

### Angina Refratária: Novas Drogas no Cenário Atual

*Refractory Angina: New Drugs on The Block*

Andreas A. Giannopoulos, George D. Giannoglou and Yiannis S. Chatzizisis.

*Expert Review of Cardiovascular therapy, 2016.*

Thiago Nunes Pereira Leite

Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí – EBSERH (Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares)

A angina refratária é definida pelo grupo de estudo em angina refratária da Sociedade Europeia de Cardiologia como uma condição crônica (mais de 3 meses de duração), caracterizada pela presença de angina, causada por insuficiência coronariana, na presença de doença arterial coronariana (DAC) comprovada e que não pode ser controlada pela combinação de terapia medicamentosa, angioplastia e cirurgia de revascularização.<sup>1</sup> A população deste subgrupo de pacientes portadores de DAC avançada está em contínuo crescimento pelo envelhecimento populacional progressivo e pelo avanço do arsenal terapêutico disponível atualmente para prevenção secundária. Dados epidemiológicos recentes estimam que até 15% dos pacientes portadores de DAC estão incluídos nessa condição.<sup>2,3</sup> A abordagem terapêutica multidisciplinar atual inclui tratamento medicamentoso convencional (objetivando aumentar a oferta de oxigênio e reduzir seu consumo pelos miócitos), novos agentes farmacológicos (objetivando otimizar o metabolismo energético dos miócitos) e novas modalidades terapêuticas não farmacológicas, como contra-pulsção externa, neuroestimulação, revascularização a laser, terapia genética, dentre outros.<sup>4-6</sup>

A farmacoterapia constitui a base do manejo de pacientes com angina refratária.<sup>7</sup> Evolutivamente, quando a terapia antianginosa padrão com betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio e nitratos se tornou insuficiente em controlar adequadamente a angina, novos agentes farmacológicos emergiram e estão atualmente em uso para esta finalidade. Ivabradina, ranolazina e trimetazidina são os mais frequentemente utilizados. Estes, objetivam amenizar o desbalanço entre oferta e consumo de O<sup>2</sup>, com otimização do metabolismo energético do miócito, promovendo melhor utilização de energia pelo mesmo. Sua eficácia e segurança foram avaliadas em grandes ensaios clínicos e algumas dessas medicações já foram implementadas em diretrizes americanas e europeias para a prática diária no tratamento de pacientes portadores de DAC.<sup>8,9,11</sup>

#### Ivabradina: reduzindo a frequência cardíaca (FC)

A FC elevada está implicada de forma independente na isquemia miocárdica e sintomatologia anginosa. A ivabradina atua inibindo os canais If do nó sinusal, e dessa forma, promove redução da FC sem afetar a pressão arterial ou a contratilidade miocárdica. Vários estudos pequenos e alguns ensaios clínicos maiores testaram a eficácia da ivabradina. Em pacientes com angina estável, se mostrou não inferior aos betabloqueadores e bloqueadores de canal de cálcio em redução do número dos episódios anginosos.<sup>10</sup> Mais recentemente, a adição de ivabradina a pacientes com dose otimizada individualizada de betabloqueador foi associada a redução de episódios anginosos, redução do consumo de nitratos e melhora da qualidade de vida em pacientes com DAC estável e história de revascularização coronariana prévia. Apesar do efeito antianginoso, seu efeito em redução de desfechos cardiovasculares permanece incerto e grandes ensaios clínicos falharam em demonstrar superioridade em relação ao placebo.<sup>11</sup> Em DAC estável, e pacientes sem IC, a adição de ivabradina à terapia padrão não melhorou os desfechos.<sup>12,19</sup> De acordo com as recomendações atuais, a ivabradina está indicada em pacientes portadores de angina refratária, sintomáticos, em ritmo sinusal, que são intolerantes a betabloqueadores, ou em combinação com estes nos pacientes com angina não adequadamente controlada, IC e FC elevada.<sup>9</sup>

#### Ranolazina: redução da sobrecarga de sódio no miocárdio isquêmico

A ranolazina é um inibidor seletivo da corrente de sódio tardia que impede o aumento patológico de sódio no miócito isquêmico, evitando como via final a sobrecarga de cálcio. Com isso, promove melhora da função diastólica do ventrículo esquerdo e o equilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio do miocárdio é restaurado. Quando avaliada em pacientes com DAC estável, a ranolazina demonstrou alívio significativo da angina em vários estudos, quer como monoterapia ou como aditivo à terapia medicamentosa convencional.<sup>13-15</sup> Uma meta-análise mostrou que a adição de ranolazina a betabloqueadores ou a bloqueadores dos

canais de cálcio resulta em melhoria significativa dos sintomas de angina. Em um estudo não randomizado envolvendo puramente pacientes com angina refratária, a ranolazina demonstrou ser uma medicação antianginosa eficaz. É indicada como terapêutica adjuvante em angina estável em pacientes que não estão adequadamente controlados ou são intolerantes às medicações antianginosas de primeira linha.<sup>8,9</sup>

### Trimetazidina: alvo nas vias metabólicas

Trimetazidina é um agente metabólico que tem sido utilizado em pacientes com DAC estável. Ele bloqueia reversivelmente uma enzima mitocondrial, responsável pela beta oxidação dos ácidos graxos livres. Dessa forma, o metabolismo do miócito isquêmico é deslocado para a via de oxidação da glicose, que é energeticamente mais eficiente, consequentemente há um aumento em oferta energética para o miócito, redução da demanda de oxigênio, além de redução de acidose intracelular e de produção de radicais livres de oxigênio, promovidos pela oxidação de ácidos graxos. Considera-se também um papel cito-protetor na redução da perda de miócitos em situações de isquemia, como demonstrado em modelos experimentais. A trimetazidina não foi estudada em pacientes com angina refratária e dados robustos sobre a sua eficiência no alívio dos sintomas anginosos neste subgrupo de pacientes permanece incerto.<sup>16</sup> Por outro lado, várias publicações incluindo pacientes com DAC estável comparando trimetazidina com placebo ou outros agentes antianginosos demonstraram redução de episódios semanais de angina e aumento do tempo para depressão do segmento ST em teste de esforço.<sup>17</sup> A experiência clínica mostra que a trimetazidina pode ser benéfica em pacientes com angina refratária, porém mais estudos são necessários para avaliar a sua eficácia em desfechos cardiovasculares de longo prazo.

### Agentes sob investigação

Vários outros agentes também têm sido sugeridos visando controle dos sintomas anginosos e modificação do curso desta doença. Estes, em grande parte incluem vasodilatadores, como nicorandil e L-arginina; agentes metabólicos, como perhexilina; agentes que agem na redução do estresse oxidativo vascular, como o alopurinol; e inibidores selectivos da recaptção da serotonina, como o escitalopram. No entanto, nenhum destes medicamentos foram avaliados na angina refratária. Seu mecanismo de ação no alívio dos sintomas não está bem estabelecido e eles ainda não estão implementados em diretrizes de DAC estável, muito menos em pacientes com angina refratária.

### Comentários

A terapia medicamentosa otimizada permanece como o principal pilar no tratamento de pacientes com DAC. Naqueles com DAC avançada e angina refratária, seu papel torna-se ainda mais importante, haja vista que nestes casos não há mais opções de revascularização convencional, seja percutânea ou cirúrgica.

Além das medicações que compõem a chamada terapia hemodinâmica clássica com ação principal em redução de pressão arterial e frequência cardíaca, como betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio e nitratos, a única medicação antianginosa com ação metabólica que dispomos no Brasil para oferecer a esses pacientes é a trimetazidina. Em 2014, foi publicado nos arquivos brasileiros de cardiologia a diretriz de doença coronária estável. Nesta, a trimetazidina foi incluída como medicação de segunda linha, juntamente com bloqueadores de canal de cálcio e ivabradina (recomendação IIa, nível de evidência B), já os nitratos de ação prolongada, foram colocados como terceira linha de tratamento (recomendação IIa, nível de evidência B).<sup>18</sup>

No contexto mundial, esse cenário modifica-se um pouco, haja vista a disponibilidade de outras medicações antianginosas. Na diretriz europeia de DAC estável, publicada em 2013, os bloqueadores de canal de cálcio compõem a primeira linha de tratamento junto com betabloqueadores (recomendação I, nível de evidência A); como segunda linha de tratamento vêm a ranolazina, ivabradina, nicorandil e nitratos de ação prolongada (recomendação IIa, nível de evidência B), e por fim, como quinta opção dentre as medicações de segunda linha de tratamento medicamentoso, vem a trimetazidina (recomendação IIb, nível de evidência B).<sup>9</sup>

Vale ressaltar que essas recomendações foram publicadas antes do resultado do estudo SIGNIFY, um grande estudo multicêntrico que incluiu 19.102 pacientes com DAC estável e sem IC clínica, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) > 40% e FC > 70 batimentos por minuto (bpm). Neste estudo clínico, demonstrou-se que a adição de ivabradina à terapia padrão medicamentosa otimizada não reduziu desfecho composto por morte cardiovascular e infarto não fatal em pacientes com angina, classe funcional maior ou igual a II pela *Canadian Cardiovascular Society* (CCS).<sup>19</sup> Portanto, nas próximas diretrizes, há possibilidade de modificação do grau de recomendação da ivabradina. Atualmente, teria indicação nos pacientes com DAC estável e IC com FE < 40% e FC > 70 bpm, ou naqueles com DAC sem IC e com contraindicação aos betabloqueadores.

## Artigo Comentado

A falta de diretrizes dedicadas à atualização em angina refratária, a limitação de recursos terapêuticos e o impacto negativo que promove na qualidade de vida dos pacientes a torna um desafio terapêutico. O foco principal do tratamento deve ser a melhora na qualidade de vida, reduzindo os sintomas anginosos e conseqüentemente a limitação para

realizar atividades cotidianas. Estudos clínicos maiores são necessários para elucidar melhor o papel dos fármacos em angina refratária. Os esforços combinados de pesquisa e prática clínica são necessários para a implementação de novos agentes farmacológicos no arsenal terapêutico dessa subpopulação de pacientes com DAC avançada.

## Referências

1. Mannheim C, Camici P, Chester MR, et al. The problem of chronic refractory angina. Report from the ESC joint study group on the treatment of refractory angina. *Eur Heart J.* 2002;23(5):355–370.
2. Andréll P, Ekre O, Grip L, et al. Fatality, morbidity and quality of life in patients with refractory angina pectoris. *Int J Cardiol.* 2011;147(3):377–382.
3. Povsic TJ, Broderick S, Anstrom KJ, et al. Predictors of long-term clinical endpoints in patients with refractory angina. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(2):e001287.
4. Henry TD, Satran D, Jolicoeur EM. Treatment of refractory angina in patients not suitable for revascularization. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(2):78–95.
5. Piciche M. Embolization of the internal thoracic arteries in refractory angina. *Int J Cardiol.* 2016;212-310.
6. Stoller M, De Marchi SF, Seiler C. Function of natural internal mammary-to-coronary artery bypasses and its effect on myocardial ischemia. *Circulation.* 2014;129(25):2645–2652.
7. Giannopoulos AA, Giannoglou GD, Chatzizisis YS. Pharmacological approaches of refractory angina. *Pharmacol Ther.* 2016;163:118–131.
8. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2012;126(25):e354–e471.
9. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34 (38):2949–3003.
10. Vilaine JP. The discovery of the selective I(f) current inhibitor ivabradine. A new therapeutic approach to ischemic heart disease. *Pharmacol Res.* 2006;53(5):424–43
11. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. 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):807–816.
12. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(12):1091–1099.
13. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (type 2 diabetes evaluation of ranolazine in subjects with chronic stable angina). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(20):2038–2045.
14. Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation.* 2009;119(15):2032–2039.
15. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (efficacy of ranolazine in chronic angina) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(3):566–575.
16. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003614.
17. Szwed H, Hradec J, Preda I. Anti-ischaemic efficacy and tolerability of trimetazidine administered to patients with angina pectoris: results of three studies. *Coron Artery Dis.* 2001;12(Suppl 1):S25–8.
18. FJ. Cesar LA, D. Armaganijan, L.H. Gowdak, et al., Guideline for stable coronary artery disease. *Arq. Bras. Cardiol.* 103 (2 Supl. 2) (2014) 1–60.
19. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med.* 2014 Sep 18;371(12):1091-9. doi: 10.1056/NEJMoa1406430. Epub 2014 Aug 31.