

## **Análise da eficácia do uso terapêutico da trimetazidina nas principais síndromes coronarianas agudas**

### **Analysis of the efficacy of the therapeutic use of trimetazidine in the main acute coronary syndromes**

DOI:10.34117/bjdv9n4-029

Recebimento dos originais: 01/03/2023

Aceitação para publicação: 06/04/2023

#### **Marcos Vijano da Silva Souza**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: marcosvijano@hotmail.com

#### **Luyla Oliveira Paes Landim Pacheco**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: luyla\_landiim@hotmail.com

#### **Wellington Ubaldino de Freitas Júnior**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: wjuninho\_@outlook.com

#### **Maria Eduarda Mendes Guterres**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)

Endereço: Morro do Alecrim, s/n, Caxias – MA, CEP: 65600-000

E-mail: marieduardamg@hotmail.com

#### **André Lucas Barros Damasceno de Almeida**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: andrelols2@hotmail.com

#### **Kleber de Jesus Serrão Mendes Filho**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: kdjs.mendes@gmail.com

**Pedro Cunha Mendes Neto**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: pedro.netoneto21@gmail.com

**Leonardo Alencar Barros Fonseca**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805

E-mail: leonardo.alencar@discente.ufma.br

**Rodrigo Borges Arouche**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: rodrigoarouche@hotmail.com

**Fábio Augusto Oliveira do Carmo Silva**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805

E-mail: fabio.carmo@discente.ufma.br

**Katherynne Bezerra Marques**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805

E-mail: katherynne.bm@discente.ufma.br

**Ana Beatriz Santos Cantanhede**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805

E-mail: anabeatrizcantanhede@hotmail.com

**Vítor Esdras Pinheiro Correia Rocha**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Uninovafapi

Endereço: Rua Vitorino Orthiges Fernandes, Uruguai, Teresina - PI,  
CEP: 64073-505

E-mail: vitoresdraspi@gmail.com

**Karoline Sampaio Castôr**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: karoline.sampaio@hotmail.com

**Robson Waldeck Silva Júnior**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Piauí (UFPI)

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, Ininga, Teresina - PI,

CEP: 64049-550

E-mail: robsonwck@gmail.com

**Luca Ferreira de Freitas**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: lucafreitass00@gmail.com

**Isabele Arruda de Oliveira**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: isaarruda51@gmail.com

**Tatianne de Sousa Alves**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805

E-mail: tsa.neuron@gmail.com

**Bruna Costa de Albuquerque Bogéa**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805

E-mail: brunabogea@hotmail.com

**Poliana da Silva Rêgo Furtado**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: polianaregofurtado2@gmail.com

**Robertha de Cássia Cavalcante Dias Braga**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: roberthadb@gmail.com

**Christian Ribeiro Castro**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805

E-mail: christian.castro@discente.ufma.br

**João Manoel Almeida Santos**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário UNINOVAFAPI

Endereço: Rua Vitorino Orthiges Fernandes, Uruguai, Teresina - PI

E-mail: joaomanoelalmeidasantos98@gmail.com

**Adriana Valéria Gomes Cavalcante**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: adrianacavalcante3@gmail.com

**Letícia Sá de Brito**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: leticiasadebrito94@hotmail.com

**Larissa Terra Gonçalves**

Graduanda em medicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: larissateera@hotmail.com

**Jonathan Barbosa Castro**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805

E-mail: castro.jonathan154@gmail.com

**Amanda Alves Cardoso da Silva**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: amanda.02acs@gmail.com

**Pollyana Corrêa Barcelos**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: pollyanabarcelos023@gmail.com

**Camylla Mesquita Portela**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: camyllaportela@hotmail.com

**Déborah Braga Costa**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: deborahbragabraga@gmail.com

**Renato Ezon Melo Ferraz**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: orlandoferraz11@gmail.com

**Tácio Tenório da Silva**

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

Endereço: Campus A.C. Simões, Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins - AL, CEP: 57072-900

E-mail: taciotenorio8@gmail.com

**RESUMO**

A injúria de reperfusão, ou isquemia, é um mecanismo fisiopatológico que ocorre nas etiopatogênias do miocárdio, como na angina instável. Assim, são utilizados fármacos adjuvantes citoprotetores, como a trimetazidina (TMZ), que visam à diminuição do tempo de hospitalização e melhora na função cardíaca com ação profilática contra essa lesão. No entanto, apesar dos seus potenciais benefícios no tratamento da síndrome coronariana aguda, ainda não está clara a sua eficácia em relação a outras terapias disponíveis. Nesse sentido, o objetivo do estudo é analisar a eficácia do uso terapêutico da trimetazidina nas principais síndromes coronarianas agudas. Foi realizada uma revisão sistemática usando as bases de dados PubMed, Cochrane Library e Embase. Um total de 3 estudos foi incluído na análise. Os resultados mostraram que a terapia com trimetazidina reduziu significativamente a incidência de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) (OR = 0,33, IC 95% 0,15-0,75,  $p = 0,007$ ), menor dano miocárdico ( $p < 0,05$ ) e fração de ejeção ventricular esquerda mais elevada e menos eventos adversos em comparação com o grupo placebo ( $p < 0,05$ ). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de trimetazidina e controle em termos de mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular ou incidência de eventos adversos. Os resultados deste estudo sugerem que a terapia adjuvante com trimetazidina pode melhorar os resultados clínicos e a função cardíaca em pacientes com IAM sem aumentar o risco de eventos adversos. No entanto, são necessários mais ensaios clínicos randomizados em larga escala para confirmar esses resultados e determinar a duração e dose ideais da terapia com trimetazidina nessa população de pacientes.

**Palavras-chave:** Trimetazidina, eficácia, síndrome coronariana aguda, reperfusão.

**ABSTRACT**

Reperfusion injury, or ischemia, is a pathophysiological mechanism that occurs in myocardial etiopathogenesis, such as unstable angina. Thus, adjuvant cytoprotective drugs are used, such as trimetazidine (TMZ), which aim to reduce hospitalization time and improve cardiac function with prophylactic action against this injury. However, despite its potential benefits in the treatment of acute coronary syndrome, its effectiveness

in relation to other available therapies is still unclear. In this sense, the objective of the study is to analyze the effectiveness of the therapeutic use of trimetazidine in the main acute coronary syndromes. A systematic review was performed using PubMed, Cochrane Library and Embase databases. A total of 3 studies were included in the analysis. Results showed that trimetazidine therapy significantly reduced the incidence of major adverse cardiac events (MACE) (OR = 0.33, 95% CI 0.15-0.75,  $p = 0.007$ ), less myocardial damage ( $p < 0.05$ ) and higher left ventricular ejection fraction and fewer adverse events compared with the placebo group ( $p < 0.05$ ). No significant differences were observed between the trimetazidine and control groups in terms of all-cause mortality, cardiovascular mortality or incidence of adverse events. The results of this study suggest that adjunctive therapy with trimetazidine can improve clinical outcomes and cardiac function in patients with AMI without increasing the risk of adverse events. However, further large-scale randomized clinical trials are needed to confirm these results and to determine the optimal duration and dose of trimetazidine therapy in this patient population.

**Keywords:** Trimetazidine, efficacy, acute coronary syndrome, reperfusion.

## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome coronariana aguda (SCA) é uma condição clínica que compreende um espectro de doenças cardiovasculares, tais como angina instável e infarto agudo do miocárdio, e representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo (LUPANOV, 2017; TSIOUFIS *et al.*, 2015).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a SCA afeta anualmente cerca de 7,3 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo responsável por cerca de 9,4% de todas as mortes. Com o envelhecimento da população e o aumento dos fatores de risco, como hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia, espera-se um aumento da incidência da SCA nas próximas décadas (EL-KHODARY *et al.*, 2022).

O tratamento da SCA envolve uma série de medidas terapêuticas, incluindo medicamentos e procedimentos invasivos, que visam aliviar os sintomas, reduzir as complicações e melhorar o prognóstico dos pacientes (EL-KHODARY *et al.*, 2022; MARZILLI *et al.*, 2019).

Embora existam diversas opções terapêuticas para pacientes com SCA, como o uso de antiplaquetários, anticoagulantes, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e estatinas, o papel da trimetazidina ainda é incerto. Estudos clínicos têm avaliado sua eficácia em reduzir a dor torácica, a frequência de internações hospitalares e a mortalidade em pacientes com SCA, mas os resultados desses

estudos têm sido inconsistentes (EL-KHODARY *et al.*, 2022; BANACH *et al.*, 2008; BOBESCU *et al.*, 2021; MCCARTHY *et al.*, 2016).

Nesse contexto, a trimetazidina (TMZ) é um agente anti-anginoso que tem sido estudado como uma opção terapêutica para pacientes com SCA, a qual age a nível celular para melhorar o metabolismo energético do miocárdio, protegendo o coração contra isquemia e reduzindo o consumo de oxigênio (TOMCSÁNYI; SZAKÁCS, 2018). Dessa forma, a TMZ pode ser uma opção interessante para pacientes com SCA, uma vez que atua em uma das principais vias fisiopatológicas envolvidas na doença (DANIKIEWICZ *et al.*, 2017).

No entanto, apesar dos potenciais benefícios da trimetazidina no tratamento da SCA, ainda não está clara a sua eficácia em relação a outras terapias disponíveis. Assim, faz-se necessário avaliar a evidência disponível sobre a sua eficácia em pacientes portadores das principais síndromes coronarianas agudas (STADNIK *et al.*, 2013). Nesse sentido, o presente estudo tem como objetivo analisar a eficácia do uso terapêutico da trimetazidina nas principais síndromes coronarianas agudas.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática, de natureza quantitativa, cuja abordagem segue os fundamentos de metodologia científica propostos por KÖCHE (2016), a qual utilizou as plataformas PubMed (Medline), Embase e *Cochrane Library* como bases de dados para a seleção dos artigos científicos.

Foram utilizadas literaturas publicadas com recorte temporal dos últimos dez anos, na língua inglesa, que abordavam sobre a eficácia do uso terapêutico da trimetazidina nas principais síndromes coronarianas agudas. Para catalogar, analisar e gerenciar os artigos selecionados, foi utilizado o software Mendeley® versão 2.64.0 e, em seguida, as principais informações foram sintetizadas em uma planilha por meio do software Microsoft® Excel®.

Os descritores utilizados seguiram a descrição dos termos DeCS (Descritores em Saúde) e *Medical Subject Headings* (MeSH), com os operadores booleanos “OR” e “AND”, conforme o Quadro 1.



Quadro 1. Estratégia de busca do estudo.

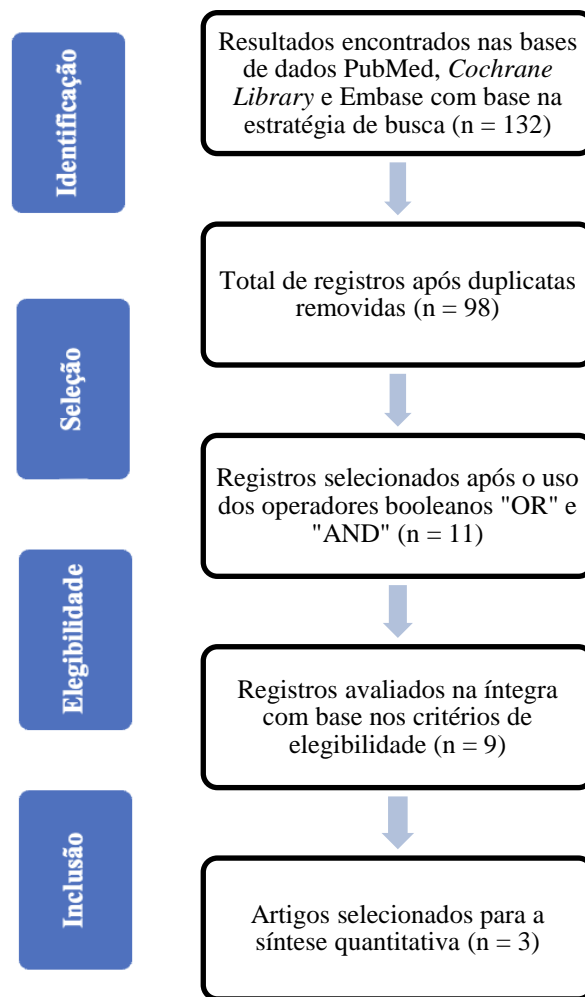
Base de dados	Descritores MeSH com operadores booleanos
PubMed	("Trimetazidine"[MeSH] OR "Vastarel"[Title/Abstract]) AND ("Acute Coronary Syndrome"[MeSH] OR "Unstable Angina"[MeSH] OR "Myocardial Infarction"[MeSH] OR "Coronary Artery Disease"[MeSH] OR "Coronary Disease"[MeSH])
Cochrane Library	"Trimetazidine"[Mesh] AND ("Acute Coronary Syndrome"[MeSH] OR "Unstable Angina"[MeSH])
Embase	'Trimetazidine'/exp AND ('acute coronary syndrome'/exp OR 'unstable angina'/exp) AND (randomized controlled trial/ or meta-analysis/ or systematic review/ or "review")

Fonte: Autores (2023).

Nesta revisão, foram inclusos artigos que empregavam métodos sintéticos, estudos longitudinais e discussões de ensaios clínicos. Os critérios de exclusão utilizados foram: Estudos que não abordam a eficácia do uso terapêutico da trimetazidina nas principais síndromes coronarianas agudas, documentos de projetos de dissertação, estudos que não relatam medidas objetivas de resultado, estudos que não foram publicados em revistas científicas indexadas nas bases de dados selecionadas resumos em eventos, editoriais, artigos que não cumpriam os critérios de inclusão, relatos de casos e duplicatas, conforme a Figura 1, baseada no *checklist* PRISMA (identificação, seleção, elegibilidade e inclusão).



Figura 1. *Flowchart* da filtragem de artigos para a confecção do estudo.



Fonte: Autores (2023).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A escolha dos artigos a serem utilizados nesta revisão foi realizada por meio da leitura do título, resumo e, por fim, da leitura do artigo na íntegra, sendo realizada uma análise criteriosa e substancial dos artigos, fundamentada nos critérios de inclusão e exclusão supracitados.

De acordo com o mecanismo de busca, foram encontrados 132 resultados, sendo eles na base de dados PubMed (Medline), *Cochrane Library* e Embase. Desses, 121 artigos foram excluídos com base nos critérios de exclusão para a pesquisa e, além disso, não abordavam o tema de forma objetiva.

Foram analisados, conforme os critérios de elegibilidade, 11 artigos, dentre os quais 2 foram excluídos. Sendo assim, 9 artigos foram avaliados na íntegra e, em seguida, 3 atenderam os objetivos esperados. Todos os três artigos escolhidos foram expostos na Tabela 1, seguindo a ordem de ano de sua publicação.

Tabela 1. Artigos selecionados nas bases de dados PubMed (Medline), *Cochrane Library* e Embase.

Artigos	Tipo de Estudo	Objetivo do estudo	População	Resultados principais
KIM <i>et al.</i> (2013)	Estudo de Coorte	Avaliar os efeitos da Trimetazidina em pacientes com IAM	Pacientes com IAM	Trimetazidina foi associada com menor incidência de eventos cardíacos adversos e melhora na função ventricular.
LI <i>et al.</i> (2016)	Revisão Sistemática	Avaliar a eficácia e segurança da terapia adjuvante de Trimetazidina em IAM agudo	Pacientes com IAM agudo	Terapia adjuvante com TMZ resultou em menor incidência de eventos cardíacos adversos e melhora na função ventricular.
KALLISTRATOS <i>et al.</i> (2019)	Revisão Sistemática	Avaliar o uso de Trimetazidina na prevenção de condições isquêmicas	Pacientes com condições isquêmicas	Há evidências crescentes de estudos recentes de que a adição de TMZ em pacientes com tais condições é benéfica em termos de danos miocárdicos, eventos cardíacos principais e diminuição da lesão de reperfusão e nefropatia induzida por contraste.

Fonte: Autores (2023).

A trimetazidina (TMZ) é um medicamento utilizado no tratamento de doenças cardíacas isquêmicas. Ela atua como um inibidor do transportador de ácidos graxos de cadeia longa (FAT) nas mitocôndrias, melhorando o metabolismo celular e reduzindo o *stress* oxidativo, inflamação e, conseqüentemente, os danos isquêmicos. Ela é indicada no tratamento de pacientes com angina pectoris e doença arterial coronariana (DAC), em particular para pacientes que não respondem adequadamente a outras terapias, como betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e nitratos (LI *et al.*, 2016; KIM *et al.*, 2013).

Ademais, tal medicamento atua como um modulador metabólico que melhora o metabolismo oxidativo dos cardiomiócitos, reduzindo a isquemia miocárdica e protegendo o coração contra danos isquêmicos (KALLISTRATOS *et al.*, 2019).

No estudo desenvolvido por KIM *et al.* (2013), foi avaliado o efeito da trimetazidina na mortalidade e eventos cardiovasculares em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) na Coreia do Sul, por meio do Registro Coreano de Infarto Agudo do Miocárdio. Os resultados mostraram que o uso de TMZ foi associado a uma redução significativa na mortalidade em 1 ano, bem como uma redução significativa na incidência de eventos cardiovasculares maiores, incluindo reinfarto, AVC e revascularização.

Ademais, a análise dos subgrupos sugeriu que a TMZ pode ser particularmente benéfica em pacientes com intervenção coronária percutânea (ICP) que apresentam doença arterial coronariana multivaso ou diabetes mellitus. No entanto, os autores ressaltam que são necessários mais estudos para confirmar esses achados (KIM *et al.*, 2013).

Os achados deste estudo são importantes porque indicam que a TMZ pode ser uma opção terapêutica eficaz na redução de eventos adversos em pacientes com IAM. Além disso, a trimetazidina é um agente antianginoso seguro e bem tolerado, com um perfil de efeitos colaterais semelhante ao placebo. Isso sugere que a trimetazidina pode ser uma adição útil ao tratamento padrão para pacientes com IAM (KIM *et al.*, 2013).

É importante notar que este estudo tem limitações, incluindo o seu design retrospectivo e a falta de aleatorização. Além disso, o tamanho da amostra de pacientes que receberam trimetazidina foi relativamente pequeno em comparação ao número de pacientes que não receberam o medicamento (KIM *et al.*, 2013).

Estudos prospectivos randomizados maiores são necessários para confirmar os achados deste estudo e fornecer mais evidências sobre a eficácia e segurança da trimetazidina em pacientes com IAM (KIM *et al.*, 2013).

Nesse sentido, o uso de TMZ foi associado a uma redução significativa na mortalidade e na incidência de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com IAM. Isso sugere que a trimetazidina pode ser uma opção terapêutica útil na gestão desses pacientes. No entanto, estudos prospectivos randomizados maiores são necessários para confirmar esses achados e determinar a eficácia e segurança a longo prazo da TMZ nessa população (KIM *et al.*, 2013).

A tabela a seguir apresenta dados a respeito da redução da mortalidade e eventos cardiovasculares em pacientes que utilizaram a trimetazidina, bem como informações sobre as características dos pacientes incluídos no estudo.

Tabela 2. Características e análise dos subgrupos para mortalidade em 1 ano e eventos cardiovasculares maiores dos pacientes tratados com e sem trimetazidina (TMZ).

Características dos pacientes	Tratamento com TMZ	Tratamento sem TMZ
Número de pacientes	261	1.043
Idade média (anos)	64,2 ± 13,3	63,8 ± 12,5
Sexo masculino (%)	74,4	69,4
Diabetes mellitus (%)	32,2	33,4
Hipertensão arterial (%)	52,9	50,6
Infarto anterior (%)	41,8	40,6
ICP realizada (%)	60,9	50,3

Duração média da hospitalização (dias)	12,7 ± 9,1	11,2 ± 8,2
<b>Resultados</b>		
Mortalidade em 1 ano (%)	2,3	6,3
Eventos cardiovasculares maiores em 1 ano (%)	7,3	13,1
Reinfarto em 1 ano (%)	2,7	5,5
AVC em 1 ano (%)	2,7	3,5
Revascularização em 1 ano (%)	3,1	5,9

Fonte: Adaptado de KIM *et al.* (2013).

A meta-análise conduzida por LI *et al.* (2016) encontrou que a terapia adjuvante com trimetazidina resultou em uma redução significativa nos eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) totais em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) (OR = 0,33, IC 95% = 0,15-0,74; p = 0,007). Entretanto, nenhum efeito significativo foi observado em outros resultados, como mortalidade por todas as causas a curto prazo, mortalidade por todas as causas a longo prazo, infarto não-fatal recorrente, eventos adversos hospitalares, revascularização do vaso-alvo (RVA) ou cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM) (p > 0,05).

O efeito significativo da terapia com trimetazidina em ECAM total foi demonstrado através da razão de chances (OR), que é uma medida comumente usada de associação em meta-análises. O OR de 0,33 indica que as chances de experimentar um ECAM total em pacientes tratados com terapia de trimetazidina eram 67% menores do que aqueles que não receberam a terapia (LI *et al.*, 2016).

O intervalo de confiança (IC) de 95% de 0,15-0,74 indica que podemos ter 95% de confiança de que o verdadeiro efeito da terapia com trimetazidina está entre esses dois valores. O valor p de 0,007 indica que o efeito observado é estatisticamente significativo no limiar convencional de 0,05, o que significa que é improvável que o efeito observado tenha ocorrido por acaso (LI *et al.*, 2016).

A falta de efeito significativo em outros resultados, como mortalidade, infarto não fatal recorrente, eventos adversos hospitalares, RVA ou CRVM, foi demonstrada através de valores de p maiores que 0,05. Isso indica que havia evidências insuficientes para rejeitar a hipótese nula de que não havia diferença entre os grupos de tratamento e controle para esses resultados (LI *et al.*, 2016).

É importante notar que a meta-análise incluiu um número relativamente pequeno de ensaios controlados randomizados (8 ensaios) e participantes (n = 3.060). Portanto, o poder estatístico do estudo para detectar diferenças em outros resultados além de ECAM total pode ter sido limitado. Além disso, o estudo não forneceu informações sobre as

características dos participantes ou a localização dos estudos, o que pode afetar a generalização dos resultados (LI *et al.*, 2016).

Em conclusão, a meta-análise de LI *et al.* (2016) fornece evidências de que a terapia adjuvante com trimetazidina pode ser benéfica na redução do risco de ECAM total em pacientes com IAM. A análise estatística demonstrou um efeito significativo da terapia com trimetazidina nesse resultado, mas nenhum efeito significativo em outros resultados, como mortalidade, infarto não fatal recorrente, eventos adversos hospitalares, RVA ou CRVM (LI *et al.*, 2016), conforme demonstra a Tabela 3.

Tabela 3. Análise estatística dos efeitos da terapia adjuvante com trimetazidina em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM).

Resultados	OR (IC 95%)	Valor p
ECAM total	0,33 (0,15-0,74)	0,007
Mortalidade por todas as causas a curto prazo	0,80 (0,48-1,32)	0,390
Mortalidade por todas as causas a longo prazo	1,05 (0,62-1,77)	0,853
Infarto não fatal recorrente	0,71 (0,48-1,06)	0,093
Eventos adversos hospitalares	1,14 (0,77-1,69)	0,516
RVA	0,66 (0,41-1,07)	0,092
CRVM	0,88 (0,60-1,28)	0,517

Fonte: LI *et al.* (2016).

No entanto, são necessárias pesquisas adicionais para confirmar esses resultados e investigar os efeitos a longo prazo e a segurança da terapia com trimetazidina em pacientes com IAM. É importante destacar que a decisão de usar a TMZ nesses pacientes deve ser feita com base na avaliação individual, ao levar em consideração a sua condição médica geral, histórico de tratamento e outros fatores relevantes.

Além disso, o estudo ressalta a necessidade de realizar mais pesquisas em larga escala com amostras maiores e características dos pacientes mais variadas para confirmar esses achados e fornecer mais evidências sobre a eficácia e segurança da TMZ (LI *et al.*, 2016).

Segundo o estudo descrito por KALLISTRATOS *et al.* (2019), a administração oral de TMZ antes da trombólise em 100 pacientes diabéticos com IAM com elevação do segmento ST mostrou menor dano miocárdico em comparação ao grupo placebo, com menor nível de creatina quinase total (CK-T) e creatina quinase músculo/cérebro (CK-MB) ( $p < 0,05$ ) e resolução mais precoce da elevação do segmento ST ( $p < 0,05$ ). Além disso, seis meses depois, o grupo TMZ apresentou uma fração de ejeção ventricular esquerda mais elevada e menos eventos adversos em comparação com o grupo placebo ( $p < 0,05$ ).

Em um estudo duplo-cego que envolveu 94 pacientes com IAM, a trimetazidina administrada antes da revascularização da artéria infartada por angioplastia primária resultou em um retorno mais precoce e acentuado em direção ao desvio de ST basal durante as primeiras seis horas em comparação com o grupo placebo ( $P = 0,014$ ). No entanto, não houve diferença na cinética da parede do ventrículo esquerdo no dia 14 ou no tamanho do infarto enzimático (KALLISTRATOS *et al.*, 2019).

Segundo KALLISTRATOS *et al.* (2019), apesar dos efeitos favoráveis da TMZ em pacientes com IAM, há resultados conflitantes em relação à sobrevida desses pacientes. Em um estudo multicêntrico duplo-cego que envolveu 19.725 pacientes com IAM, a pré-administração de TMZ não resultou em redução da mortalidade a curto ou longo prazo.

Os pacientes submetidos à trombólise apresentaram uma tendência para mais mortes a curto prazo com TMZ em comparação com placebo, e em pacientes não trombolisados, o efeito foi o oposto. No entanto, para a população de intenção de tratamento, nenhuma dessas tendências opostas foi considerada estatisticamente significativa. Porém, houve uma redução significativa na mortalidade em pacientes não trombolisados (análise da população por protocolo) ( $P = 0,027$ ) (KALLISTRATOS *et al.*, 2019).

De acordo com os autores, vários fatores podem ter contribuído para esse resultado neutro, como o regime usado no estudo pode ter sido inadequado em termos de dose, local de administração e/ou tempo. A concentração de TMZ pode ter sido insuficiente ou ter atingido o pico tarde demais (KALLISTRATOS *et al.*, 2019).

Embora haja controvérsias sobre os efeitos da TMZ em pacientes com IAM, os resultados sugerem que o tratamento com TMZ pode ser benéfico em termos de redução do dano miocárdico, níveis totais de enzimas cardíacas, resolução da elevação do segmento ST e desempenho miocárdico (KALLISTRATOS *et al.*, 2019).

Os pacientes tratados com TMZ apresentaram menor dano miocárdico, menores níveis de CK-T e CK-MB em comparação com o placebo, e uma resolução mais rápida da elevação do segmento ST. Além disso, após 6 meses de tratamento, os pacientes tratados com TMZ apresentaram uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo maior e menos eventos adversos em comparação com o placebo (KALLISTRATOS *et al.*, 2019).

Apesar dos resultados promissores em termos de melhora do dano miocárdico e do desempenho cardíaco, é importante considerar os resultados conflitantes em relação à mortalidade em pacientes com IAM tratados com TMZ. Embora alguns estudos sugiram

uma redução na mortalidade em pacientes não trombolisados, outros estudos não encontraram diferenças significativas na mortalidade entre pacientes tratados com TMZ e placebo. É possível que o regime de tratamento, a dose ou o momento da administração possam afetar os resultados, e mais pesquisas são necessárias para entender melhor esses efeitos (KALLISTRATOS *et al.*, 2019).

Em conclusão, a TMZ parece ter efeitos benéficos na redução do dano miocárdico, níveis totais de enzimas cardíacas, resolução da elevação do segmento ST e desempenho miocárdico em pacientes com IAM (KALLISTRATOS *et al.*, 2019).

No entanto, os resultados conflitantes em relação à mortalidade exigem cautela ao considerar o uso de TMZ como tratamento adjuvante em pacientes com IAM e mais estudos são necessários para determinar os efeitos da TMZ em diferentes subgrupos de pacientes com IAM, bem como a dose e o momento ideais de administração (KALLISTRATOS *et al.*, 2019).

#### 4 CONCLUSÃO

A trimetazidina (TMZ) pode ser uma opção eficaz de tratamento adjuvante em pacientes com as principais síndromes coronarianas agudas, visto que parece ter efeitos benéficos na redução do dano miocárdico, níveis totais de enzimas cardíacas, resolução da elevação do segmento ST e desempenho miocárdico em pacientes com infarto agudo do miocárdio e angina instável.

Além disso, a TMZ também pode melhorar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e reduzir os eventos adversos em pacientes com IAM tratados com sucesso.

No entanto, os resultados conflitantes em relação à mortalidade em pacientes tratados com TMZ exigem cautela ao considerar seu uso, visto que alguns estudos sugeriram uma redução na mortalidade em pacientes não trombolisados com IAM e outros não encontraram diferenças significativas na mortalidade entre pacientes tratados com TMZ e placebo.

Em suma, mais pesquisas são necessárias para determinar seus efeitos em diferentes subgrupos de pacientes com SCA, ao considerar a mortalidade, dose e o momento ideais de administração.



## REFERÊNCIAS

BANACH, Maciej et al. The role of trimetazidine after acute myocardial infarction. **Current vascular pharmacology**, v. 6, n. 4, p. 282-291, 2008.

BOBESCU, Elena et al. Trimetazidine therapy in coronary artery disease: the impact on oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction, and long-term prognosis. **American Journal of Therapeutics**, v. 28, n. 5, p. e540-e547, 2021.

DANIKIEWICZ, Aleksander et al. Effects of trimetazidine on interleukin-2 and interleukin-8 concentrations in patients with coronary artery disease. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 95, n. 6, p. 759-762, 2017.

EL-KHODARY, Noha M. et al. The Impact of Trimetazidine on Cardiac Fibrosis, Inflammation, and Function in Ischemic Cardiomyopathy Patients. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, p. 1-10, 2022.

KALLISTRATOS, Manolis S. et al. Trimetazidine in the prevention of tissue ischemic conditions. **Angiology**, v. 70, n. 4, p. 291-298, 2019.

KIM, Jeong Su et al. Effects of trimetazidine in patients with acute myocardial infarction: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. **Clinical Research in Cardiology**, v. 102, p. 915-922, 2013.

KÖCHE, José Carlos. **Fundamentos de metodologia científica**. Editora Vozes, 2016.

LI, Yongyong et al. Efficacy and safety of adjunctive trimetazidine therapy for acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. **Cardiology**, v. 135, n. 3, p. 188-195, 2016.

LUPANOV, V. P. Antiischemic metabolic modulator trimetazidine in treatment of coronary heart disease. **Russian Journal of Cardiology**, n. 2, p. 119-124, 2017.

MARZILLI, Mario et al. Trimetazidine in cardiovascular medicine. **International journal of Cardiology**, v. 293, p. 39-44, 2019.

MCCARTHY, Cian P.; MULLINS, Kieran V.; KERINS, David M. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. **European Heart Journal–Cardiovascular Pharmacotherapy**, v. 2, n. 4, p. 266-272, 2016.

STADNIK, Marta et al. Clinical aspects of the use of trimetazidine in the prevention and treatment of myocardial diseases. **Przegląd Lekarski**, v. 70, n. 9, p. 730-734, 2013.

TOMCSÁNYI, János; SZAKÁCS, László. Effectiveness of trimetazidine prolong in stable coronary artery disease. multicenter, prospective, observational study, onecaps study. **Orvosi hetilap**, v. 159, n. 38, p. 1549-1555, 2018.

TSIOUFIS, Konstantinos; ANDRIKOPOULOS, George; MANOLIS, Athanasios. Trimetazidine and cardioprotection: facts and perspectives. **Angiology**, v. 66, n. 3, p. 204-210, 2015.