PMID: 8471398 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.1993.tb05689.x>
7. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ*. 1995;310(6983):827-30. PMID: 7711618 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.310.6983.827>
8. Helgason CM, Hoff JA, Kondos GT, Brace LD. Platelet aggregation in patients with atrial fibrillation taking aspirin or warfarin. *Stroke*. 1993;24(10):1458-61. PMID: 8378946 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.24.10.1458>
9. Xu ZH, Jiao JR, Yang R, Luo BY, Wang XF, Wu F. Aspirin resistance: clinical significance and genetic polymorphism. *J Int Med Res*. 2012;40(1):282-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/147323001204000128>
10. Ridker PM, Chasman DI, Zee RY, Parker A, Rose L, Cook NR, et al.; Women's Genome Health Study Working Group. Rationale, design, and methodology of the Women's Genome Health Study: a genome-wide association study of more than 25,000 initially healthy american women. *Clin Chem*. 2008;54(2):249-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2007.099366>
11. Armaganijan D, Timerman A. Farmacologia cardiovascular: com suas aplicações terapêuticas. São Paulo: Atheneu; 2013. p.173-81.
12. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1157-64. PMID: 15837243 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.034>
13. Ma TK, Lam YY, Tan VP, Kiernan TJ, Yan BP. Impact of genetic and acquired alteration in cytochrome P450 system on pharmacologic and clinical response to clopidogrel. *Pharmacol Ther*. 2010;125(2):249-59. PMID: 19919843 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.10.008>
14. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation*. 2003;107(1):32-7. PMID: 12515739 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000047060.60595.CC>
15. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360(4):354-62. PMID: 19106084 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0809171>
16. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22. PMID: 12114036 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09327-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09327-3)
17. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al.; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-58. PMID: 12686036 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12948-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0)
18. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, 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. PMID: 21067804
19. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al.; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92(2):152-60. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00530-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00530-7)
20. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*. 2001;292(5519):1160-4. PMID: 11349148 DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1059344>

21. Holdgate GA, Ward WH, McTaggart F. Molecular mechanism for inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA (HMG-CoA) reductase by rosuvastatin. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(Pt 3):528-31.
22. Laufs U, Liao JK. Isoprenoid metabolism and the pleiotropic effects of statins. *Curr Atheroscler Rep.* 2003;5(5):372-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-003-0008-z>
23. Davidson MH, Robinson JG. Lipid-lowering effects of statins: a comparative review. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7(13):1701-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.7.13.1701>
24. Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther.* 2006;112(1):71-105. PMID: 16714062 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.03.003>
25. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS; National Lipid Association Statin Safety Task Force Muscle Safety Expert Panel. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):69C-76C. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.013>
26. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(6):565-81. PMID: 17178259 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clpt.2006.09.003>
27. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS.* 2003;17(6):851-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00002030-200304110-00010>
28. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA.* 1984;251(3):351-64. PMID: 6361299
29. Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, Mann DL, Wang Y, Foody JM. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol.* 2008;101(11):1606-13. PMID: 18489938 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.01.041>
30. Rizik D, Timmis GC, Grines CL, Bakalyar D, Schreiber T. Immediate use of beta blockers, but not calcium blockers, improves prognosis in unstable angina. *Circulation.* 1991;84(suppl. II):II-345.
31. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Achuff SC, Baughman KL, Traill TA, et al. Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation.* 1986;73(2):331-7. PMID: 3510764 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.73.2.331>
32. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, Gibson RS, Handberg E, Hill JA, et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation.* 1994;90(2):762-8. PMID: 8044945 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.90.2.762>
33. Savonitto S, Ardissio 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. PMID: 8557899 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00489-0](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(95)00489-0)
34. Shand DG. Drug therapy: Propranolol. *N Engl J Med.* 1975;293(6):280-5. PMID: 1094291 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197508072930606>
35. Koch-Weser J. Drug therapy: metoprolol. *N Engl J Med.* 1979;301(13):698-703. PMID: 225665 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197909273011306>
36. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Måleki I, Nyberg G, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet.* 1981;2(8251):823-7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)91101-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(81)91101-6)
37. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet.* 1986;2(8498):57-66.
38. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation.* 1991;83(2):422-37. PMID: 1671346 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.83.2.422>
39. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9-13. PMID: 10023943 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11181-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11181-9)
40. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353(9169):2001-7. PMID: 10376614 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04440-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04440-2)
41. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344(22):1651-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200105313442201>
42. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al.; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9377):7-13. PMID: 12853193 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13800-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13800-7)
43. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al.; CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation.* 2005;112(16):2426-35. PMID: 16143696 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320>
44. Schwartz JB, Gibb WJ, Tran T. Aging effects on heart rate variation. *J Gerontol.* 1991;46(3):M99-106. PMID: 2030273 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/geronj/46.3.M99>
45. Cusack B, Kelly J, O'Malley K, Noel J, Lavan J, Horgan J. Digoxin in the elderly: pharmacokinetic consequences of old age. *Clin Pharmacol Ther.* 1979;25(6):772-6.
46. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198706043162301>
47. Knight RL, Glynn RJ, McIntyre KM, Mogun H, Avorn J. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am Heart J.* 1999;138(5 Pt 1):849-55. PMID: 10539815 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703\(99\)70009-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703(99)70009-8)
48. Baglin A, Boulard JC, Hanslik T, Prinseau J. Metabolic adverse reactions to diuretics. Clinical relevance to elderly patients. *Drug Saf.* 1995;12(3):161-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-199512030-00002>
49. Weber MA. Angiotensin II receptor blockers in older patients. *Am J Geriatr Cardiol.* 2004;13(4):197-205. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1076-7460.2004.03701.x>
50. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
51. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):870-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011489>
52. Kleschyov AL, Oelze M, Daiber A, Huang Y, Mollnau H, Schulz E, et al. Does nitric oxide mediate the vasodilator activity of nitroglycerin? *Circ Res.* 2003;93(9):e104-12. PMID: 14551241 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000100067.62876.50>
53. Parker JD, Farrell B, Fenton T, Cohanim M, Parker JO. Counter-regulatory responses to continuous and intermittent therapy with nitroglycerin. *Circulation.* 1991;84(6):2336-45. PMID: 1835676 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.84.6.2336>
54. Münzel T, Daiber A, Mülsch A. Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ Res.* 2005;97(7):618-28. PMID: 16195486 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000184694.03262.6d>

55. Romero JC, Reckelhoff JF. Oxidative stress may explain how hypertension is maintained by normal levels of angiotensin II. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33(6):653-60. PMID: 10829093
56. Watanabe H, Kakihana M, Ohtsuka S, Sugishita Y. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental vitamin E on attenuation of the development of nitrate tolerance. *Circulation.* 1997;96(8):2545-50. PMID: 9355892 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.96.8.2545>
57. Kurz S, Hink U, Nickenig G, Borthayre AB, Harrison DG, Münzel T. Evidence for a causal role of the renin-angiotensin system in nitrate tolerance. *Circulation.* 1999;99(24):3181-7. PMID: 10377083 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.99.24.3181>
58. Frame MD, Fox RJ, Kim D, Mohan A, Berk BC, Yan C. Diminished arteriolar responses in nitrate tolerance involve ROS and angiotensin II. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282(6):H2377-85. PMID: 12003849
59. Hirai N, Kawano H, Yasue H, Shimomura H, Miyamoto S, Soejima H, et al. Attenuation of nitrate tolerance and oxidative stress by an angiotensin II receptor blocker in patients with coronary spastic angina. *Circulation.* 2003;108(12):1446-50. PMID: 12952843 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000089092.61590.A8>
60. Winniford MD, Kennedy PL, Wells PJ, Hillis LD. Potentiation of nitroglycerin-induced coronary dilatation by N-acetylcysteine. *Circulation.* 1986;73(1):138-42. PMID: 3079676 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.73.1.138>
61. Watanabe H, Kakihana M, Ohtsuka S, Sugishita Y. Preventive effects of carvedilol on nitrate tolerance—a randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study between carvedilol and arotinolol. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(5):1201-6. PMID: 9809926 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00398-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00398-2)
62. Armaganijan D, Timerman A. *Farmacologia cardiovascular.* São Paulo: Atheneu; 2013. p.103-12.
63. Frishman WH. Calcium channel blockers. In: Frishman WH, Sonnenblick EH. *Cardiovascular pharmacotherapeutics.* New York: McGraw Hill Inc; 1997. p.101-30.
64. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, Koronkiewicz A, Mamcarz A, Orszulak W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *TRIMetazidine in POLand.* *Eur Heart J.* 2001;22(24):2267-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ehj.2001.2896>
65. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;19(4):CD003614.
66. Lucats L, Ghaleh B, Colin P, Monnet X, Bizé A, Berdeaux A. Heart rate reduction by inhibition of If or by beta-blockade has different effects on postsystolic wall thickening. *Br J Pharmacol.* 2007;150(3):335-41. PMID: 17179940 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0706996>
67. Fox K, Ferrari R, Tendera M, Steg PG, Ford I; BEAUTIFUL Steering Committee. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morbidity-mortality Evaluation of the I(f) inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) study. *Am Heart J.* 2006;152(5):860-6. PMID: 17070146 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2006.01.013>