

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA

RENATO PALÁCIO DE AZEVEDO

**Estudo Clínico, Randomizado, Duplo-Cego e Controlado por  
Placebo da Segurança e Eficácia do Alopurinol em Pacientes com  
Angina Refratária na Melhora dos Sintomas Isquêmicos**  
The ARAMIS Trial (Alopurinol in Patients with Refractory Angina to  
Improve Ischemic Symptoms)

**São Paulo**

**2025**

RENATO PALÁCIO DE AZEVEDO

**Estudo Clínico, Randomizado, Duplo-Cego e Controlado por  
Placebo da Segurança e Eficácia do Alopurinol em Pacientes com  
Angina Refratária na Melhora dos Sintomas Isquêmicos**

The ARAMIS Trial (Alopurinol in Patients with Refractory Angina to Improve  
Ischemic Symptoms)

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São  
Paulo para a obtenção do título de  
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luís Henrique  
Wolff Gowdak

**São Paulo**

**2025**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Azevedo, Renato Palácio de

Estudo clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo da segurança e eficácia do alopurinol em pacientes com angina refratária na melhora dos sintomas isquêmicos / Renato Palácio de Azevedo; Luís Henrique Wolff Gowdak, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1.Angina pectoris 2.Doença da artéria coronariana  
3.Alopurinol 4.Teste de esforço 5.Isquemia miocárdica  
I.Gowdak, Luís Henrique Wolff, orient. II.Título

USP/FM/DBD-134/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Nome: AZEVEDO, Renato Palácio de

Título: Estudo Clínico, Randomizado, Duplo-Cego e Controlado por Placebo da  
Segurança e Eficácia do Alopurinol em Pacientes com Angina Refratária na Melhora  
dos Sintomas Isquêmicos. The ARAMIS Trial (Alopurinol in Patients with Refractory  
Angina to Improve Ischemic Symptoms)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para a  
obtenção do título de Doutor em Ciências

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

À minha esposa Alanna, que me dá a sorte de um amor tranquilo e me apoiou em todos os momentos.

Às minhas queridas filhas, que me mostram diariamente o melhor da vida.

Ao meu pai, por ser meu grande exemplo de médico e cientista. À minha mãe, pelo seu amor incondicional.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luís Henrique Gowdak, que desde a nossa primeira reunião, em 2015, confiou a mim esse trabalho, e sempre me incentivou a seguir em frente, mesmo nos momentos mais difíceis, como na pandemia. Seu exemplo é uma inspiração e um guia para me tornar um cardiologista melhor.

Aos meus irmãos, pela amizade e pelo apoio. Aos meus sogros e cunhados, pela rede de suporte que proporcionam à minha família.

À Marcelly Rosal, por sua dedicação incansável e atenção nos cuidados aos pacientes em todas as etapas do estudo, e Sara Ziotti, por ter sido meu braço direito quando eu não estava mais no dia a dia do ambulatório. Sem vocês esse trabalho não teria sido possível, e minha gratidão será eterna.

À Sarah Grobe, minha companheira de pós graduação, com quem compartilhei ideias e desafios, e a Giuliano Ciambeli, Juliano Matos, Gustavo Trindade e Luci Ana Duarte, com quem tive o prazer de compartilhar os atendimentos da UNCOP 0010 em algum momento.

À Dra. Maria Janieire Alves e ao Dr. Francis Ribeiro, responsáveis pela realização dos testes cardiopulmonares de exercício, que foram essenciais para esse estudo.

Aos assistentes do grupo NEPAR, e aos residentes que atendiam no ambulatório, pelo apoio com as discussões e inclusões de pacientes no estudo.

À equipe da farmácia do Hospital das Clínicas, que viabilizou a confecção dos comprimidos de placebo e reembalagem dos comprimidos de alopurinol.

Aos funcionários dos demais setores envolvidos, desde a recepção do ambulatório de pesquisa ao laboratório de análises, que muito contribuíram com a realização desse estudo.

Aos amigos que fiz ao longo dos últimos 12 anos no InCor, principalmente a turma de residentes de Cardiologia de 2013-2015 e de Ecocardiografia de 2015-2017, que tornavam o dia a dia nessa instituição mais leve e divertido.

Ao Dr Luiz Francisco Cardoso e aos colegas do Hospital Sírio-Libanês, pela valiosa convivência e por terem me proporcionado um aprendizado que transcende os ensinamentos da residência.

E, por fim, aos pacientes, que são o verdadeiro propósito desse trabalho. Agradeço por terem confiado na equipe médica, mesmo em momentos de angústia e dor.

A todos, meu mais sincero obrigado.

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino.”

Leonardo da Vinci

## RESUMO

Azevedo RP. Estudo Clínico, Randomizado, Duplo-Cego e Controlado por Placebo da Segurança e Eficácia do Alopurinol em Pacientes com Angina Refratária na Melhora dos Sintomas Isquêmicos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

**Introdução:** O alopurinol tem sido considerado como uma opção terapêutica a pacientes portadores de doença arterial coronariana (DAC) que seguem sintomáticos mesmo após otimização do tratamento clínico e esgotadas possibilidades de revascularização. Os dois principais mecanismos que explicam o possível benefício seriam a redução do estresse oxidativo e a melhora na função endotelial. No entanto, desconhece-se a contribuição do alopurinol no manuseio de pacientes com angina refratária. **Objetivos:** Avaliar a eficácia e a segurança do alopurinol na melhora da capacidade de exercício em pacientes com angina refratária. **Métodos:** Estudo prospectivo, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, que incluiu pacientes com mais de 18 anos e diagnóstico de angina estável, pela classificação da Canadian Cardiovascular Society (CCS)  $\geq 2$  há pelo menos 3 meses, secundária à DAC obstrutiva confirmada por coronariografia invasiva, em uso de pelo menos 3 classes de antianginosos e com documentação de isquemia. Os pacientes foram randomizados para receber alopurinol 300 mg/dia por 4 semanas, posteriormente aumentado para 600 mg/dia, ou placebo, e eram seguidos por 16 semanas. Os pacientes passavam por avaliações clínicas e laboratoriais com 0, 4 e 16 semanas, e eram submetidos a teste cardiopulmonar de exercício no começo e ao final do estudo. **Resultados:** Foram incluídos 41 pacientes, 22 no grupo alopurinol e 19 no grupo placebo. Houve uma predominância de participantes do sexo masculino no grupo alopurinol (86,4% contra 47,4% no grupo placebo,  $p = 0,007$ ). Não houve diferença em relação aos demais dados demográficos e aspectos clínicos entre ambos os grupos. Não houve diferença entre os grupos na avaliação do tempo final de exercício (591,1 segundos no grupo alopurinol contra 596,8 segundos no grupo placebo;  $p = 0,990$ ), bem como nos parâmetros metabólicos do teste cardiopulmonar. A variação do limiar de isquemia foi de 72,1 segundos no grupo alopurinol contra 16,1 segundos

no grupo placebo, sem diferença estatística ( $p=0,379$ ). Na avaliação clínica dos pacientes houve uma melhora da classificação CCS média (1,36 no grupo alopurinol contra 1,89 no grupo placebo) e redução do consumo de nitrato (87,5% contra 53,8%;  $p = 0,044$ ) no grupo alopurinol. Os eventos adversos foram raros, igualmente distribuídos entre os grupos, de baixa gravidade, e não demandaram interrupção do protocolo. **Conclusão:** O alopurinol não demonstrou impacto sobre a melhora do tempo de exercício no teste ergoespirométrico em pacientes com angina refratária. No entanto ele esteve relacionado a uma redução na classe funcional de angina e menor uso de nitratos de ação rápida quando comparado ao placebo.

Palavras-chave: Angina Pectoris. Doença da Artéria Coronariana. Alopurinol. Teste de Esforço. Isquemia Miocárdica.

## ABSTRACT

Azevedo RP. The ARAMIS Trial (Allopurinol in Patients with Refractory Angina to Improve Ischemic Symptoms [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

**Introduction:** Allopurinol has been considered as a therapeutic option for patients with coronary artery disease who remain symptomatic despite optimisation of clinical treatment and with no more revascularization possibilities. The two main mechanisms explaining the potential benefit are the reduction of oxidative stress and improvement in endothelial function. However, the role of allopurinol in the management of patients with refractory angina remains unknown. **Objectives:** To assess the efficacy and safety of allopurinol in improving exercise capacity in patients with refractory angina. **Methods:** A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study, including patients over 18 years of age with a diagnosis of stable angina, as classified by the Canadian Cardiovascular Society (CCS) grading of angina  $\geq 2$  for at least 3 months, secondary to obstructive coronary artery disease confirmed by invasive coronary angiography, taking at least three classes of antianginal drugs, and with documented ischemia. Patients were randomized to receive allopurinol 300 mg/day for 4 weeks, subsequently increased to 600 mg/day, or placebo, and were followed for 16 weeks. Clinical and laboratory assessments were performed at 0, 4, and 16 weeks, and patients were submitted to a cardiopulmonary exercise test at the start and at the end of the study follow up. **Results:** A total of 41 patients were included, 22 in the allopurinol group and 19 in the placebo group. There was a predominance of male participants in the allopurinol group (86.4% vs. 47.4% in the placebo group,  $p = 0.007$ ). There were no differences in other demographic data or clinical aspects between the two groups. No significant difference was observed between the two groups in the final total exercise time (591.1 seconds in the allopurinol group vs. 596.8 seconds in the placebo group;  $p = 0.990$ ), nor in the metabolic parameters of the cardiopulmonary test. The ischemic threshold variation was 72.1 seconds in the allopurinol group vs. 16.1 seconds in the placebo group, with no statistical difference ( $p = 0.379$ ). In the clinical evaluation of patients, there was an improvement in the mean CCS classification (1.36 in the allopurinol group vs. 1.89 in the placebo group) and a

reduction in nitrate consumption (87.5% vs. 53.8%;  $p = 0.044$ ) in the allopurinol group. Adverse events were rare, equally distributed between groups, of low severity, and did not require protocol interruption. **Conclusion:** Allopurinol did not demonstrate an impact on improving exercise duration in the cardiopulmonary exercise test in patients with refractory angina. However, it was associated with an improvement in CCS functional angina class and a reduction in the use of short-acting nitrates compared to placebo.

**Keywords:** Angina Pectoris. Coronary Artery Disease. Allopurinol. Exercise Test. Myocardial Ischemia.

## **LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1.** Síntese do ácido úrico e mecanismos de ação de medicações que inibem sua formação.

**Figura 2.** Mecanismos de ação do alopurinol na doença coronariana

**Figura 3.** Visão geral do estudo ARAMIS

**Figura 4.** Fluxograma CONSORT

## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1** - Características clínicas e demográficas.

**Tabela 2** – Parâmetros do teste cardiopulmonar de exercício.

**Tabela 3** – Parâmetros hemodinâmicos e clínicos do teste cardiopulmonar de exercício.

**Tabela 4** – Avaliação clínica.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS:**

|                |                                                       |
|----------------|-------------------------------------------------------|
| <b>AAS</b>     | ácido acetilsalicílico                                |
| <b>AHA</b>     | <i>American Heart Association</i>                     |
| <b>ACC</b>     | <i>American College of Cardiology</i>                 |
| <b>AVC</b>     | acidente vascular cerebral                            |
| <b>BCAA</b>    | bloqueador de canal de cálcio                         |
| <b>BRA</b>     | bloqueadores do receptor da angiotensina II           |
| <b>CCS</b>     | <i>Canadian Cardiovascular Society</i>                |
| <b>CEP</b>     | comitê de ética em pesquisa                           |
| <b>CRM</b>     | cirurgia de revascularização miocárdica               |
| <b>DAC</b>     | doença arterial coronariana                           |
| <b>DAOP</b>    | doença arterial oclusiva periférica                   |
| <b>DCV</b>     | doença cardiovascular                                 |
| <b>DM</b>      | diabetes mellitus                                     |
| <b>DRC</b>     | doença renal crônica                                  |
| <b>ECG</b>     | eletrocardiograma                                     |
| <b>ESC</b>     | <i>European Society of Cardiology</i>                 |
| <b>FAPESP</b>  | Fundação de Amparo à Pesquisa no Estado de São Paulo  |
| <b>HAS</b>     | hipertensão arterial sistêmica                        |
| <b>HCFMUSP</b> | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP |
| <b>IAM</b>     | infarto agudo do miocárdio                            |
| <b>ICC</b>     | insuficiência cardíaca congestiva                     |
| <b>ICP</b>     | intervenção coronária percutânea                      |
| <b>IECA</b>    | inibidores da enzima conversora de angiotensina       |
| <b>IMC</b>     | índice de massa corporal                              |
| <b>InCor</b>   | Instituto do Coração                                  |

|             |                                     |
|-------------|-------------------------------------|
| <b>ICC</b>  | insuficiência cardíaca congestiva   |
| <b>LA</b>   | limiar anaeróbio                    |
| <b>PA</b>   | pressão arterial                    |
| <b>PCR</b>  | ponto de compensação respiratória   |
| <b>SBC</b>  | Sociedade Brasileira de Cardiologia |
| <b>TCPE</b> | teste cardiopulmonar de exercício   |
| <b>USP</b>  | Universidade de São Paulo           |

## SUMÁRIO

|          |                                                        |           |
|----------|--------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO.....</b>                                 | <b>21</b> |
| 1.1      | Angina refratária.....                                 | 21        |
| 1.2      | Alopurinol.....                                        | 22        |
| 1.3      | Alopurinol na doença cardiovascular.....               | 24        |
| 1.4      | Alopurinol na doença arterial coronariana.....         | 26        |
| 1.5      | Justificativa.....                                     | 29        |
| 1.6      | Hipótese.....                                          | 31        |
| <b>2</b> | <b>OBJETIVOS .....</b>                                 | <b>33</b> |
| 2.1      | Objetivos primários.....                               | 33        |
| 2.2      | Objetivos secundários.....                             | 33        |
| <b>3</b> | <b>MÉTODOS.....</b>                                    | <b>35</b> |
| 3.1      | Critérios de inclusão.....                             | 35        |
| 3.2      | Critérios de exclusão.....                             | 35        |
| 3.3      | Visão geral do estudo.....                             | 36        |
| 3.4      | Avaliação clínica.....                                 | 37        |
| 3.5      | Avaliação laboratorial.....                            | 37        |
| 3.6      | Teste cardiopulmonar de exercício.....                 | 37        |
| 3.7      | Cálculo do tamanho amostral e análise estatística..... | 38        |
| 3.8      | Randomização e mascaramento.....                       | 39        |
| 3.9      | Eventos adversos sérios.....                           | 40        |
| <b>4</b> | <b>RESULTADOS.....</b>                                 | <b>42</b> |
| <b>5</b> | <b>DISCUSSÃO.....</b>                                  | <b>50</b> |
| <b>6</b> | <b>CONCLUSÃO. ....</b>                                 | <b>56</b> |
| <b>7</b> | <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                | <b>58</b> |
| <b>8</b> | <b>ANEXO.....</b>                                      | <b>64</b> |



## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Angina Refratária

Uma das apresentações clínicas mais comuns associadas à doença arterial coronária (DAC) é a angina estável, que pode ser traduzida clinicamente por desconforto torácico (ou equivalente) evocado por diferentes níveis de atividade física dependendo da extensão da doença. Nos Estados Unidos, estima-se que 16,5 milhões de indivíduos acima de 20 anos de idade tenham doença isquêmica crônica do coração, dos quais 3,4 milhões convivem com o diagnóstico de angina do peito<sup>1</sup>.

Apesar dos indiscutíveis avanços no tratamento médico e procedimentos de revascularização (percutânea e cirúrgica), muitos pacientes apresentam sintomas debilitantes não responsivos ao tratamento convencional devido à progressão da doença (oclusão arterial crônica, envolvimento difuso do leito arterial distal, ou reestenose pós-angioplastia), impossibilitando novas tentativas de revascularização miocárdica, condição conhecida como angina refratária<sup>2</sup>.

Conceitualmente, a angina refratária é uma condição clínica caracterizada pela presença de sintomas debilitantes secundários à doença arterial coronariana, com mais de 3 meses de duração, em que os sintomas são atribuídos à isquemia objetivamente documentada e não controlados com a combinação de agentes antianginosos convencionais (pelos menos duas classes) e procedimentos de revascularização miocárdica<sup>2</sup>.

A incidência anual estimada de pacientes com angina refratária é entre 50.000 e 200.000 novos casos nos Estados Unidos<sup>3</sup> e entre 30.000 e 100.000 na Europa<sup>4</sup>. Atualmente, entre 600 mil e 1,8 milhão de pessoas vivem com angina refratária nos Estados Unidos<sup>5</sup>.

A marca desta condição é o grande comprometimento da qualidade de vida. Habitualmente, os afetados são incapazes de realizar qualquer atividade física (caminhar alguns metros no plano ou até mesmo tomar banho) sem o aparecimento de angina. Alguns pacientes são frequentemente despertados durante a noite por angina. Atualmente, todas as principais Sociedades Internacionais de Cardiologia como a *American Heart Association (AHA)*<sup>6</sup>, *American College of Cardiology(ACC)*<sup>6</sup>, *Canadian Cardiovascular Society (CCS)*<sup>7</sup> e *European Society of Cardiology(ESC)*<sup>4</sup> reconhecem a necessidade de buscar novas estratégias terapêuticas para essa

crescente população de pacientes em que o tratamento convencional foi de limitada eficácia no controle ótimo de sintomas. Para esses pacientes, o principal objetivo do tratamento é melhorar a qualidade de vida, aumentar a tolerância ao exercício e diminuir a necessidade de hospitalização e procedimentos diagnósticos ou terapêuticos.

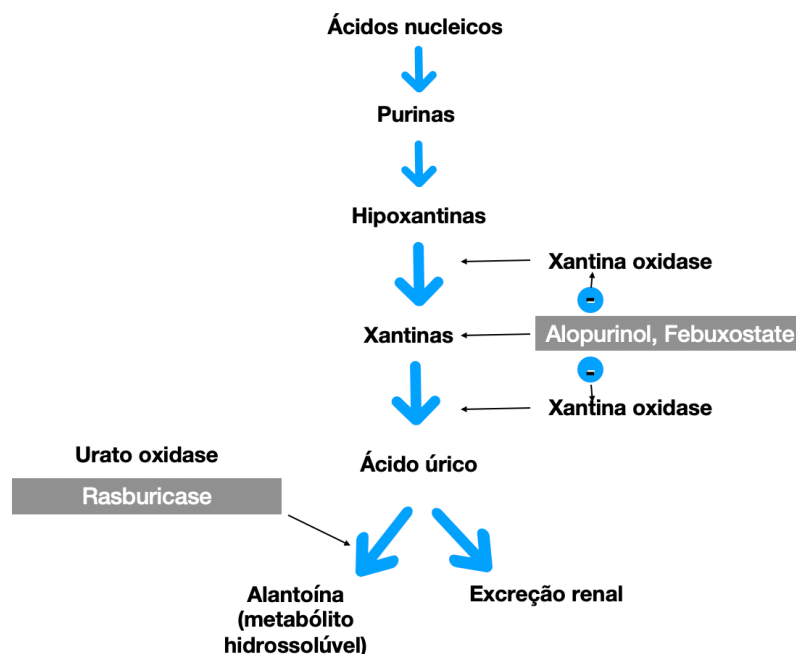
Habitualmente o manuseio farmacológico de pacientes com angina refratária baseia-se no uso intensivo de medicações antianginosas “clássicas” ( $\beta$ -bloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio e/ou nitratos de ação prolongada) associadas a agentes antianginosos com mecanismos de ação específicos e diferenciados, como a trimetazidina, ranolazina e a ivabradina.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) em sua última Diretriz de Angina Estável<sup>8</sup> incorporou o alopurinol como 4ª linha de tratamento para controle sintomático em pacientes não responsivos aos agentes acima elencados, ainda que diante de escassa documentação na literatura sobre sua real eficácia antianginosa.

## **1.2 Alopurinol**

O Alopurinol é um inibidor da metil-xantina-oxidase, enzima responsável pela conversão de hipoxantina em xantina, e de xantina em ácido úrico. Ele é metabolizado em oxipurinol, seu principal metabólito ativo, e ambos agem no catabolismo da purina, reduzindo a produção de ácido úrico sem interromper a biossíntese de purinas essenciais.

**Figura 1 – Síntese do ácido úrico e mecanismos de ação de medicações que inibem sua formação.**



Quando administrado por via oral ele é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal superior. Os picos plasmáticos do alopurinol ocorrem aproximadamente 1,5 hora após a administração oral, mas caem rapidamente e quase não são detectados após 6 horas. Os picos plasmáticos do oxipurinol geralmente ocorrem 3 a 5 horas após a administração oral de alopurinol e são muito mais sustentáveis (de 13 a 30 horas no homem). Dessa forma, a inibição eficaz da xantina oxidase é mantida pelo período de 24 horas com uma única dose diária de alopurinol. O tempo médio estimado para início da ação farmacológica do medicamento é de uma a duas semanas (efeito máximo).

Os dois principais mecanismos que explicam o possível benefício do alopurinol em pacientes com doença coronariana são a redução do estresse oxidativo e a atuação na disfunção endotelial (Figura 1)<sup>9, 10, 11, 12,13</sup>.

**Figura 2 - Mecanismos de ação do alopurinol na doença coronariana.**

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Redução do estresse oxidativo   | O alopurinol, ao inibir a metil-xantina-oxidase, diminui a produção de radicais livres de oxigênio. Além disso, o próprio ácido úrico contém três elementos de O <sub>2</sub> em sua composição, reduzindo a oferta de O <sub>2</sub> aos tecidos.                                         |
| Melhora da disfunção endotelial | Pode ocorrer como consequência da redução do estresse oxidativo, mas não apenas. A disfunção endotelial é o evento primário da cascata de eventos da doença coronariana, e diversas medicações já bem estabelecidas e utilizadas em seu tratamento reduzem o grau de disfunção endotelial. |

### 1.3 Alopurinol na doença cardiovascular

O Alopurinol é amplamente usado no tratamento da gota e da hiperuricemia assintomática. Por outro lado, a relação entre o alopurinol e a doença cardiovascular tem sido alvo de crescente interesse, ainda que estudos iniciais tenham apresentado resultados algo controversos<sup>14,15,16</sup>.

Rajendra e cols.<sup>13</sup> estudaram o impacto do uso de altas doses de alopurinol sobre os níveis de estresse oxidativo vascular e a função endotelial em 80 pacientes com angina estável. Comparado ao placebo, o uso de alopurinol promoveu aumento da vasodilatação endotélio-dependente e abolição completa do estresse oxidativo vascular após infusão intra-arterial de vitamina C e acetilcolina. Outras metanálises envolvendo 10 estudos randomizados confirmaram a melhora na função endotelial em pacientes sob risco aumentado para doença cardiovascular<sup>17,18</sup>.

Outras duas medicações da mesma classe foram utilizadas em grandes estudos: o Febuxostat e o Oxipurinol (que é o metabólito ativo do alopurinol). Embora o estudo CARES<sup>19</sup> tenha demonstrado maior ocorrência de morte por todas as causas e piores desfechos cardiovasculares no grupo Febuxostat na comparação com o alopurinol, estudos de não inferioridade conduzidos posteriormente demonstraram segurança comparável entre ambas as medicações<sup>20,21</sup>.

O estudo FREED<sup>22</sup> incluiu 1070 pacientes idosos com hiperuricemia, portadores de hipertensão (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doença renal crônica (DRC), história de acidente vascular cerebral (AVC) ou doença cardiovascular (DCV), que foram randomizados para Febuxostat ou tratamento habitual e seguidos por 36 meses. O desfecho combinado composto por AVC, DCV, piora da função renal e morte foi menor no grupo tratamento, impactado principalmente pela função renal.

Um estudo que randomizou 50 pacientes com doença arterial periférica para alopurinol ou tratamento padrão não mostrou diferença no tempo para claudicação de membros inferiores ou tempo máximo de caminhada<sup>23</sup>. Considerando o mecanismo da doença arterial periférica, o benefício do alopurinol poderia estar mais ligado à redução da pós-carga, devido a melhora da função endotelial e melhora da complacência arterial, do que à maior oferta de oxigênio aos tecidos. Esse efeito na redução da pós carga já foi sugerido em estudos que demonstraram redução do volume sistólico final, redução do índice de massa do ventrículo esquerdo e ou redução do *augmentation index* em pacientes em uso de alopurinol<sup>9,24,25</sup>.

Diante do racional fisiopatológico, e de resultados iniciais apontarem para o potencial benefício do uso de inibidores da metil xantina oxidase nas doenças cardiovasculares, outros estudos clínicos randomizados revelaram resultados discordantes. No estudo OPT-CHF<sup>26</sup>, 405 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) classes III ou IV da *New York Heart Association* foram randomizados para oxipurinol (600mg/d) ou placebo. Após 24 semanas de seguimento, não houve diferenças na melhora clínica entre os grupos; no entanto, entre aqueles com níveis mais elevados de ácido úrico no início do estudo, registrou-se melhora clínica no grupo tratado versus placebo<sup>22</sup>. O estudo EXACT-HF foi conduzido para testar a hipótese gerada no estudo OPT-CHF, de que o inibidor da xantina oxidase seria efetivo no grupo de paciente com hiperuricemia, porém o resultado não mostrou qualquer benefício do uso de alopurinol<sup>27</sup>.

Dentre os principais estudos que demonstraram a eficácia do uso do alopurinol, uma dose elevada, não habitual, foi utilizada: 600 mg ao dia. O seguimento clínico e laboratorial nos estudos mencionados demonstrou a segurança da medicação nessa dose.

#### **1.4 Alopurinol na doença arterial coronariana**

Alguns estudo sugeriram benefícios no uso de alopurinol em pacientes com doença arterial coronariana. O primeiro estudo a testar o papel do alopurinol no aumento da tolerância ao esforço foi publicado por Noman e cols<sup>28</sup>. Neste estudo, 65 pacientes com angina estável documentada por angiografia e teste de esforço positivo para isquemia miocárdica foram incluídos. Após apenas 6 semanas de tratamento, os pacientes que receberam alopurinol apresentaram aumento estatisticamente significativo nos parâmetros da ergometria incluindo tempo para depressão do segmento ST, tempo total de exercício e tempo até o aparecimento de angina.

O uso incidental de alopurinol entre idosos usuários do sistema Medicare nos Estados Unidos levou à redução significativa de 15% na incidência de infarto agudo do miocárdio<sup>29</sup>. Outro estudo que incluiu 62 pacientes com história de angioplastia prévia há mais de 6 meses e com quadro atual de angina randomizados para alopurinol ou ranolazina demonstrou a eficácia antianginosa de ambas as medicações através da melhora significativa do tempo de exercício no teste ergométrico, redução do infradesnivelamento de ST e melhora na intensidade da dor. Na comparação entre as drogas, o alopurinol foi mais eficaz na redução da intensidade da dor, enquanto a ranolazina mostrou melhora mais significativa nos parâmetros avaliados no teste ergométrico<sup>30</sup>.

Um estudo realizado na China comparou tratamento com alopurinol 600 mg/dia por um mês, com o tratamento convencional, sem controle por placebo, em pacientes com síndrome coronariana aguda, e mostrou redução na ocorrência de angina, melhora eletrocardiográfica e redução de desfechos cardiovasculares após 2 anos de seguimento. Os autores sugerem que a redução de diversos marcadores inflamatórios e aumento nos níveis de óxido nítrico observados no grupo do tratamento tenham sido um reflexo do papel protetor do alopurinol, através da redução do estresse oxidativo e melhora da função endotelial<sup>31</sup>.

O estudo ATTRACT<sup>32</sup>, que incluiu pacientes com DAC e angina apesar do uso de betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio, comparou o alopurinol com a trimetazidina através das pontuações do questionário de Seattle<sup>35</sup>. No estudo ambas as medicações foram eficazes em melhorar os sintomas de angina, embora o resultado tenha sido mais expressivo no grupo que utilizou trimetazidina, às custas de uma melhora mais significativa nos domínios de frequência e estabilidade da angina.

Por outro lado, o estudo multicêntrico ALL-HEART<sup>33</sup> randomizou 5937 pacientes com 60 anos ou mais, com antecedente de doença isquêmica do coração e sem história de gota, para receber alopurinol ou manter seu tratamento habitual. O estudo não demonstrou diferença do desfecho primário, composto por IAM, AVC ou morte de causa cardiovascular. A alta taxa de interrupção do tratamento no grupo estudo (57,4%), pode ter impactado o resultado final. Apesar da causa mais comum de interrupção do tratamento ter sido a ocorrência de efeitos colaterais, não houve diferença entre os dois grupos na ocorrência de efeitos adversos graves, e nenhuma das mortes no grupo alopurinol foi relacionada ao tratamento.

No estudo APEX, envolvendo portadores de síndrome X, o uso de alopurinol não demonstrou benefícios na melhora do tempo de exercício e nas funções endoteliais coronárias ou periféricas, embora tenha sido um estudo crossover pequeno, com apenas 19 pacientes<sup>34</sup>.



### **1.5 Justificativa**

Um dos principais benefícios de um possível efeito do alopurinol no tratamento da doença coronariana é o fato de ser uma medicação amplamente disponível, e com um custo-benefício bastante favorável.

No entanto, desconhece-se a contribuição do alopurinol no manuseio de pacientes com coronariopatia avançada, traduzida clinicamente por angina refratária.

**Hipótese**

---

### **1.6 Hipótese**

O uso de alopurinol em pacientes com angina refratária aumenta a capacidade de exercício, melhora a classe funcional e angina e reduz o consumo de nitratos de ação rápida.



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Primário**

Variação no tempo total de exercício avaliado pelo teste cardiopulmonar de exercício (TCPE)

### **2.2 Secundários**

- Avaliação da angina: variação da classificação funcional (CCS).
- Uso de nitrato de ação rápida.
- Limiar de isquemia no TCPE
- Parâmetros metabólicos do TCPE
- Segurança e efeitos colaterais no uso do alopurinol.



## 2 MÉTODOS

Estudo prospectivo, randomizado 1:1, controlado por placebo, duplo-cego, realizado no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), executado com apoio de recursos da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), e registrado no Clinical Trials sob o número NCT04368819. Os pacientes com critérios de inclusão eram apresentados ao termo de consentimento livre e esclarecido, que era lido, compreendido e assinado por todos antes da realização de qualquer intervenção protocolar.

### 3.1 Critérios de inclusão

- 3.1.1 Idade  $\geq 18$  anos;
- 3.1.2 Ambos os sexos são elegíveis;
- 3.1.3 Diagnóstico clínico de angina estável em classe funcional (CCS)  $\geq 2$  há pelo menos 3 meses secundária à doença arterial coronariana obstrutiva confirmada por coronariografia invasiva em uso de pelo menos 3 classes de antianginosos;
- 3.1.4 Documentação objetiva de isquemia miocárdica por qualquer teste funcional provocativo (teste ergométrico, ecocardiograma de estresse, cintilografia de perfusão miocárdica ou ressonância cardíaca);
- 3.1.5 Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### 3.2 Critérios de exclusão

- 3.2.1 Disfunção do ventrículo esquerdo definida por FEVE  $< 30\%$  ao ecocardiograma transtorácico;
- 3.2.2 Doença valvar associada importante;
- 3.2.3 Disfunção renal crônica estágio IV ou V (TFG  $< 30\text{mL/min/1.73m}^2$  calculada pela equação de Cockcroft-Gault);
- 3.2.4 Disfunção hepática importante (classe C de Child-Pugh) ou valor de MELD  $\geq 15$  calculado a partir das dosagens de creatinina, bilirrubina total e valor de INR;
- 3.2.5 Uso atual de varfarina;

- 3.2.6 Uso de alopurinol por qualquer indicação há pelo menos 3 meses;
- 3.2.7 Gestantes e lactantes.
- 3.2.8 Participação concomitante em outro estudo.
- 3.2.9 Incapacidade de realizar o teste cardiopulmonar de exercício por limitação física importante.

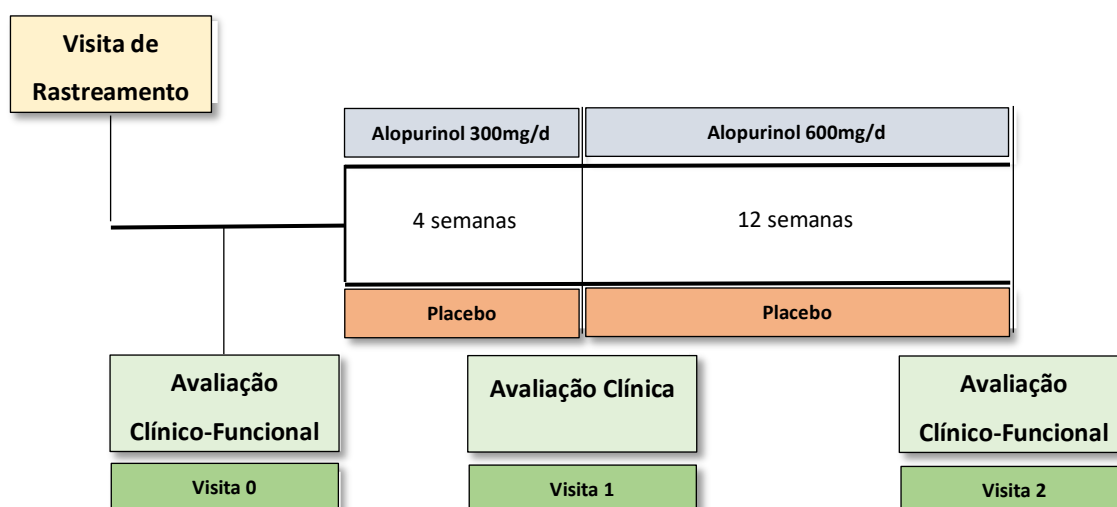
### 3.3 Visão geral do estudo

Confirmada a elegibilidade por critérios de inclusão, e na ausência de critérios de exclusão, os pacientes foram submetidos à avaliação clínico-funcional, detalhadamente descrita nas seções correspondentes, e divididos de modo aleatório em dois grupos: Grupo I (tratamento ativo) ou Grupo II (controle/placebo).

A Figura 3 ilustra a visão geral do estudo.

Os pacientes do Grupo I receberam alopurinol 300mg/d por via oral em tomada única por 4 semanas. A seguir, a dose era aumentada para 600mg/d divididos em duas tomadas e mantida por 12 semanas. Os pacientes do Grupo II receberam placebo em formulação especialmente preparada pelo Serviço de Farmácia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e indistinguível do tratamento ativo.

**Figura 3. Visão geral do Estudo ARAMIS.**



### **3.4 Avaliação Clínica**

Os pacientes eram questionados quanto a intensidade e frequência dos sintomas anginosos, classificados de acordo com a classificação funcional de angina proposta pela Sociedade Cardiovascular Canadense, sobre a média semanal do consumo de nitratos de ação rápida em todas as consultas, e recebiam o Diário de Angina (Anexo I) para facilitar suas observações. Durante o período do estudo os tratamentos concomitantes de outras condições de saúde e os efeitos adversos foram manejados pelos médicos responsáveis pelo atendimento dos pacientes. Os tratamentos já iniciados na ocasião da inclusão dos pacientes foram mantidos sem alterações, sempre quando possível. Os pacientes tinham fácil acesso à pesquisadora responsável pelo acompanhamento da aderência aos tratamentos através do celular, e quaisquer dúvidas e queixas sobre sintomas eram comunicadas aos médicos assistentes, conforme necessário.

### **3.5 Exames Laboratoriais**

Em todas as visitas (0, 1 e 2) os seguintes exames laboratoriais foram realizados após o período mínimo de jejum de 8 horas: dosagens de bilirrubinas totais e frações, albumina, coagulograma, colesterol total e frações, triglicérides, hemograma, ureia e creatinina, enzimas hepáticas (AST, ALT, gama-GT e fosfatase alcalina), eletrólitos (Na e K), glicemia, além de exames adicionais quando necessários de acordo com as circunstâncias. A dosagem de ácido úrico era realizada apenas nas visitas 0 e 2 para não comprometer o cegamento do médico avaliador na ocasião do retorno de 4 semanas.

### **3.6 Teste Cardiopulmonar de exercício (TCPE)**

Após a avaliação clínica, todos os pacientes realizavam o eletrocardiograma (ECG) convencional de 12 derivações em repouso. A pressão arterial (PA) de repouso era medida pelo método auscultatório, com o indivíduo na posição sentada. Em seguida, os indivíduos realizavam o teste ergométrico conectados por meio de uma válvula a ergoespirômetro computadorizado (Vmax Spectra Series, model 29s, Sensor Medics), em que a ventilação pulmonar (VE) era medida por um sensor de ventilação a cada expiração do indivíduo. Por meio de

sensores específicos, as concentrações gasosas de  $O_2$  e de  $CO_2$  eram determinadas a cada ciclo respiratório. A partir da análise da VE e das concentrações dos gases expirados foram calculados o consumo máximo de  $O_2$  ( $VO_2$ ) e a produção de  $CO_2$ .

O  $VO_2$  pico foi considerado o  $VO_2$  obtido no pico do exercício quando o paciente se encontrar em exaustão e/ou alcançar quociente respiratório (QR) de  $\geq 1,10$  e/ou limitado pela angina e/ou a critério clínico de acordo.

A tolerância ao exercício foi avaliada pelo tempo total do exercício (TTE) realizado, medido em segundos. Também foram avaliadas a ocorrência de angina, tempo de aparecimento do infradesnivelamento do segmento ST, quando passível de avaliação, em segundos e desvio máximo do segmento ST (STmax), quando passível de avaliação, em milímetros. O limiar de isquemia foi considerado o tempo em segundos da ocorrência de angina e/ou variação do infradesnivelamento do segmento ST  $\geq 1$ mm no teste de esforço, enaquelos que não apresentavam sinais de isquemia durante todo o esforço, o tempo total do exercício.

Além da determinação da capacidade funcional máxima do paciente, foram determinados o limiar anaeróbio (LA) e o ponto de compensação respiratória (PCR).

O LA foi considerado no minuto em que o paciente apresentar valores de equivalente ventilatório de oxigênio ( $VE/VO_2$ ) e pressão parcial de oxigênio no final da expiração ( $PetO_2$ ) mais baixos, antes de iniciarem um aumento progressivo e incremento do valor de razão de troca respiratória (RER) não linear.

O PCR foi considerado o minuto em que o paciente apresentava valores de equivalente ventilatório de gás carbônico ( $VE/VCO_2$ ) mais baixos antes de iniciarem um aumento progressivo e pressão parcial de gás carbônico no final da expiração ( $PetCO_2$ ) mais alta antes de começar a diminuir.

### **3.7 Cálculo do tamanho amostral e análise estatística**

Para o cálculo do tamanho amostral, tomamos como desfecho primário a variável “tempo total de exercício (TTE) após intervenção” baseado no estudo de Noman e colaboradores<sup>28</sup>.

Desta maneira, assumindo-se que  $\mu_1$  (alopurinol) = 396seg,  $\mu_2$  (placebo) = 319seg e  $\sigma = 63$ seg pôde-se concluir que, para ser possível detectar-se diferença entre os grupos com 95% de confiança ( $1-\alpha$ ) e 90% de poder ( $1-\beta$ ), são necessários

17 pacientes em cada grupo de estudo. Calculando-se em 20% a taxa de falha de rastreamento, serão necessários 40 pacientes no total.

A distribuição de variáveis categóricas entre os grupos foi comparada pelo teste do  $\chi^2$ ; a comparação entre médias se deu por meio de testes não-paramétricos (teste de Mann-Whitney) naquelas variáveis com distribuição não-normal e paramétricos (teste t de Student) naquelas com distribuição normal, após o teste de Kolmogorov-Smirnov. Valores de P abaixo de 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. Para os cálculos estatísticos, usamos o pacote IBM® SPSS® Statistics for Windows versão 20.0.

### **3.8 Randomização e mascaramento**

A randomização foi feita através da geração de sequência aleatória de códigos por programa de computador (SPSS for Windows versão 20) e os pacientes incluídos de maneira consecutiva na proporção de 1:1. As cápsulas contendo 300mg de alopurinol (ou placebo) foram preparadas pelo Setor de Pesquisa e Desenvolvimento do Serviço de Farmácia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Para desenvolvimento do comprimido de placebo do alopurinol foi utilizado como referência o produto Zyloric® 300 mg (Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda) enviado pelo pesquisador para o Serviço de Farmácia. O comprimido de placebo foi produzido com punção 11,5 mm, abaulada dos 2 lados e com a mesma espessura do comprimido de Zyloric®, tornando-o fisicamente indistinguível do comprimido contendo o princípio ativo de alopurinol. Cada paciente recebeu uma embalagem com 7 frascos, totalizando 210 comprimidos de placebo/ alopurinol 300 mg. Os frascos foram rotulados com as letras A ou B de acordo com o sorteio realizado no Serviço de Farmácia correspondendo ao placebo ou à droga ativa.

A randomização dos pacientes e a dispensação do tratamento foi feita pela farmacêutica do Centro de Pesquisa Clínica “Prof. Fúlvio Pillegi” do Instituto do Coração (InCor), a qual também era responsável pelo acompanhamento (aderência) ao tratamento alocado.

### **3.9 Eventos adversos sérios**

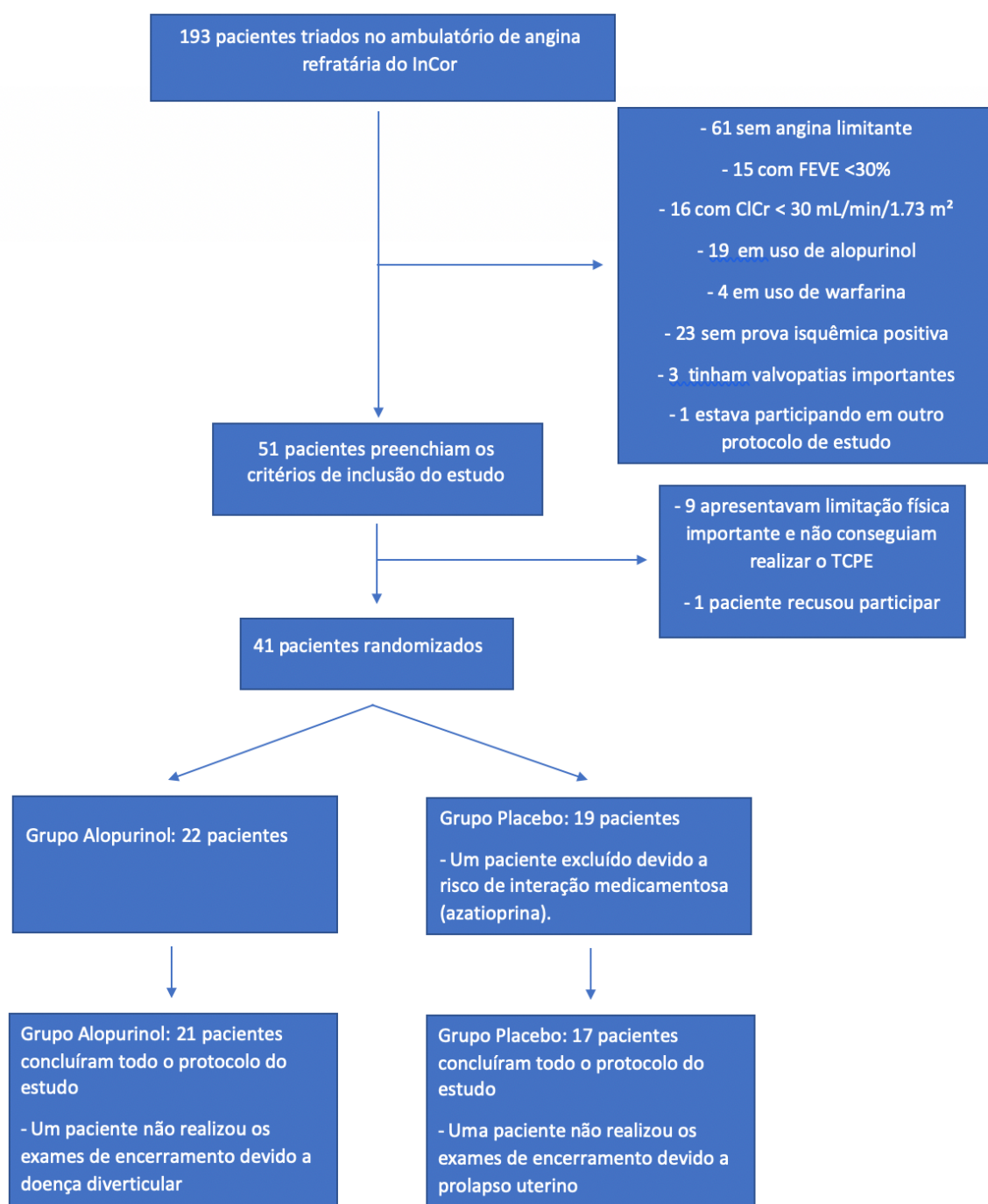
A ocorrência de qualquer Evento Adverso Sério (EAS) era prontamente registrada e, tão logo conhecida, encaminhada para ciência à Subcomissão de Eventos Adversos (SubCEA) da Comissão Científica do InCor. A critério do investigador ou por recomendação da SubCEA, os códigos de randomização poderiam ser abertos para proteção dos participantes da pesquisa.



## 4 RESULTADOS

De um total de 193 pacientes triados durante os atendimentos regulares dos ambulatórios de angina refratária no InCor-HCFMUSP entre março de 2022 e agosto de 2024, 41 pacientes assinaram o TCLE e foram incluídos no estudo. Desses, 22 pacientes foram randomizados para o grupo alopurinol e 19 pacientes para o grupo placebo. Houve uma exclusão no grupo placebo, por se tratar de uma paciente transplantada renal fazendo uso de azatioprina, pelo risco de interação com o alopurinol. Nesse caso foi optado pela exclusão sem discernimento do tratamento ao qual vinha sendo submetida, para não prejudicar o cegamento do estudo. Outros dois pacientes não realizaram os testes cardiopulmonares ao fim do seguimento, um no grupo alopurinol, devido a doença diverticular agudizada, e outro no grupo placebo, devido a prolapso uterino. Com exceção do paciente excluído, não houve perdas de seguimento ou interrupções de tratamento em ambos os grupos, e todos tiveram os desfechos clínicos analisados. O fluxograma do estudo mostra os detalhes da triagem e inclusão de pacientes (Figura 4).

**Figura 4. Fluxograma CONSORT**



Houve uma maior participação masculina no estudo, sendo essa a única variável entre as características gerais da população estudada que apresentou diferença significativa na distribuição entre os grupos (86,4% no alopurinol e 47,4% no grupo placebo;  $p=0.007$ ). A frequência de doença arterial oclusiva periférica obteve uma

diferença limítrofe, sendo maior no grupo alopurinol, 18,2% contra 0% no grupo placebo ( $p=0,050$ ). A idade média foi de 64,1 anos no grupo A e 61,5 anos no grupo B ( $p = 0,879$ ). A população estudada apresentava uma alta prevalência de comorbidades, igualmente distribuídas entre os grupos. Não houve diferença em relação aos demais dados demográficos, aspectos clínicos e de tratamento entre os grupos. Houve uma redução significativa no valor de ácido úrico final no grupo alopurinol (2,6 mg/dL x 4,7 mg/dL;  $p = 0,004$ ), demonstrando uma boa aderência ao tratamento.

**Tabela 1** - Características clínicas e demográficas.

| <b>Variável</b>                              | <b>Alopurinol<br/>(n=22)</b> | <b>Placebo<br/>(n=19)</b> | <b>Valor de p</b> |
|----------------------------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------|
| Sexo masculino (%)                           | 19 (86,4)                    | 9 (47,4)                  | 0,007             |
| Idade (+- DP)                                | 64,1 (8,5)                   | 64,5 (7,8)                | 0,879             |
| IMC (+-DP)                                   | 28,23 (4,5)                  | 28,7 (4,3)                | 0,688             |
| Tabagismo (%)                                | 14 (63,6)                    | 11 (57,9)                 | 0,707             |
| HAS (%)                                      | 19 (86,4)                    | 17 (89,5)                 | 0,762             |
| DAOP (%)                                     | 4 (18,2)                     | 0 (0)                     | 0,050             |
| AVC prévio (%)                               | 1 (4,5)                      | 0 (0)                     | 0,347             |
| Dislipidemia (%)                             | 17 (77,3)                    | 17 (89,5)                 | 0,301             |
| Diabetes mellitus (%)                        | 11 (50,0)                    | 11 (57,9)                 | 0,613             |
| SAHOS (%)                                    | 4 (18,2)                     | 3 (15,8)                  | 0,839             |
| IAM prévio (%)                               | 20 (90,9)                    | 13 (68,4)                 | 0,070             |
| ICP prévia (%)                               | 17 (77,3)                    | 17 (89,5)                 | 0,301             |
| CRM prévia (%)                               | 16 (72,7)                    | 16 (84,2)                 | 0,376             |
| <i>Clearance</i> de Creatinina (mL/min +-DP) | 71,3 (13,9)                  | 72,2 (20,1)               | 0,863             |
| Maior que 60 mL/min (%)                      | 17 (77,3)                    | 14 (73,7)                 | 0,790             |
| De 30 a 59 mL/min                            | 5 (22,7)                     | 5 (26,3)                  |                   |
| Ácido úrico basal (mg/dL +-DP)               | 5,3 (1,2)                    | 5,2 (1,7)                 | 0,933             |
| Ácido úrico final (mg/dL +-DP)               | 2,6 (1,2)                    | 4,7 (1,4)                 | 0,004             |
| FEVE (%+-DP)                                 | 53,8 (7,9)                   | 57,4 (8,5)                | 0,173             |
| Maior que 50% (%)                            | 18 (81,8)                    | 16 (84,2)                 | 0,839             |
| De 30 a 49% (%)                              | 4 (18,2)                     | 3 (15,8)                  |                   |
| CCS média (+- DP)                            | 2,36 (0,492)                 | 2,42 (0,507)              | 0,715             |
| CCS distribuição (%)                         |                              |                           | 0,707             |

|                                |            |            |       |
|--------------------------------|------------|------------|-------|
| II                             | 14 (63,6)  | 11 (57,9)  |       |
| III                            | 8 (36,4)   | 8 (42,1)   |       |
| Edema (%)                      | 6 (27,3)   | 5 (26,3)   | 0,945 |
| Frequência Cardíaca (bpm +-DP) | 61,7 (5,9) | 61,3 (9,4) | 0,877 |
| Medicamentos (%)               |            |            |       |
| Betabloqueador                 | 22 (100)   | 18 (94,7)  | 0,276 |
| Bloqueador de canal de cálcio  | 20 (90,9)  | 18 (94,7)  | 0,639 |
| Nitrato de longa ação          | 16 (72,7)  | 16 (84,2)  | 0,376 |
| Trimetazidina                  | 18 (81,8)  | 12 (63,2)  | 0,179 |
| Ivabradina                     | 3 (13,6)   | 2 (10,5)   | 0,762 |
| IECA ou BRA                    | 14 (63,6)  | 15 (78,9)  | 0,283 |
| AAS                            | 20 (90,9)  | 19 (100)   | 0,178 |
| Clopidogrel                    | 5 (22,7)   | 4 (21,1)   | 0,897 |
| Estatina                       | 22 (100)   | 19 (100)   | 1,0   |
| ISGLT2                         | 4 (18,2)   | 1 (5,3)    | 0,207 |
| Insulina                       | 6 (27,3)   | 4 (21,1)   | 0,644 |

---

Abreviaturas: AAS indica ácido acetilsalicílico; AVC, acidente vascular cerebral; BBKA, bloqueador de canal de cálcio; BRA, bloqueadores do receptor da angiotensina II; CCS, classificação de angina pela Sociedade Canadense de cardiologia; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; DAOP, doença arterial oclusiva periférica; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HAS, hipertensão arterial sistêmica; IAM, infarto agudo do miocárdio; ICP, intervenção coronária percutânea; IECA, inibidores da enzima conversora de angiotensina; IMC, índice de massa corporal; ISGLT2, inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2

Não houve diferença entre os grupos na avaliação da melhora do tempo de exercício no teste cardiopulmonar. Os demais parâmetros do teste cardiopulmonar também não apresentaram diferença entre os grupos (Tabela 2).

**Tabela 2** – Parâmetros do teste cardiopulmonar de exercício.

| <b>Variável</b>                     | <b>Alopurinol<br/>(n=21)</b> | <b>Placebo<br/>(n=17)</b> | <b>Valor de p</b> |
|-------------------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------|
| Tempo total de exercício (segundos) |                              |                           |                   |
| Inicial (média +- DP)               | 602,4 ± 165,4                | 571,2 ± 152,4             | 0,554             |
| Final (média +- DP)                 | 596,1 ± 175,7                | 596,8 ± 154,3             | 0,990             |
| Variação (média +- DP)              | -6,1 ± 98,5                  | 25,5 ± 110,9              | 0,357             |
| VO2 de pico ajustado (mL/kg/min)    |                              |                           |                   |
| Inicial (média +- DP)               | 18,3 ± 4,8                   | 17,5 ± 3,5                | 0,563             |
| Final (média +- DP)                 | 18,5 ± 4,6                   | 18,1 ± 3,2                | 0,759             |
| Variação (média +- DP)              | 0,16 ± 1,1                   | 0,57 ± 1,9                | 0,431             |
| Pulso de O2 (mL)                    |                              |                           |                   |
| Inicial (média +- DP)               | 13,4 ± 3,4                   | 12,5 ± 2,5                | 0,371             |
| Final (média +- DP)                 | 13,1 ± 2,9                   | 13,3 ± 2,6                | 0,905             |
| Variação (média +- DP)              | -0,25 ± 2,4                  | 0,83 ± 1,6                | 0,131             |
| VE/VO2 slope                        |                              |                           |                   |
| Inicial (média +- DP)               | 40,4 ± 8,8                   | 36,7 ± 6,1                | 0,149             |
| Final (média +- DP)                 | 39,9 ± 7,2                   | 36,8 ± 5,5                | 0,165             |
| Variação (média +- DP)              | -0,54 ± 4,2                  | 0,06 ± 3,3                | 0,632             |

Abreviaturas: VE/VO2, equivalente ventilatório de gás carbônico; VO2, consumo máximo de O2; DP, desvio padrão

Quanto aos parâmetros hemodinâmicos do TCPE, não houve diferença entre os grupos em relação a frequência cardíaca máxima atingida, duplo produto em repouso e duplo produto no pico do estresse. A variação do limiar de isquemia foi de 72,1 segundos no grupo alopurinol contra 16,1 segundos no grupo placebo, uma diferença absoluta de 56 segundos, porém sem significância estatística ( $p=0,379$ ) (Tabela 3).

**Tabela 3** – Parâmetros hemodinâmicos e clínicos do teste cardiopulmonar de exercício

| Variável                         | Alopurinol<br>(n=21) | Placebo<br>(n=17) | Valor de p |
|----------------------------------|----------------------|-------------------|------------|
| Frequência cardíaca máxima (bpm) |                      |                   |            |
| Inicial (média +- DP)            | 114,8 ± 16,5         | 109,5 ± 11,3      | 0,265      |
| Final (média +- DP)              | 114,6 ± 18,1         | 108,0 ± 16,3      | 0,256      |
| Duplo produto em repouso         |                      |                   |            |
| Inicial (média +- DP)            | 7655 ± 1496          | 7375 ± 1650       | 0,586      |
| Final (média +- DP)              | 6962 ± 1379          | 6790 ± 1548       | 0,718      |
| Variação (média +- DP)           | -693 ± 1547          | -754 ± 2342       | 0,923      |
| Duplo produto no esforço máximo  |                      |                   |            |
| Inicial (média +- DP)            | 17562 ± 4430         | 15795 ± 2928      | 0,176      |
| Final (média +- DP)              | 16243 ± 5925         | 16230 ± 4560      | 0,994      |
| Variação (média +- DP)           | -1318 ± 4138         | 435 ± 4781        | 0,241      |
| Limiar de isquemia (segundos)    |                      |                   |            |
| Inicial (média +- DP)            | 467,5 ± 222,1        | 427,3 ± 136,0     | 0,549      |
| Final (média +- DP)              | 535,8 ± 202,4        | 446,7 ± 180,0     | 0,201      |
| Variação (média +- DP)           | 72,1 ± 206,7         | 16,1 ± 136,0      | 0,379      |

Em relação à avaliação clínica, chama a atenção a melhora da classificação CCS média no grupo intervenção (1,36 no grupo alopurinol contra 1,89 no grupo placebo). Houve uma diferença significativa no número de pacientes que reduziu o consumo de nitrato no grupo alopurinol (87,5% contra 53,8%). A ocorrência de eventos adversos foi baixa, distribuída igualmente entre os grupos, com sintomas

autolimitados e que não demandaram interrupção do tratamento em nenhum dos casos. Não houve nenhuma manifestação de evento adverso cutâneo durante o seguimento dos pacientes (Tabela 4).

**Tabela 4** – Avaliação clínica.

| <b>Variável</b>                  | <b>Alopurinol<br/>(n=22)</b> | <b>Placebo<br/>(n=18)</b> | <b>Valor de p</b> |
|----------------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------|
| Melhora da CCS (%)               | 18 (81,8%)                   | 10 (55,6%)                | 0,071             |
| CCS final (média +- DP)          | 1,36 (0,658)                 | 1,89 (0,676)              | 0,018             |
| Uso de nitrato SL (cps/semana)   |                              |                           |                   |
| Inicial (mediana (intervalo IQ)) | 2,5 (1,2 – 6,5)              | 3 (1,5 – 7)               | 0,650             |
| Final (mediana (intervalo IQ))   | 1 (0 – 3,7)                  | 3 (1,0 – 7)               | 0,215             |
| Variação (média +- DP)           | -1,87 ± 1,70                 | -0,69 ± 2,0               | 0,105             |
| Redução do uso de nitrato SL (%) | 14 (87,5%)                   | 7 (53,8%)                 | 0,044             |
| Eventos adversos (%)             | 1 (4,8%)                     | 1 (5,6%)                  | 0,911             |

Abreviaturas: CCS, classificação de angina pela Sociedade Canadense de cardiologia; SL, sublingual;



## 5 DISCUSSÃO

Nesse estudo o alopurinol não demonstrou impacto sobre a melhora do tempo de exercício no teste cardiopulmonar em pacientes com angina refratária. No entanto ele esteve relacionado a uma redução na classe funcional de angina e menor uso de nitratos de ação rápida quando comparado ao placebo. Além disso ele demonstrou segurança, não tendo havido reações adversas significativas que demandassem sua interrupção durante o estudo.

Esse foi o primeiro estudo clínico randomizado e controlado por placebo a avaliar os efeitos do alopurinol sobre a capacidade de exercício em pacientes com angina refratária. Nossa amostra incluiu uma população de pacientes com doença arterial coronariana grave, marcada por uma alta prevalência de comorbidades, elevada taxa de revascularização prévia e uso concomitante de pelo menos três classes de antianginosos. Vale destacar que a ranolazina não esteve associada ao tratamento dos participantes do estudo, devido a sua baixa disponibilidade e elevado custo em nosso país à época do estudo.

Em nosso estudo observamos uma dissociação entre a melhora dos parâmetros clínicos e a ausência de impacto nas variáveis avaliadas pelo teste cardiopulmonar de exercício. Houve ainda uma maior variação no limiar isquêmico favorecendo o grupo alopurinol, porém essa diferença não alcançou significância estatística. O estudo de Rahmani et al<sup>31</sup>, que comparou 62 pacientes que permaneciam com angina após angioplastia coronariana, e foram randomizados para tratamento com alopurinol ou ranolazina, demonstrou um impacto positivo de ambas as medicações sobre o tempo de exercício, tempo para infradesnivelamento de ST, e redução da intensidade de angina. No entanto, enquanto o alopurinol foi superior a ranolazina na redução da intensidade da angina, a ranolazina foi superior nos critérios do teste ergométrico. Esses dados, aliados aos do nosso estudo, podem sugerir um benefício maior do alopurinol sobre sintomas e qualidade de vida, quando comparados a capacidade de exercício.

O primeiro estudo do grupo ORBITA, que incluiu 230 pacientes com DAC e isquemia, comparou angioplastia com placebo, também utilizando o tempo de exercício no TCPE como desfecho. Os resultados não mostraram diferenças entre os grupos, apesar da significativa redução da isquemia avaliada pelo ecocardiograma de

estresse. Além disso, não foram observadas diferenças na qualidade de vida e nos demais parâmetros do teste cardiopulmonar<sup>36</sup>. O estudo ORBITA-2, dessa vez direcionado para avaliação de qualidade de vida e sintomas em uma população semelhante de paciente com DAC e isquemia, mas após interrupção do tratamento clínico otimizado, demonstrou um benefício significativo no grupo submetido a angioplastia<sup>37</sup>.

No nosso estudo, a melhora expressiva na avaliação na classificação CCS dos pacientes em ambos os grupos evidencia a dimensão do efeito placebo, e ressalta a importância de realizar ensaios clínicos controlados quando da avaliação de efeitos de novos tratamentos em pacientes que possuem limitações significativas na qualidade de vida, como é o caso de pacientes com angina refratária. O primeiro estudo ORBITA<sup>36</sup> surpreendeu ao contrariar resultados anteriores<sup>38-41</sup> que mostravam benefício significativo da revascularização em sintomas e capacidade funcional de pacientes com angina estável, e já havia levantado a importância do controle por placebo nesse cenário.

O tratamento de pacientes com DAC tem três objetivos principais: redução de mortalidade, redução de eventos isquêmicos e melhora da qualidade de vida. Até o momento, nenhum tratamento demonstrou eficácia inequívoca nos dois primeiros objetivos em pacientes com doença arterial coronariana e fração de ejeção preservada. O estudo ISCHEMIA, que randomizou 5179 pacientes com isquemia moderada a importante, para estratégias de revascularização ou tratamento conservador, não mostrou diferenças entre os grupos no desfecho primário, composto por morte de causas cardiovasculares, infarto agudo do miocárdio ou hospitalização por angina instável<sup>42</sup>. Além disso, um ensaio clínico recente com betabloqueadores, a classe antianginosa de primeira linha de tratamento, que possui impacto prognóstico comprovado na sobrevida de pacientes com disfunção ventricular<sup>43-45</sup>, incluiu 5020 pacientes após um IAM e com fração de ejeção preservada do ventrículo esquerdo. O estudo não demonstrou melhoria no desfecho combinado de mortalidade ou novo IAM<sup>46</sup>.

Da mesma forma, o estudo ALL-HEART<sup>33</sup>, pensado devido aos benefícios atribuídos a inibidores da metil xantina oxidase em estudos menores sobre a função endotelial, vasodilatação mediada por fluxo, hipertrofia ventricular esquerda, entre outros, não mostrou benefícios do alopurinol no desfecho combinado. O estudo

apresentou limitações de interrupção de tratamento no grupo alopurinol (57% dos pacientes), mesmo que sem uma diferença significativa de efeitos adversos. Embora esse resultado tenha tido um impacto negativo nas indicações do alopurinol, o estudo incluiu apenas 16% de pacientes com angina CCS maior ou igual que 2, e não teve avaliações específicas sobre os aspectos de qualidade de vida. Atualmente tratamentos medicamentosos que já demonstraram benefício na qualidade de vida de paciente com DAC são habitualmente prescritos, ainda que não tenham impacto sobre mortalidade.

Quando avaliadas as variáveis hemodinâmicas no nosso estudo, não houve diferença significativa em relação as variações das frequências cardíacas e duplo produto em repouso e no pico do exercício. Houve uma redução numérica não significativa ( $p = 0,126$  no grupo alopurinol e  $p = 0,294$ ) no duplo produto final em relação ao inicial em ambos com grupos, sem diferenças entre eles. Em relação ao duplo produto no pico do estresse, houve uma redução numérica sem significância estatística ( $p = 0,464$ ) no grupo alopurinol em relação ao inicial, e também sem diferença entre os grupos. Esses achados falam contra algum efeito hemodinâmico positivo que o alopurinol venha a ter, especialmente sobre a pós carga.

A busca por novas abordagens terapêuticas para pacientes com angina refratária justifica-se pelo impacto significativo dessa condição na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Diversas estratégias vêm sendo investigadas, incluindo terapia com células-tronco<sup>47-49</sup>, revascularização transmiocárdica a laser<sup>50</sup>, revascularização miocárdica extracorpórea mediada por ondas de choque<sup>51</sup>, reabilitação cardiovascular<sup>52</sup>, o uso do redutor do seio coronário<sup>53</sup> e, no âmbito do tratamento clínico, a associação de fármacos com mecanismos complementares.

As medicações antianginosas podem ser classificadas em dois grupos: aquelas com efeitos hemodinâmicos – como betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos e ivabradina – e aquelas com efeitos metabólicos, que atuam na liberação de oxigênio para tecidos isquêmicos e na redução do estresse oxidativo, como a ranolazina e a trimetazidina<sup>54-57</sup>. O alopurinol, ao inibir a produção de radicais livres, melhorar a oferta de oxigênio ao miocárdio isquêmico, reduzir a disfunção endotelial e modular a inflamação, demonstrou benefícios na capacidade de exercício e na qualidade de vida de pacientes com angina estável em estudos anteriores<sup>28,30,32</sup>.

Diferentemente dos estudos em pacientes com DAC crônica, que já demonstraram a eficácia do alopurinol na redução de sintomas e melhora da capacidade funcional desses pacientes, os inibidores da metil xantina oxidase não apresentaram benefícios nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca. Essa diferença pode estar relacionada aos mecanismos fisiopatológicos distintos entre as duas condições. Enquanto em pacientes com insuficiência cardíaca o motivo principal é a dispneia devido a hipoperfusão musculo-esquelética secundária a queda do débito cardíaco, em pacientes com DAC a isquemia miocárdica é o fator predominante. Uma evidência disso são os diferentes tratamentos aplicados à essas doenças: enquanto na insuficiência cardíaca as medicações que agem em algum ponto do sistema renina-angiotensina-aldosterona melhoram a capacidade de exercício nesses pacientes, nos pacientes com DAC os antianginosos é quem desempenham esse papel.

O nosso estudo corroborou a segurança da utilização do alopurinol em doses elevadas, de até 600 mg/dia, reforçando o que já havia sido observado em outros estudos com essa dose.

### 5.1 Limitações

Esse estudo possui limitações, entre as quais: os resultados positivos encontrados podem não ser aplicados a outras populações com angina estável menos sintomática ou com maior prejuízo funcional (maior intolerância ao esforço). A Diferença na distribuição de gênero entre os grupos estudados pode implicar em “viés de seleção”; diante do tamanho amostral, não se entendeu adequada a comparação entre subgrupos por gênero, algo que deve ser considerado em estudos futuros com maior tamanho amostral. A escolha do desfecho primário (tempo total de exercício) pode não ter sido a variável mais adequada para avaliar o benefício do alopurinol nesta população. No entanto, à época, não estavam dispostos os dados de estudos que mostraram ser esta uma variável que talvez sofra menor impacto das intervenções comparado à avaliação da qualidade de vida e angina (incluindo angioplastia como nos estudos do grupo ORBITA<sup>36,37</sup>).

procura em novas estratégias terapêuticas para pacientes com angina refratária, pelo imenso prejuízo na qualidade de vida dos afetados. Assim, diversas estratégias foram testadas incluindo a terapia com células tronco, revascularização transmiocárdica a laser, a revascularização miocárdica extracorpórea mediada por ondas de choque, combinação de fármacos com mecanismos complementares de ação, reabilitação cardiovascular e, mais recentemente, o redutor do seio coronário.”



## 6 CONCLUSÃO

O alopurinol não demonstrou impacto na melhora do tempo de exercício avaliado pelo teste cardiopulmonar em pacientes com angina refratária. No entanto ele esteve relacionado a uma redução na classe funcional de angina e menor uso de nitratos de ação rápida quando comparado ao placebo. Esses resultados reforçam a necessidade de novos ensaios clínicos controlados por placebo para melhor avaliar o impacto do alopurinol em desfechos relacionados à capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com angina refratária.

## Referências

---

## 7 REFERÊNCIAS <sup>1</sup>

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146-e603.
2. Jolicœur EM, Cartier R, Henry TD, et al. Patients with coronary artery disease unsuitable for revascularization: definition, general principles, and a classification. *Can J Cardiol* 2012;28:S50-9.
3. Mukherjee D, Bhatt DL, Roe MT, Patel V, Ellis SG. Direct myocardial revascularization and angiogenesis--how many patients might be eligible? *Am J Cardiol* 1999;84:598-600, A8.
4. Mannheimer 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;23:355-70.
5. Bhatt AB, Stone PH. Current strategies for the prevention of angina in patients with stable coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:492-502.
6. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association / American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. Volume 148, Issue 9, 29 August 2023; Pages e9-e119.
7. McGillion M, L'Allier PL, Arthur H, et al. Recommendations for advancing the care of Canadians living with refractory angina pectoris: a Canadian Cardiovascular Society position statement. *Can J Cardiol* 2009;25:399-401.
8. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, et al. Guideline for stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol* 2014;103:1-56.
9. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation*. 2002; 106:221-226.
10. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*. 2002; 105: 2619-2624
11. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation*. 2006; 114: 2508-2516
12. Guthikonda S, Sinkey C, Barenz T, Haynes WG. Xanthine oxidase inhibition reverses endothelial dysfunction in heavy smokers. *Circulation*. 2003; 107: 416-421
13. Rajendra NS, Ireland S, George J, Belch JJ, Lang CC, Struthers AD. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:820-8.

---

<sup>1</sup> De acordo com estilo Vancouver, sistema numérico

14. Wei L, Mackenzie IS, Chen Y, Struthers AD, MacDonald TM. Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71:600-607.
15. Seouyoung C. Kim, Sebastian Schneeweiss, Niteesh Choudhry, Jun Liu, Robert J. Glynn, Daniel H Solomon. Effects of xanthine oxidase inhibitors on cardiovascular disease in patients with gout: a cohort study. *Am J Med*. 2015; 128(6): 653.e7-653.e16.
16. Jasvinder A. Singh, Shaohua Yu. Allopurinol reduces de the risk of myocardial infarction (MI) in the elderly: a study of medicare claims. *Arthritis Research & Therapy*. 2016. 18:209.
17. Xin W, Mi S, Lin Z. Allopurinol therapy improves vascular endothelial function in subjects at risk for cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther* 2016;34:441-9.
18. Cicero AFG, Pirro M, Watts GF, Mikhailidis DP, Banach M, Sahebkar A. Effects of Allopurinol on Endothelial Function: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Drugs* 2017.
19. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Gunawardhana L; CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018; 378:1200-1210.
20. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020; 396:1745-1757. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32234-0.
21. O'Dell JR, Brophy MT, Pillinger MH, Neogi T, Palevsky PM, Wu H, et al. Comparative effectiveness of allopurinol and febuxostat in gout management. *NEJM Evid* 2022;1(3)
22. Kojima S, Matsui Kunihiro, Hiramitsu Shinya, et al. Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDY (FREED). *European Heart Journal* 2019; 40:1778-1786.
23. Robertson AJ, Struthers AD. A Randomized Controlled Trial of Allopurinol in Patients With Peripheral Arterial Disease. *Can J Cardiol*. 2016. 32:190-196.
24. S Rekhraj, SJ Gandy, BR Szwejkowski, *et al*. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease *J Am Coll Cardiol* 2013; 5;61(9):926-32.
25. MP Kao, DS Ang, SJ Gandy, *et al*. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* (2011); 22:1382-1389.
26. Hare JM, Mangal B, Brown J, et al. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2301-9.
27. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The EXACT-HF Study. *Circulation*. 2015;131(20): 1763-1771.

28. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010;375:2161-7.
29. Singh JA, Yu S. Allopurinol reduces the risk of myocardial infarction (MI) in the elderly: a study of Medicare claims. *Arthritis Res Ther* 2016;18:209.
30. Rahmani R, Farsani EM, Bahrami S. Ranolazine versus allopurinol for eligible symptomatic patients with a history of angioplasty: comparative efficacy study. *Interact J Med Res* 2022; 11(2):e39778.
31. Huang Y, Zhang C, Xu Z, et al. Clinical Study on efficacy of allopurinol in patients with acute coronary syndrome and its functional mechanism. *Hellenic J Cardiol* 2017.
32. T Viana, RMV Melo, DFC Azevedo, et al. Allopurinol versus Trimetazidine for the Treatment of Angina: A Randomized Clinical Trial. *Arq Bras Cardiol.* 2024; 121(8):e20230659.
33. Isla S Mackenzie, Christopher J Hawkey, Ian Ford, Nicola Greenlaw, et al. Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *The Lancet*, Volume 400, Issue 10359, 8–14 October 2022, Pages 1195-1205
34. TK Lim, A Noman, AMJ Choy, F Khan, AD Struthers, CC Lang. The APEX trial: effects of allopurinol on exercise capacity, coronary and peripheral endothelial function, and natriuretic peptides in patients with cardiac syndrome X. *Cardiovasc Ther*, 36 (2018), Article e12311.
35. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and Evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: A New Functional Status Measure for Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(2):333-41. doi: 10.1016/0735-1097(94)00397-9.
36. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous Coronary Intervention in Stable Angina (ORBITA): A Double-blind, Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2018;391(10115):31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9.
37. Rajkumar CA, Foley MJ, Ahmed-Jushuf F, et al. A Placebo-Controlled Trial of Percutaneous Coronary Intervention for Stable Angina. *N Engl J Med.* 2023;389(25):2319-30. doi: 10.1056/NEJMoa2310610.
38. Barmeyer A, Meinertz T. Anaerobic threshold and maximal oxygen uptake in patients with coronary artery disease and stable angina before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cardiology* 2002; 98: 127–31.
39. Williams SG, Stables RH, Wright DJ, et al. Relationship of serum cardiac markers following successful percutaneous coronary intervention and subsequent exercise capacity in patients with chronic stable angina: a pilot study. *Cardiology* 2005; 103: 63–67.
40. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-1516.
41. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2008;359: 677–87.

42. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR et al. Initial Invasive or conservative estrategy for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1395-1407.
43. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
44. MERIT-HF Study Group. 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):2001-2007.
45. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-1658
46. Yndigegn T, Lindahl BB, Mars K, et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2024;390:1372-1381
47. Giugni FR, Giugni MOV, Pinesi HT, et al. Safety and Efficacy of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy for Ischemic Heart Disease: A Systematic Review. *Arq Bras Cardiol*. 2024 Sep;121(9):e20230830. Portuguese, English. doi: 10.36660/abc.20230830. PMID: 39292063; PMCID: PMC11495568.
48. Gowdak LHW, Schetttert IT, Rochitte CE, et al. Additional improvement in regional myocardial ischemia after intracardiac injection of bone marrow cells during CABG surgery. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Feb 7;10:1040188. doi: 10.3389/fcvm.2023.1040188. PMID: 36824456; PMCID: PMC9941147.
49. Assuncao-Jr AN, Rochitte CE, Kwong RY, et al. Bone Marrow Cells Improve Coronary Flow Reserve in Ischemic Nonrevascularized Myocardium: A MiHeart/IHD Quantitative Perfusion CMR Substudy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022 May;15(5):812-824. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.12.011. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35512954.
50. Dallan LA, Gowdak LH, Lisboa LA, et al. Terapia celular associada à revascularização transmiocárdica laser como proposta no tratamento da angina refratária [Cell therapy plus transmyocardial laser revascularization: a proposed alternative procedure for refractory angina]. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2008 Jan-Mar;23(1):46-52. Portuguese. doi: 10.1590/s0102-76382008000100009. PMID: 18719828.
51. Ceccon CL, Duque AS, Gowdak LH, et al. Shock-Wave Therapy Improves Myocardial Blood Flow Reserve in Patients with Refractory Angina: Evaluation by Real-Time Myocardial Perfusion Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Sep;32(9):1075-1085. doi: 10.1016/j.echo.2019.04.420. Epub 2019 Jun 22. PMID: 31235421.
52. de Assumpção CRA, do Prado DML, Jordão CP, et al. Cardiopulmonary exercise test in patients with refractory angina: functional and ischemic evaluation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022 Feb 5;77:100003. doi: 10.1016/j.clinsp.2021.100003. PMID: 35134662; PMCID: PMC11541105.
53. Foley MJ, Rajkumar CA, Ahmed-Jushuf F, et al. Coronary sinus reducer for the treatment of refractory angina (ORBITA-COSMIC): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2024 Apr 20;403(10436):1543-1553. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00256-3. Epub 2024 Apr 8. PMID: 38604209.
54. Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, et al. Anti-anginal Drugs-Beliefs and Evidence: Systematic Review Covering 50 years of Medical Treatment. *Eur Heart J*. 2019;40(2):190-4.

55. 8 Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G, for the Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817–23.
56. Mehta PK, Sharma S, Minissian M, et al. Ranolazine Reduces Angina in Women with Ischemic Heart Disease: Results of an Open-Label, Multicenter Trial. *J Womens Health*. 2019;28(5):573-82.
57. Oh PC, Kang WC, Moon JP, et al. Anti-anginal and Metabolic Effects of Carvedilol and Atenolol in Patients with Stable Angina Pectoris: A prospective, Randomized, Parallel, Open-Label Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(3):221-8.



## 7. ANEXO:

### ANEXO I – DIÁRIO DE ANGINA

|             | MÊS:   |        |        |                   | ANO:   |        |        |
|-------------|--------|--------|--------|-------------------|--------|--------|--------|
|             | Dia 1  | Dia 2  | Dia 3  | Dia 4             | Dia 5  | Dia 6  | Dia 7  |
| Angina      |        |        |        |                   |        |        |        |
| Sub-lingual |        |        |        |                   |        |        |        |
|             | Dia 8  | Dia 9  | Dia 10 | Dia 11            | Dia 12 | Dia 13 | Dia 14 |
| Angina      |        |        |        |                   |        |        |        |
| Sub-lingual |        |        |        |                   |        |        |        |
|             | Dia 15 | Dia 16 | Dia 17 | Dia 18            | Dia 19 | Dia 20 | Dia 21 |
| Angina      |        |        |        |                   |        |        |        |
| Sub-lingual |        |        |        |                   |        |        |        |
|             | Dia 22 | Dia 23 | Dia 24 | Dia 25            | Dia 26 | Dia 27 | Dia 28 |
| Angina      |        |        |        |                   |        |        |        |
| Sub-lingual |        |        |        |                   |        |        |        |
|             | Dia 29 | Dia 30 | Dia 31 | Total do Mês:     |        |        |        |
| Angina      |        |        |        | Angina: _____     |        |        |        |
| Sub-lingual |        |        |        | Nitrato SL: _____ |        |        |        |

|             | MÊS:   |        |        |                   | ANO:   |        |        |
|-------------|--------|--------|--------|-------------------|--------|--------|--------|
|             | Dia 1  | Dia 2  | Dia 3  | Dia 4             | Dia 5  | Dia 6  | Dia 7  |
| Angina      |        |        |        |                   |        |        |        |
| Sub-lingual |        |        |        |                   |        |        |        |
|             | Dia 8  | Dia 9  | Dia 10 | Dia 11            | Dia 12 | Dia 13 | Dia 14 |
| Angina      |        |        |        |                   |        |        |        |
| Sub-lingual |        |        |        |                   |        |        |        |
|             | Dia 15 | Dia 16 | Dia 17 | Dia 18            | Dia 19 | Dia 20 | Dia 21 |
| Angina      |        |        |        |                   |        |        |        |
| Sub-lingual |        |        |        |                   |        |        |        |
|             | Dia 22 | Dia 23 | Dia 24 | Dia 25            | Dia 26 | Dia 27 | Dia 28 |
| Angina      |        |        |        |                   |        |        |        |
| Sub-lingual |        |        |        |                   |        |        |        |
|             | Dia 29 | Dia 30 | Dia 31 | Total do Mês:     |        |        |        |
| Angina      |        |        |        | Angina: _____     |        |        |        |
| Sub-lingual |        |        |        | Nitrato SL: _____ |        |        |        |

