



NOVOS MEDICAMENTOS: TRIMETAZIDINA, IVABRADINA, RIMONA-BANTO, VARENICLINA E ALISQUIRENO.

Diane C. Roso*, Márcio Mossmann** e Ilmar Köhler***

* Médica Residente de Cardiologia da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA)

** Médico Residente de Clínica Médica da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA)

***Professor Adjunto, Coordenador da Residência de Cardiologia e Coordenador do Grupo de Estudos e Pesquisa em Insuficiência Cardíaca - Universidade Luterana do Brasil (ULBRA) – Canoas – RS.

Endereço para correspondência:

Diane Cláudia Roso

Rua Vicente da Fontoura, nº1189, Ap.303. Rio Branco- Porto Alegre – RS

E-mail: diane_roso@terra.com.br

Os objetivos fundamentais do tratamento da doença coronariana crônica (DAC) incluem: 1) prevenir o infarto do miocárdio e reduzir a mortalidade; 2) reduzir os sintomas e a ocorrência da isquemia miocárdica, propiciando melhor qualidade de vida.

Para se conseguir esses objetivos, há diversos meios, sempre começando pela orientação dietética e de atividade física, conforme abordado pela III Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose¹.

É prioritário e fundamental iniciar o tratamento farmacológico com drogas que reduzam a morbi-mortalidade e associar, quando necessário, medicamentos que controlem a angina e reduzam a isquemia miocárdica².

Alguns novos medicamentos estão sendo avaliados para o tratamento dos fatores de risco da DAC, como o tabagismo e hipertensão arterial sistêmica (HAS), enquanto outros foram desenvolvidos para atuarem como antianginoso.

Nesta revisão pretendemos abordar consensos e controvérsias sobre alguns novos medicamentos com possibilidade de uso na DAC: Trimetazidina, Ivabradina, Rimonabanto, Vareniclina e Alisquireno.

TRIMETAZIDINA

A trimetazidina é referida como uma substância com efeitos metabólicos e anti-isquêmicos sem qualquer efeito na hemodinâmica cardiovascular. Seus benefícios têm sido atribuídos a: 1) preservação dos níveis intracelulares de trifosfato de adenosina (ATP) e de fosfocreatina, com o mesmo oxigênio residual³; 2) redução da acidose⁴, sobrecarga de cálcio⁵ e acúmulo de radicais livres induzidos pela isquemia⁶; 3) preservação das membranas celulares.

A administração deste agente não modifica a frequência cardíaca e a pressão arterial durante o repouso ou esforço físico, podendo ser utilizado como monoterapia^{7,8} ou em associação com outros medicamentos. Vários estudos mostraram que sua associação com bloqueadores betadrenérgicos ou antagonistas dos canais de cálcio reduziu a angina e a isquemia induzida pelo esforço físico⁸⁻¹⁰. Os resultados desta associação foram superiores à monoterapia. A trimetazidina também pode ser utilizada isoladamente e seus efeitos benéficos foram semelhantes aos da monoterapia com bloqueadores betadrenérgicos ou antagonistas dos canais de cálcio no tratamento da angina crônica estável. Recebe grau de recomendação IIa e nível de evidência B⁷⁻¹⁰, quando associado a outros antianginosos ou substituindo nitrato de ação prolongada, em pacientes ainda sintomáticos mesmo com terapia otimizada e múltipla.

A eficácia da trimetazidina foi avaliada no estudo TRIMPOL II¹¹,

em que 426 doentes com angina estável, induzida pelo esforço, tratados com metoprolol foram distribuídos aleatoriamente para trimetazidina (20 mg três vezes ao dia) ou placebo. Ao fim de 12 semanas, a terapia com trimetazidina mostrou associação com tempo maior para o aparecimento da depressão do segmento ST durante o exercício, maior tempo para o aparecimento de angina, com aumento da carga de exercício e menor média semanal de episódios anginosos.

Um subgrupo de 94 pacientes foi retrospectivamente analisado a partir do estudo TRIMPOL II, que foram submetidos a procedimentos de revascularização para DAC (incluindo angioplastia coronária e cirurgia) e que ainda mantinham-se sintomáticos após seis meses de procedimento, apesar do uso do beta-bloqueador metoprolol na dose de 100 mg ao dia. Eles foram randomizados para receber trimetazidina (20 mg 3 vezes ao dia) ou placebo por 12 semanas, em associação ao beta-bloqueador. Os resultados demonstraram que o tratamento com trimetazidina aumentou significativamente, em relação ao placebo, o tempo para depressão de 1 mm do segmento ST 380,7s±91,4s para 465,1s±143,8s versus 368,2s±122,6s para 385s±144s (p<0,01); a duração do teste ergométrico 458,4s±102s para 524,4s±131,5s versus 447,2s±115,1s para 466,9s±144,8s (p=0,048), a carga total do exercício 8,6METS ± 1,6METS para 10,1METS ± 2,4METS versus 8,6METS ± 1,8METS para 9 METS ± 2,4METS (p=0,035), assim como o tempo para o início da angina 415,1s±104,8s para 508,1±132,4 versus 401,4s±127,2s para 433,6±164 (p=0,031). O número semanal de crises de angina e o consumo de nitrato foram significativamente reduzidos no grupo da trimetazidina¹².

Meta-análise da Cochrane¹³ incluiu 23 estudos num total de 1378 pacientes em que a trimetazidina foi associada com os seguintes benefícios: redução dos episódios semanais de angina (média de 1,44) e maior tempo de exercício até o aparecimento da depressão de 1 mm do segmento ST.

No estudo FRAGASSO¹⁴, um ensaio clínico randomizado com pacientes com insuficiência cardíaca, 27 pacientes alocados para o grupo placebo e 28 pacientes para o grupo trimetazidina (20 mg 3 vezes ao dia), tratados por um período de 13 meses, demonstrou melhora dos sintomas e maior tolerância ao exercício no grupo da trimetazidina; demonstrou ainda melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 34 para 41% versus 36 para 34% no grupo placebo (p=0,0001).

IVABRADINA

Agente redutor da frequência cardíaca que produz sua ação bloqueando específica e seletivamente os canais *f* das células do nodo sinoatrial. Pela sua alta ação seletiva, ela carece de efeitos

colaterais típicos de bloqueadores menos específicos - os quais agem em outros canais também¹⁵⁻¹⁸.

Sendo o aumento da frequência cardíaca elemento importante no desencadeamento dos sintomas da doença arterial coronariana, com episódios de isquemia miocárdica pelo aumento da demanda de oxigênio e por reduzir o tempo diastólico da perfusão miocárdica e preditor independente de mortalidade, a ivabradina representa uma opção interessante na terapêutica da doença coronariana¹⁹. Sua eficácia antianginosa e anti-isquêmica em pacientes com angina estável parece ser de potencia semelhante aos beta-bloqueadores.

Borer²⁰ avaliou 360 pacientes com doença coronariana, randomizados em estudo duplo-cego para receber diferentes doses de Ivabradina (2,5; 5 e 10mg duas vezes ao dia) contra placebo, avaliando pelo teste de esforço em esteira rolante o tempo de início e intensidade da depressão do segmento ST no eletrocardiograma (ECG). Para as doses de 5 e 10mg este tempo foi de 44 e 46s, contra os 9s do placebo ($p < 0.005$), após duas semanas de tratamento. A dose de 2,5mg não obteve diferença em relação ao placebo. Após, todos receberam doses de 10mg (duas vezes ao dia) por dois a três meses, tendo, inclusive o grupo que antes recebera placebo, expressiva redução dos episódios de angina e isquemia, com aumento do tempo de aparecimento de angina limitante $p < 0.001$.

Em outro estudo, Tardif²¹ randomizou 939 pacientes com angina estável para receber ou 5mg diários de ivabradina por 4 semanas e depois 7,5mg ou 10mg por mais 12 semanas, ou atenolol 50mg diários por 4 semanas e posteriormente 100mg por mais 12 semanas. Realizaram teste de esforço no momento da randomização, após 4 e 16 semanas. O aumento da duração total de exercício, que está correlacionado com um relevante efeito anti-isquêmico, foi de $86.8s \pm 129.0s$ e de $91.7s \pm 118.8s$ com Ivabradina 7.5 e 10 mg, respectivamente, e de $78.8 \pm 133.4s$ com atenolol 100mg após 16 semanas. Quando comparado ao atenolol 100mg, a diferença foi de 10.3s e de 15.7s em favor da ivabradina 7.5 e 10mg respectivamente, ($p < 0.001$). Além disso, o consumo de nitratos de rápida ação e o número de episódios de angina semanal foi reduzido em todos os grupos.

No momento, o estudo BEAUTIFUL¹⁹, primeiro grande estudo a avaliar um agente redutor específico da frequência cardíaca, está avaliando a superioridade da Ivabradina sobre o placebo na redução dos eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronariana estável e disfunção sistólica ventricular esquerda (fração de ejeção $< 40\%$). Homens e mulheres com mais de 55 anos ou diabéticos maiores de 18 anos estão sendo randomizados para receber ou placebo ou Ivabradina (dose de 5mg por duas semanas e após 7,5mg), com seguimento de 18 a 36 meses, sendo o primeiro paciente randomizado em janeiro de 2005. Se os resultados confirmarem que a Ivabradina reduz eventos cardiovasculares, é provável que tenhamos um grande impacto na prática clínica, confirmando a importância da frequência cardíaca na prevenção secundária de eventos cardiovasculares.

VARENICLINA

Estima-se que o tabagismo seja responsável por 10% de todas as mortes cardiovasculares no mundo e que foi responsável por mais de 1,6 milhões de mortes em 2000²². O abandono do tabagismo está associado a uma rápida diminuição do risco de novos eventos cardiovasculares (incluindo morte súbita cardíaca) para ambos os sexos com e sem história prévia de doença cardiológica²³⁻²⁶. A cessação do fumo também reduz o risco de desenvolvimento de complicações da doença vascular aterosclerótica. Estes benefícios são estabelecidos para todas as idades^{26,27}.

A vareniclina está sendo considerada uma ferramenta adicional para auxiliar no abandono ao tabagismo. É o primeiro da classe

de agonista parcial do receptor da acetilcolina para a nicotina que produz alguns efeitos semelhantes aos causados pela nicotina (auxilia na flexibilização da abstinência) e bloqueia os efeitos da nicotina do cigarro, desencorajando o tabagismo. Sua aprovação foi baseada na comprovação da sua eficácia em 6 ensaios clínicos, envolvendo um total de 3659 tabagistas²⁸⁻³¹.

Dois ensaios clínicos, randomizados, que usaram desenhos semelhantes, incluiu um total de 2052 pacientes, comparando a vareniclina 1 mg duas vezes ao dia durante 12 semanas, com a bupropiona 150mg duas vezes ao dia pelo mesmo período e o placebo^{32,33}. O objetivo primário era a abstinência por quatro semanas contínuas. As taxas de abandono do tabagismo entre a 9ª e 12ª semanas foram maiores com a vareniclina em comparação à bupropiona e ao placebo, em ambos os ensaios (44% versus 30% e 18%, respectivamente). A abstinência contínua da 9ª até 52ª semanas também foi maior com vareniclina (aproximadamente 23% versus 16% e 9%, respectivamente; esta diferença foi estatisticamente significativa em relação a bupropiona em um dos estudos e limítrofe no outro). As taxas de interrupção do uso da vareniclina, bupropiona e placebo foram de 9%, 15%, e 9%, respectivamente, em um dos estudos e 11%, 13%, e 7%, respectivamente no outro. Em ambos os ensaios, os pacientes tratados com vareniclina relataram maior taxa de náuseas (28% e 29% versus 8% e 10% com o placebo) e pesadelos (10% e 13% versus 6% e 4% com placebo).

Em outro ensaio clínico, duplo cego, controlado por placebo, envolvendo tabagistas japoneses³⁴, foi avaliado o tratamento com três doses de Vareniclina (0,25mg, 0,5mg e 1mg 2 vezes ao dia), em conjunto com aconselhamento, durante 12 semanas e acompanhados por 40 semanas sem uso da medicação. Um total de 618 tabagistas de 19 centros, foram tratados. Destes, 515 foram diagnosticados como dependentes da nicotina, através do *screening* da dependência ao tabaco (TDS). A abstinência, durante o período de acompanhamento, foi significativamente mais elevada para todas as doses da vareniclina, em comparação ao placebo (39,5%) e a taxa mais elevada foi alcançada no grupo de 1mg (65,4%, $p < 0,0001$). A taxa de abstinência contínua no grupo de 1mg (34,6%) também foi significativamente superior ao placebo (23,3%; $p = 0,0355$). Todas as doses de Vareniclina foram seguras e bem toleradas, com taxa de abandono geral semelhante ao placebo. Outros ensaios clínicos randomizados têm demonstrado resultados semelhantes³⁵⁻³⁷.

A vareniclina foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos em maio de 2006. A dosagem recomendada deve ser: 0,5 mg diariamente durante três dias, após 0,5 mg duas vezes ao dia durante os próximos quatro dias e 1 mg duas vezes ao dia a partir do sétimo dia³⁸.

Os pacientes devem tentar parar de fumar uma semana após iniciar a vareniclina. O tratamento deve ser continuado durante 12 semanas antes de determinar a sua eficácia; pacientes que conseguiram abandonar o tabagismo, devem continuar a droga por mais 12 semanas para aumentar a chance de abstinência a longo prazo.

Os efeitos adversos mais comuns, observados com o uso da medicação, foram náuseas e pesadelos, com uma elevada incidência, podendo representar uma limitação para o seu uso em muitos pacientes.

RIMONABANTO

Antagonista seletivo do receptor canabinoide do tipo I (CB1), parte do sistema endocanabinoide que controla a ingestão de alimentos pelo organismo³⁹, o rimonabanto é apresentado como uma terapia promissora no combate à obesidade, sendo já liberada para uso na Europa, mas ainda não nos Estados Unidos.

Scheen e cols, no estudo RIO-Diabetes⁴⁰, randomizaram

1047 diabéticos, em uso de metformina ou sulfonilureia como monoterapia, com sobrepeso ou obesos para receberem placebo ou rimonabanto 5mg/dia ou 20mg/dia. Após 1 ano, com dieta e exercício físico, o grupo que recebeu a dose de 20mg/dia obteve maior perda de peso, maior redução da hemoglobina glicosilada e melhora dos níveis de triglicérides e colesterol HDL e LDL. (Tabela 1). Neste mesmo estudo, a incidência de eventos adversos que levaram pacientes a descontinuar a medicação foi maior no grupo de 20mg/dia, principalmente por distúrbios depressivos, náuseas e tonturas. Como pacientes com desordens psiquiátricas severas ou em uso de antidepressivos haviam sido excluídos do estudo, não se pode assegurar a segurança desta droga em tais pacientes, sendo esta a principal preocupação do FDA para liberar o seu uso. Outra limitação do estudo é o seguimento de apenas 1 ano, impedindo a avaliação de seu efeito sobre as complicações relacionadas ao diabetes.

No ensaio clínico STRADIVARIUS⁴¹, realizado com o objetivo de avaliar se a perda de peso e os efeitos metabólicos do rimonabanto reduziram a progressão da doença coronariana em pacientes com obesidade abdominal e síndrome metabólica, o grupo randomizado para uso da droga demonstrou maiores reduções na massa corporal {4.3kg (IC 95%, -5.1 a -3.5 Kg) vs 0.5kg (IC 95%, -1.3 a 0.3Kg)} e na circunferência abdominal {4.5cm (IC 95%, -5.4 a -3.7cm) vs 1.0cm (IC 95%, -1.9 a -0.2cm)} (P<0.001). Além disso, obtiveram um aumento no HDL-colesterol de 5.8mg/dl (IC 95%, 4.9 a 6.8mg/dl) (22.4%) vs 1.8mg/dl (IC 95% 0.9 a 2.7mg/dl) (6.9%) (P<0.001), maiores reduções na proteína C reativa ultra-sensível de 1.3mg/dl (IC 95%, -1.7 a -1.2mg/dl) {50.3%} vs 0.9mg/dl {IC 95% -1.4 a 0.5mg/dl} {30.9%} e menor aumento nos níveis de hemoglobina glicosilada (0.11% {IC 95%, 0.02 a 0.2%} vs 0.40% {IC 95%, 0.31% a 0.49%}) com P<0.001 para ambas comparações. No entanto, o estudo falhou em mostrar o efeito da droga na redução da progressão da doença arterial coronariana (objetivo primário do estudo).

No momento, o estudo CRESCENDO⁴², em fase III, está avaliando se o tratamento, a longo prazo, com rimonabanto pode reduzir o risco de eventos cardiovasculares.

ALISQUIRENO

A hipertensão é uma doença altamente prevalente, afetando mais de um quarto dos adultos em todo o mundo⁴³, reconhecida como o principal fator de risco para doença cardiovascular e morte⁴⁴. Reduzir a pressão arterial (PA) demonstrou diminuir a incidência de eventos cardiovasculares em 21-28%, de acidente vascular cerebral em 30-39% e de doença arterial coronariana em 20-21% em comparação com o placebo⁴⁵.

Os inibidores diretos da renina (IDRs) constituem uma nova classe de agentes antihipertensivos que suprimem o sistema

renina-angiotensina em seu ponto de ativação – a enzima renina. O alisquireno difere dos outros agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs) – por reduzir tanto a atividade plasmática da renina quanto da angiotensina II^{46,47}. Em contraste, os IECAs e os BRAs aumentam a atividade plasmática da renina e conseqüentemente podem não proporcionar supressão abrangente do sistema renina-angiotensina, o que pode limitar sua eficácia.

Oh et al, num ensaio clínico⁴⁸, randomizado, placebo-controlado, demonstrou que o alisquireno nas doses de 150 e 300mg diários proporcionou reduções na PA significativamente maiores do que o placebo (12,5 mmHg para Pressão Arterial Diastólica (PAD) e 15,8 mmHg para a PAD – p<0,001 vs placebo), as taxas de respondedores foram significativamente mais altas com alisquireno do que o placebo.

Os estudos em pacientes com hipertensão leve a moderada mostram que a monoterapia com alisquireno uma vez ao dia proporciona reduções dose-dependente significativas na PA, independente da idade e sexo⁴⁸⁻⁵³.

Schmieder et al⁵⁴, num estudo duplo-cego, randomizado, com controle ativo, incluindo 1124 pacientes com hipertensão leve a moderada, demonstrou que o tratamento de 12 semanas com 300 mg/dia de alisquireno reduziu a PAD e a Pressão Arterial Sistólica (PAS) em um nível significativamente maior do que 25 mg/dia de hidroclorotiazida (HCTZ) (PAD: -12,2 mmHg versus -10,3 mmHg, respectivamente; PAS: -17,4 mmHg versus -14,7 mmHg, respectivamente; p<0,001).

Os efeitos na redução da PA comparados entre monoterapias com alisquireno ou ramipril foram avaliados em pacientes hipertensos diabéticos⁵⁵ e não diabéticos⁵⁶ com seguimento de 26 semanas. Quando administrado a pacientes hipertensos diabéticos, o alisquireno, em dose de 150 mg/dia, foi não-inferior a 5 mg de ramipril uma vez ao dia. O alisquireno produziu uma redução significativamente maior na PAS, em comparação ao ramipril.

Andersen et al⁵⁷, num estudo duplo-cego, randomizado, com controle ativo, avaliou pacientes com hipertensão leve a moderada, comparando alisquireno com um IECA. Mais pacientes no grupo do ramipril necessitaram de adição de HCTZ (49,5% VS 46,1%; p=0,334) e titulação da HCTZ para 25 mg (31% vs 22%; p=0,0024) do que no grupo do alisquireno. Após 26 semanas de tratamento, as reduções tanto na PAD quanto na PAS foram significativamente maiores com os esquemas de tratamento baseados no alisquireno do que com os baseados no ramipril (p<0,05). Para a PAS, a terapia de 6 semanas com alisquireno 150 mg/dia proporcionou reduções significativamente maiores em comparação a ramipril 5 mg/dia (p<0,05).

Outros estudos demonstraram que o alisquireno proporciona

Tabela 1. Alterações nos fatores de risco.

	Placebo	Rimonabanto 5mg/d	Rimonabanto 20mg/d	P 20mg x placebo
HbA1c <6.5%	66 (21%)	78 (24%)	135 (43%)	<0.0001
Peso (kg)	-1.4 (3.6)	-2.3 (4.2)	-5.3 (5.2)	<0.0001
CA (cm)	-1.99 (5.5)	-2.9 (5.6)	-5.2 (6.1)	<0.0001
HDL-Colesterol (%)	7.1% (13.5)	9.2% (15.8)	15.4% (17.4)	<0.0001
Colesterol Total	3.3% (17.7)	3.3% (16.2)	2.0% (16.5)	0.32
Triglicérides	7.3% (43.0)	1.3% (35.1)	-9.1% (44.3)	<0.0001
PASs (mmHg)	1.6 (13.2)	-0.4 (12.9)	-0.8 (12.8)	0.02
PADs (mmHg)	-0.7 (8.4)	-0.4 (8.5)	-1.9 (8.2)	0.06

HbA1c = Hemoglobina Glicosilada; CA = Circunferência Abdominal; PASs = Pressão Arterial Sistólica Supina; PADs = Pressão Arterial Diastólica Supina

benefícios adicionais na redução da PA, quando combinado a outros antihipertensivos. Com ramipril, obteve-se reduções adicionais significativas na PA em pacientes com diabetes e hipertensão⁵⁸. Quando combinado com valsartana, ocorreram reduções significativamente maiores na PA do que com as monoterapias de cada composto.⁵⁹. O mesmo ocorre quando combinado com HCTZ proporcionando reduções maiores na PA do que quando usados em monoterapia⁶⁰. É finalmente, em combinação com anlodipino, houve uma incidência mais baixa de edema periférico⁶¹.

Estudos em animais mostraram que o alisquireno reduz ou previne a HVE (Hipertrofia Ventricular Esquerda) e a albuminúria, sugerindo proteção cardíaca e renal⁶²⁻⁶⁸.

O estudo ALOFT⁶⁹, com 280 pacientes, teve como objetivo primário avaliar a segurança e a tolerabilidade do alisquireno, quando administrado em adição à terapia padrão em pacientes hipertensos com insuficiência cardíaca. Como objetivos secundários avaliar o efeito sobre os níveis de BNP, NT-pró-BNP e aldosterona, além dos efeitos sobre a melhora em sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e sobre a PA. Os resultados demonstraram redução significativa nos níveis de BNP, em relação ao placebo (-61pg/ml versus -12,1pg/ml; $p < 0,016$) e foi bem tolerada quando associada a um IECA ou a um BRA. O alisquireno inibiu eficazmente a atividade da renina plasmática, apesar de a maioria dos pacientes estarem sendo tratados também com um beta-bloqueador. A adição do alisquireno a um IECA ou a um BRA, parece ser bem tolerada. Segundo Erwin e Zegers, o papel do alisquireno como terapia alternativa ou em associação a um IECA ou BRA na insuficiência cardíaca crônica deve ser melhor investigado, com desfechos clínicos, uma vez que o ALOFT avaliou desfechos substitutivos.

Referências Bibliográficas

- 1.III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2001; 77(supl.III):1-48.
2. Diretriz de Angina Estável da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq. Bras. Cardiol. volume 83, Suplemento II, Set/2004.
3. Mathias J. W, Tsutsui JM, Andrade JL, et al. Value of Rapid Beta-Blocker Injection at Peak Dobutamine-Atropine Stress Echocardiography for Detection of Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1583-89.
4. Salustri A, Fioretti PM, McNeill AJ, et al. Pharmacological stress echocardiography in the diagnosis of coronary artery disease and myocardial ischaemia: a comparison between dobutamine and dipyridamole. Eur Heart J 1992;13:1356-62.
5. Severi S, Picano E, Michelassi C, et al. Diagnostic and prognostic value of dipyridamole echocardiography in patients with suspected coronary artery disease. Comparison with exercise electrocardiography. Circulation 1994; 89:1160-73.
6. Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, et al. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. Head-to-head comparison of exercise, dobutamine, and dipyridamole tests. Circulation 1994; 90:1168-76.
7. Dagianti A, Penco M, Agati L, et al. Stress echocardiography: comparison of exercise, dipyridamole and dobutamine in detecting and predicting the extent of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1995; 26:18-25.
8. Mathias W, Doya E, Salvadori R, et al. Detecção de

O estudo ALLAY⁷⁰ – Alisquireno em pacientes com sobrepeso, hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda, com 460 pacientes, que foram distribuídos aleatoriamente para tratamento em um dos três braços: Alisquireno 300 mg por dia ($n = 154$); losartana 100 mg por dia ($n = 152$); alisquireno 300 mg por dia mais losartana 100 mg por dia ($n = 154$). Todos os pacientes foram tratados por 36 semanas. O desfecho primário foi a redução do índice de massa ventricular esquerda (VE). Os objetivos secundários, incluíam, segurança e tolerabilidade dos tratamentos. O desfecho final primário foi comparável entre os três braços do tratamento: alisquireno reduziu isoladamente o índice de massa VE em -4,9 g/m², em comparação com -4.8g/m² de losartana isoladamente e -5,8 g/m² com a associação de ambos. Embora a redução da massa VE foi numericamente maior no braço da combinação, não foi significativamente maior do que com losartana sozinho. Não foram encontradas diferenças nos eventos adversos nos três grupos do tratamento, bem como a redução da PA, também foi semelhante nos três grupos.

O estudo ALTITUDE⁷¹ – um estudo-chave do alisquireno no diabetes tipo 2 usando parâmetros de doença cardio-renal, avaliará diretamente a morbidade, a mortalidade e elucidará as propriedades de proteção a órgãos-alvo do alisquireno, teve início em 2007. Foi desenhado para investigar se a adição do alisquireno à terapia convencional proporciona proteção cardíaca e renal adicional em comparação com o placebo em pacientes com diabetes do tipo 2 sob alto risco de desenvolvimento de eventos clínicos.

Pelo exposto, vemos que novas drogas, ainda dependentes de evidências de maior impacto clínico, poderão ser agregadas em breve ao manejo da DAC.

isquemia miocárdica através da ecocardiografia com estresse com dobutamina. Correlação com cinecoronariografia. Arq Bras Cardiol 1993;60:229-34.

9. McNeill AJ, Fioretti PM, el-Said SM, et al. Dobutamine stress echocardiography before and after coronary angioplasty. Am J Cardiol 1992; 69:740-5.

10. Tsutsui JM, Osório AFF, Fernandes DR, et al. Efficacy of early use of atropine during dobutamine stress echocardiography. A comparative study with standard protocol. Circulation 2003; 108:IV339.

11. Szwed, H, Sadowski, Z, Elikowski, W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). Eur Heart J 2001; 22:2267

12. Ruzyllo W, Szwed H, Sadowski Z et al. Efficacy of Trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the TRIMPOL II study. Current medical research and opinion. 2004; 20; 1447-1454.

13. Ciapponi, A, Pizarro, R, Harrison, et al. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD003614.

14. Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P, et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2006; 48:992–998.

15. Lucats L., Ghaleh B., Colin P. et al. Heart rate reduction by inhibition of If or by β -blockade has different effects on postsystolic wall thickening. British Journal of Pharmacology. 2007; 150:335-341.

16. Bucchi A, Tognati A, Milanesi R, Baruscotti M and DiFrancesco D. Properties of Ivabradine-induced block of

HCN1 and HCN4 pacemaker channels. *Journal of Physiology*. 2006; 572:335-346.

17. Thollon C, Bedut S, Villeneuve N et al. Use-dependent inhibition of hHCN4 by ivabradine and relationship with reduction in pacemaker activity. *British Journal of Pharmacology* 2007; 150:37-46.

18. Joannides R, Moore N, Iacob M et al. Comparative effects of ivabradine, a selective heart rate-lowering agent, and propranolol on systemic and cardiac haemodynamics at rest and during exercise. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2005; 61:2 127-137.

19. Fox K, Ferrari R, Tendera M, Steg P and Ford I. 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 If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) Study. *American Heart Journal*. 2006; 152:860-866.

20. Borer J, Fox K, Jaillon P and Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of Ivabradine, an If inhibitor, in Stable Angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2003; 107:817-823.

21. Tardif J, Ford I, Tendera M, Bourassa M, and Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *European Heart Journal*. 2005; 26:2529-2536.

22. Ezzati, M, Henley, SJ, Thun, et al. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation* 2005; 112:489.

23. Goldenberg, I, Jonas, M, Tenenbaum, A, et al. Current smoking, smoking cessation, and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2003; 163:2301.

24. Critchley, J, Capewell, S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD003041.

25. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial; Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248:1465.

26. Iso H, Date C, Yamamoto A, et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161:170.

27. Department of Health and Human Services. Health benefits of smoking cessation. A report of the Surgeon General, Washington, DC. DHHS Publication No. (CDC) 90-8416, 1990.

28. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:64-71.

29. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:56-63.

30. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:47-55.

31. Henningfield, JE, Fant, RV, Buchhalter, AR, et al. Pharmacotherapy for nicotine dependence. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:281.

32. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:47.

33. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:56.

34. Nakamura M, Fujimoto Y, Maruyama N, et al. Efficacy and Safety of Varenicline, an 4R2 Acetylcholine Nicotinic Receptor Partial Agonist, for Smoking Cessation in Japanese Smokers. *Circulation*. 2006;114:II_856.

35. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:64.

36. Nides M, Oncken C, Gonzales D, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006; 166:1561.

37. Oncken C, Gonzales D, Nides M, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2006; 166:1571.

38. www.chantix.com (Acessado em 16 abr, 2008).

39. Kishore M, Gadde and David B. Allison; Cannabinoid-1 Receptor Antagonist, Rimonabant, for Management of Obesity and Related Risks; *Circulation* 2006; 114:974-984.

40. Scheen A, Finer N, Hollander P et al. Efficacy and tolerability of Rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Lancet*. 2006 ; 368:1660-1672.

41. Nissen S, Nicholls S, Wolski K et al. Effect of Rimonabant on Progression of Atherosclerosis in Patients with Abdominal Obesity and Coronary Artery Disease: the STRADIVARIUS Randomized Controlled Trial. *Journal of American Medical Association* 2008; 299(13):1547-1560.

42. Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular Endpoints and Outcomes (CRESCENDO). Disponível no site: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00263042>. Acessado dia 22 de Abril de 2008.

43. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217-223.

44. Neaton JD, Kuller L, Stamler J, et al. Impact of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular mortality. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York, NY: Raven Press, 1995. P. 127-144.

45. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists = Collaboration*. *Lancet* 2000; 356:1955-1964.

46. Pool J, Gradman A, Kolloch R, et al. Aliskiren, a

novel rennin inhibitor, provides long-term suppression of the rennin system, when used alone or in combination with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27(Suppl.1):119 (Abstract P790).

47. Kilo C, Taylor A, Tschope D, et al. Aliskiren, a novel renin inhibitor for treatment of hypertension, enhances Renin System suppression by reducing plasma renin activity alone or in combination with ramipril in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2006; 27(Suppl.1):118(Abstract P789).

48. Oh B-H, Mitchell J, Herron JR, et al. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1157-1163.

49. Kushiro T, Itakura H, Abo Y, et al. Aliskiren a novel oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in Japanese patients with hypertension. *Hypertens Res* 2006; 29(12):997-1005.

50. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111(8):1012-8.

51. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, et al. Renin inhibitor with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25:217-26.

52. Oparil S, Yarows SA, Patel S, et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized double-blind trial. *Lancet* 2007; 370(9528):221-9.

53. Pool JL, Schmieder RE, Azizi , et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens* 2007; 20(1):11-20.

54. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, et al. Aliskiren-based therapy lowers blood pressure more effectively than hydrochlorothiazide-based therapy in patients with hypertension [abstract no.P-436]. *Clin Hypertens* 2007; 9(5Suppl.A):182.

55. Uresin Y, Taylor A, Kilo C, et al. Aliskiren, a novel renin inhibitor, has greater BP lowering than ramipril and additional BP lowering when combined with ramipril in patients with diabetes and hypertension [abstract no.P4.269]. *J Hypertens* 2006; 24 Suppl.4:82.

56. Andersen K, Weinberger MH, Egan B, et al. Aliskiren-based therapy lowers blood pressure more effectively than ramipril-based therapy in patients with hypertension: 6-month, randomized, double blind trial [abstract no.1014-173]. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (Suppl.A):371.

57. Andersen K, Weinberger MH, Egan B, et al. Aliskiren-based therapy lowers blood pressure more effectively than ramipril-based therapy in patients with hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(9 Suppl.A):371A.

58. Uresin Y, Taylor A, Kilo C et al. Aliskiren, a novel renin inhibitor, has greater BP lowering than ramipril and additional BP lowering when combined with ramipril in patients with diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2006;24(Suppl.4): S82 (P4.269).

59. Oparil S, Yarows SA, Patel S, et al. The direct renin inhibitor aliskiren in combination with the angiotensin receptor blocker valsartan provides additional blood pressure-lowering

effects compared with either agent alone in patients with hypertension. Poster presented at the 56th Annual Scientific Session of the American College of cardiology. New Orleans, USA, 24-27 March 2007.

60. Jordan J, Engeli S, Boye SW, et al. Direct Renin Inhibitor with aliskiren in obese patients with hypertension. *Hypertension* 2007; 49:1047-1055.

61. Munger MA, Drummond W, Essop MR, et al. Aliskiren as add-on to amlodipine provides significant additional blood pressure lowering without increased oedema associated with doubling the amlodipine dose. *Eur Heart J* 2006; 27(Suppl):117 P784.

62. GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349:1857-1863.

63. Zeeuw D. Albuminuria, not only a cardiovascular/renal risk marker, but also a target for treatment? *Kidney Int Suppl* 2004; 92:S2-S6

64. Fiebeler A, Shagdarsuren E, Pilz B, et al. Low dose rennin inhibitor and AT1 receptor blocker ameliorate angiotensin II-induced end-organ damage despite persistence of hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(abstracts issue): Abstract

65. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, et al. Aliskiren, a human rennin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rates. *Hypertension* 2005; 46:569-576.

66. Kelly Dj, Wilkinson-Berka JI, Allen Tj, et al. A new model of diabetic nephropathy with progressive renal impairment in the transgenic (mRen-2)27 rat (TGR). *Kidney Int* 1998; 54:343-352.

67. Feldman DI, Jin L, Miserendino-Moltini R, et AL. The renin inhibitor aliskiren ameliorates hypertensive diabetic nephropathy in transgenic (mRen-2027 (Ren-2) Rats. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(abstract issue):213a, Abstract TH-PO438.

68. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *Jama* 2004; 292:2343-2349.

69. McMurray J et al. ALOFT a 12 week safety evaluation of aliskiren 150 mg vs. placebo when added to standard therapy for stable heart failure. Oral presentation in hotline I session at European Society of Cardiology Congress 2007.

70. Effect of the Direct Renin Inhibitor Aliskiren, Either Alone or in Combination With Losartan, Compared to Losartan, on Left Ventricular Mass in Patients With Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy: The Aliskiren Left Ventricular Assessment of Hypertrophy (ALLAY) Trial. Presented by Dr. Scott Solomon at the at the SCAI-ACC i2 Summit/American College of Cardiology Annual Scientific Session, Chicago, IL, March/April 2008.

71. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints (ALTITUDE). Disponível no site: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00549757?term=altitude&rank=18>