

## Trimetazidina e Resposta Inflamatória em Cirurgia de Revascularização do Miocárdio

*Trimetazidine and Inflammatory Response in Coronary Artery Bypass Grafting*

Gerez Fernandes Martins, Aristarco Gonçalves de Siqueira Filho, João Bosco de Figueiredo Santos, Claudio Roberto Cavalcanti Assunção, Francisca Bottino Vieira, Alberto Valência, Kátia Gerúncio de Carvalho, Barbara Jessen  
Instituto de Cardiologia Aloysio de Castro, Rio de Janeiro, RJ; Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A resposta inflamatória orgânica constitui um mecanismo fisiopatológico presente em todas as cirurgias de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea (CRVM-CEC), e a liberação de mediadores inflamatórios constitui um de seus mecanismos de defesa.

**Objetivo:** Avaliar, em estudo prospectivo duplo-cego randomizado e controlado com placebo, os efeitos da trimetazidina (Tmz) sobre a resposta inflamatória, por meio da variação nas interleucinas 6 e 8; TNF- $\alpha$ ; complementos C3 e C5, e na proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), em dois momentos, pré e pós-operatório.

**Métodos:** Foram estudados 30 pacientes submetidos a CRVM-CEC utilizando cardioplegia hipotérmica intermitente, e com no máximo disfunção ventricular leve, divididos em dois grupos (placebo e Tmz), estratificados por ecocardiografia e recebendo medicação/placebo na dose de 60mg/dia. As amostras foram dosadas no pré-operatório sem medicação, no dia da cirurgia com 12 a 15 dias de medicação/placebo e, seguidamente, 5 min após o desclameamento aórtico, 12 e 24h, para interleucinas e complementos, e 48h para PCR.

**Resultados:** Não ocorreram diferenças significativas entre os níveis de interleucina 8, Tnf- $\alpha$ , complementos C3 e C5, e PCR-us. No entanto, no grupo tratado, os níveis de interleucina 6 foram significativamente inferiores aos do grupo controle, em todos os momentos analisados.

**Conclusão:** A trimetazidina mostrou-se eficaz apenas na redução da interleucina 6 nos pacientes submetidos à CRVM. (Arq Bras Cardiol 2012;99(2):688-696)

**Palavras-chave:** Trimetazidina/administração & dosagem; inflamação; revascularização miocárdica; reperfusão miocárdica.

### Abstract

**Background:** Organic inflammatory response is a pathophysiological mechanism present at every coronary artery bypass grafting with extracorporeal circulation (CABG-ECC), the release of inflammatory mediators being one of its defense mechanisms.

**Objective:** To assess, in a prospective double-blind randomized and placebo-controlled study, the effects of trimetazidine (Tmz) on the inflammatory response, by using the variation in interleukins 6 and 8, TNF- $\alpha$ , complements C3 and C5, and highly sensitive C-reactive protein (HS-CRP) levels in the pre- and post-operative periods.

**Methods:** This study assessed 30 patients undergoing CABG-ECC with intermittent hypothermic cardioplegia, and having, at most, mild ventricular dysfunction. The patients were divided into two groups (placebo and Tmz), stratified by echocardiography, and received drug/placebo at the dose of 60 mg/day. Measurements were taken as follows: in the pre-operative period with no drug; on the day of surgery, corresponding to 12 to 15 days on drug/placebo; five minutes after aortic unclamping; 12 and 24 hours after surgery, for interleukins and complements; and 48 hours after surgery, for HS-CRP.

**Results:** No significant difference between the levels of interleukin 8, TNF- $\alpha$ , C3 and C5, and HS-CRP was observed. However, the interleukin 6 levels were significantly lower in the group treated as compared with those in the control group at all time points assessed.

**Conclusion:** Trimetazidine proved to be effective only for reducing interleukin 6 in patients undergoing CABG. (Arq Bras Cardiol 2012;99(2):688-696)

**Keywords:** Trimetazidine/administration & dosage; inflammation; myocardial revascularization; myocardial reperfusion.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Gerez Fernandes Martins •

Rua Humaitá, 231, apto. 101, Humaitá. CEP 22261-000, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: gerezm@cardiol.br, gerezm@terra.com.br

Artigo recebido em 23/02/12; revisado em 25/02/12; aceito em 15/03/12.

## Introdução

A resposta inflamatória sistêmica presente em toda cirurgia cardiovascular tornou-se mais evidente a partir do desenvolvimento do sistema de Circulação Extracorpórea (CEC) por Jonh Gibbon nos anos 1950, por aumentar a exposição do sangue a um sistema artificial<sup>1</sup>.

Essa atividade, mediada pela liberação da resposta imunológica e celular, pode ser analisada mediante a ativação do sistema de complementos, trombina, citocinas, neutrófilos, moléculas de adesão (Icam), mastócitos e outros mediadores que se exteriorizam de várias formas<sup>2</sup>.

A partir da utilização da CEC, a reperfusão – fenômeno fisiopatológico que intensifica a resposta inflamatória e que pode ocorrer nas síndromes coronarianas em geral, em trombólise ou na angioplastia – passou a representar marcadamente as alterações orgânicas inflamatórias relacionadas à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM) após o desclameamento da aorta<sup>3,4</sup>.

A fisiopatologia da reperfusão e sua relação com a resposta inflamatória vêm chamando a atenção de pesquisadores por suas evidentes e importantes repercussões na prática clínico-cardiológica, e têm levado a uma melhor compreensão de eventos relacionados. Em particular, a partir dos chamados radicais hiperóxidos, que se formam nas obstruções ao fluxo coronariano, e que podem causar a injúria após o desclameamento da aorta na cirurgia cardíaca. Esses radicais hiperóxidos compreendem o ânion superóxido ( $O_2^-$ ), radical hidroxila (OH) e peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), que podem ser removidos das células por sistemas de enzimas com funções antioxidantes, normalmente presentes na fisiologia miocárdica<sup>5,6</sup>.

Os radicais hiperóxidos em conjunto com os neutrófilos atuam ativamente na injúria de reperfusão, interagindo em múltiplos sítios e em outros elementos da cascata inflamatória. Durante essa agressão as plaquetas e leucócitos agem por meio de mediadores (C3a, C5a, IL6, IL8, TNF- $\alpha$ , iNOS e radicais hiperóxidos), causando dano direto ao miocárdio<sup>7,8</sup>.

A trimetazidina, com sua ação anti-isquêmica, reduz os danos metabólicos provocados durante a isquemia por agir numa etapa crítica do metabolismo cardíaco, bloqueando a betaoxidação dos ácidos graxos, mediante a inibição da 3-acetil-CoA tiolase de cadeia longa. Esse efeito anti-isquêmico resulta no aumento da oxidação da glicose, adicional à glicólise, tendo como consequência a redução de prótons, elevação do pH intracelular e da acidose tecidual, recuperação da eficiência cardíaca e melhoria da produção de acetil-CoA. Além desses efeitos, limita o acúmulo de cálcio, a inflamação e a produção de radicais livres hiperóxidos que ocorrem após reperfusão, sem provocar alterações hemodinâmicas<sup>6</sup>.

Nesta pesquisa foram avaliados efeitos da Tmz na resposta inflamatória desencadeada pela CRVM-CEC, realizada com cardioplegia sanguínea hipotérmica intermitente, com objetivo de analisar os mecanismos de reperfusão miocárdica, a partir da variação dos mediadores plasmáticos IL6, IL8, TNF- $\alpha$ , C3, C5 e da avaliação da proteína C reativa ultra sensível (PCR-us), proteína de fase aguda da resposta inflamatória, bem como a evolução desses mediadores no pós-operatório.

## Métodos

Ensaio clínico prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, realizado no período de julho 2007 a agosto 2008, no Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro, Rio de Janeiro (Iecac-RJ). O objetivo principal foi examinar mudanças nos valores de marcadores sorológicos da resposta inflamatória em dois grupos submetidos à CRVM-CEC, utilizando cardioplegia hipotérmica e intermitente, sendo um grupo tratado com Tmz e outro grupo com placebo.

Martins e cols.<sup>6</sup> analisaram 137 pacientes com indicação de CRVM-CEC por meio de ecocardiograma, sendo selecionados 75 com função ventricular normal ou disfunção leve. Desses, 60 pacientes distribuídos nos grupos tratado e placebo concluíram o estudo para exame dos marcadores sorológicos de injúria miocárdica troponina-T e CpK-Mb. Desse primeiro estudo foram selecionados aleatoriamente para a presente pesquisa 15 pacientes de cada grupo, utilizando o programa *Cytools Excel Add-in*, para dosagem dos seguintes marcadores inflamatórios: IL6, IL8, TNF- $\alpha$ , C3, C5, e PCR-us.

As amostras dos 60 pacientes foram coletadas em tubos de *ependorf* com 5mL, formando quatro sorotecas ordenadas numericamente. Cada um dos centros participantes, Laboratório Dasa– Diagnósticos da América e Brownstein, receberam duas delas simultaneamente. A relação dos pacientes selecionados foi enviada por via eletrônica.

No Laboratório Dasa concentraram-se as sorotecas para as medidas de interleucinas (IL6, IL8 e TNF- $\alpha$ ), sendo mantidas a  $-70^\circ\text{C}$ , coletadas nos intervalos do protocolo da pesquisa: sem droga no pré-operatório, 5 minutos após o desclameamento aórtico direto do átrio direito, e com 12 e 24 horas no pós-operatório em cateter profundo. As análises foram realizadas pela técnica de citometria de fluxo, equipamento BD modelo FACSCanto II.

No Laboratório Brownstein realizaram-se as medidas do C3 e C5, após armazenamento a  $4^\circ\text{C}$  do soro coletado nos intervalos do protocolo da pesquisa, sendo analisado o C3 por nefelometria, pelo equipamento BN2 (*Dade Behring*), e o C5 pelo método de imunodifusão radial, pelo equipamento AXI (*Olympus*).

No Iecac-RJ foram analisadas as amostras para PCR-us, nos seguintes intervalos: sem droga no pré-operatório e com 48 horas que se seguiram ao ato cirúrgico, por nefelometria pelo equipamento AU400 (*Olympus*), sendo considerados os valores para inflamação acima de 5mg/L.

A Tmz foi fornecida aos pacientes após mascaramento com randomização na proporção 1:1, permutada em blocos pelo programa *Cytools Excel add-in*. Os avaliadores não tinham conhecimento sobre quais pacientes haviam utilizado droga ou placebo. Os estudos estatísticos foram realizados também de forma cega, com outros códigos referentes ao medicamento/placebo quebrados apenas após análise estatística.

Os pacientes receberam a dose de 60mg de medicação/placebo divididas em três tomadas diárias, iniciadas com no mínimo 12 e máximo 15 dias precedentes ao ato cirúrgico, tendo os 30 pacientes permanecido com a droga por um intervalo de cinco a oito dias que se seguiram ao procedimento cirúrgico, totalizando vinte dias de utilização de medicação/placebo.

Os pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico eletivo por técnica que envolveu esternotomia mediana transternal, com introdução de cânulas na aorta e única para a cava, nessa sequência. A CEC foi realizada com hipotermia central moderada (32°C-34°C), e a proteção miocárdica foi instituída por meio de cardioplegia sanguínea hipotérmica (4°C) intermitente, infundida na raiz da aorta ou diretamente no seio coronariano. Todos os pacientes receberam anestesia geral balanceada, venoinalatória em circuito fechado, com absorvedor de CO<sub>2</sub> (Cal-Sodada) e ventilação mecânica. Como agente inalatório foi utilizado o isoflurane com oxigênio a 50%, misturado com óxido nítrico. Das drogas venosas, foram utilizados os hipnóticos etomidato e midazolam; como opioide, o fentanil; e como relaxante muscular, o brometo de pancurônio.

O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo software SAS 6.04 (SAS Institute, Inc., Cary, NC), utilizando-se os seguintes métodos: para a comparação das variáveis numéricas entre os dois grupos foi utilizado o teste *t* de Student ou o teste de Mann-Whitney; na comparação de variáveis categóricas entre os grupos foi aplicado o teste Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou exato de Fisher. Para analisar o comportamento das variáveis ao longo do tempo por grupo de tratamento, foi realizada análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas. O teste de comparações múltiplas de Bonferroni foi aplicado para identificar os momentos que diferiam entre si e entre os grupos. Na variação entre dois momentos da PCR foi analisada pelo teste dos postos sinalizados de Wilcoxon, e a correspondente variação (delta) foi comparada entre os grupos pelo teste de Mann-Whitney.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Iecac-RJ. Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e foram acompanhados até a alta hospitalar.

A droga e o material de pesquisa foram custeados pelo autor principal. A randomização, o mascaramento e a utilização do software foram coordenados por farmacêutico qualificado e doados pela Empresa Farmacopa Ltda.

## Resultados

### Perfil da amostra

A Tabela 1 apresenta o perfil geral dos 30 pacientes selecionados para análise, comparando os grupos Tmz e placebo, e mostra a sua homogeneidade.

A Tabela 2 mostra a análise das variáveis operatórias na qual se verifica que há uniformidade entre os grupos Tmz e placebo selecionados para o estudo quanto aos procedimentos do ato cirúrgico e ao tempo de permanência na UTI.

A Tabela 3 apresenta a análise descritiva dos pacientes selecionados e não selecionados que foram tratados com Tmz. Note, especialmente, a homogeneidade dos grupos no que diz respeito às variáveis cirúrgicas analisadas.

### Análise dos marcadores inflamatórios

Na análise dos marcadores inflamatórios, os níveis de IL6 (Gráfico 1) mostrou ser significativamente inferior no grupo Tmz em relação ao grupo placebo ( $p = 0,012$ ). O mesmo não ocorreu entre os grupos na evolução ao longo do tempo em relação aos marcadores C3 e C5, assim como em relação à IL8, TNF- $\alpha$  e PCR (Gráficos 2, 3, 4 e 5).

## Discussão

A resposta inflamatória está presente em toda cirurgia cardiovascular, sendo mais exuberante quando a CEC é utilizada. Ao longo do tempo, têm sido propostos critérios que identifiquem com precisão a gravidade da resposta inflamatória no transcurso e no pós-operatório de cirurgias cardiovasculares, sendo vários os pontos de corte dos biomarcadores e as estratégias terapêuticas propostas para reduzir essa resposta nos ensaios clínicos.

Os 30 pacientes estudados com lesões bi e trivasculares com função ventricular normal ou levemente comprometida foram analisados por meio dos mediadores inflamatórios C3, C5, IL6, IL8, TNF- $\alpha$  e pela PCR-us em protocolo prospectivo que teve como objetivo examinar os efeitos da substância Tmz na redução desses marcadores após a reperfusão em CRVM. A droga teve a posologia preconizada de 60mg de substância ativa, e o tempo de utilização até a cirurgia foi de no mínimo 12 dias, sendo instituída de acordo com o mecanismo de biodisponibilidade.

O ecocardiograma transtorácico foi utilizado para selecionar por meio do índice de contração segmentar somente aqueles com função ventricular normal ou com leve comprometimento do ventrículo<sup>9</sup>.

Esse protocolo teve como objetivo a análise laboratorial comparativa dos marcadores inflamatórios nos momentos considerados de maior significado clínico, ou seja, no pré-operatório sem droga, quando esses marcadores não devem estar alterados, e 5 minutos após o desclampamento aórtico, que caracteriza o momento da reperfusão do miocárdio pela recirculação dos radicais hiperóxidos para o seio venoso, e conseqüentemente, à cavidade atrial direita, local da coleta nos intervalos analisados em 12 e 24 horas para os mediadores inflamatórios, e 48 horas para a PCR.

A análise de biomarcadores não possui um padrão predeterminado. Estudos com diversos protocolos analisam marcadores que envolvem a fisiopatologia da resposta inflamatória, a qual carece conduta terapêutica preventiva efetiva. No estado atual, as substâncias analisadas em ensaios não apresentam resultados que mostrem reduzir por completo as complicações inflamatórias na CRVM- CEC<sup>10,11</sup>.

Na análise descritiva das medicações utilizadas como tratamento padrão, no pré-operatório não foram observadas diferenças entre os grupos. Cabe ressaltar que no pós-operatório não ocorreram complicações clínicas e que os pacientes não necessitaram de suporte com amins, transfusões ou qualquer outra terapia suplementar.

A análise descritiva das variáveis clínicas e inflamatórias basais não evidenciou alterações significativas entre os grupos. Esse fato chama atenção para estudos que relacionam valores elevados dos marcadores inflamatórios no pré-operatório a

Tabela 1 - Variáveis clínicas segundo os grupos (Tmz e Placebo)

Variável	TMZ		Plac		p valor
	n	%	n	%	
Sexo masculino	10	66,7	12	80,0	0,34
Idade anos (média ± DP)	59,0 ± 7,8		59,3 ± 5,8		0,91 <sup>a</sup>
Doença trivascular <sup>b</sup>	11	73,3	10	66,7	0,50
Diabete melito	2	13,3	2	13,3	0,70
HAS	9	60,0	10	66,7	0,50
IM prévio	3	20,0	5	33,3	0,34
Tabagismo ou ex-tabagista	7	46,7	10	66,7	0,23

DP: Desvio padrão.

HAS: Hipertensão arterial sistêmica; IM: Infarto do miocárdio

<sup>a</sup> teste t de Student para amostras independentes<sup>b</sup> comparação da doença trivascular em relação à bivascular.

Tabela 2 - Análise das variáveis cirúrgicas segundo os grupos

Variável	Grupo	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor
Tempo de anoxia	Tmz	15	66,3	23,2	58	37	120	0,22
	Plb	15	58,3	23,8	50	30	100	
Tempo de CEC	Tmz	15	82,7	24,2	80	43	130	0,56
	Plb	15	77,3	23,1	75	50	120	
Volume cardiopl	Tmz	15	170,7	45,3	160	50	250	0,52
	Plb	15	162,7	59,3	150	100	300	
No. de pontes	Tmz	15	2,87	0,74	3,0	2	4	0,74
	Plb	15	2,93	0,59	3,0	2	4	
Horas no CTI	Tmz	15	72,8	7,1	72	60	96	0,25
	Plb	15	78,4	14,8	72	60	120	

DP: Desvio Padrão

Tabela 3 - Comparação entre os pacientes selecionados e não selecionados que utilizaram Tmz

Variável	Selecionados	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor
Tempo de anoxia	Sim	15	66,3	23,2	58	37	120	0,78
	Não	15	65,5	19,0	63	34	100	
Tempo de CEC	Sim	15	82,7	24,2	80	43	130	0,33
	Não	15	74,5	19,5	75	40	110	
Volume cardiopl	Sim	15	170,7	45,3	160	50	250	0,61
	Não	15	165,3	54,0	150	100	250	
No de pontes	Sim	15	2,87	0,74	3,0	2	4	0,74
	Não	15	2,93	0,59	3,0	2	4	
Horas no CTI	Sim	15	72,8	7,1	72	60	96	0,17
	Não	15	76,8	9,9	72	72	96	

DP: Desvio padrão

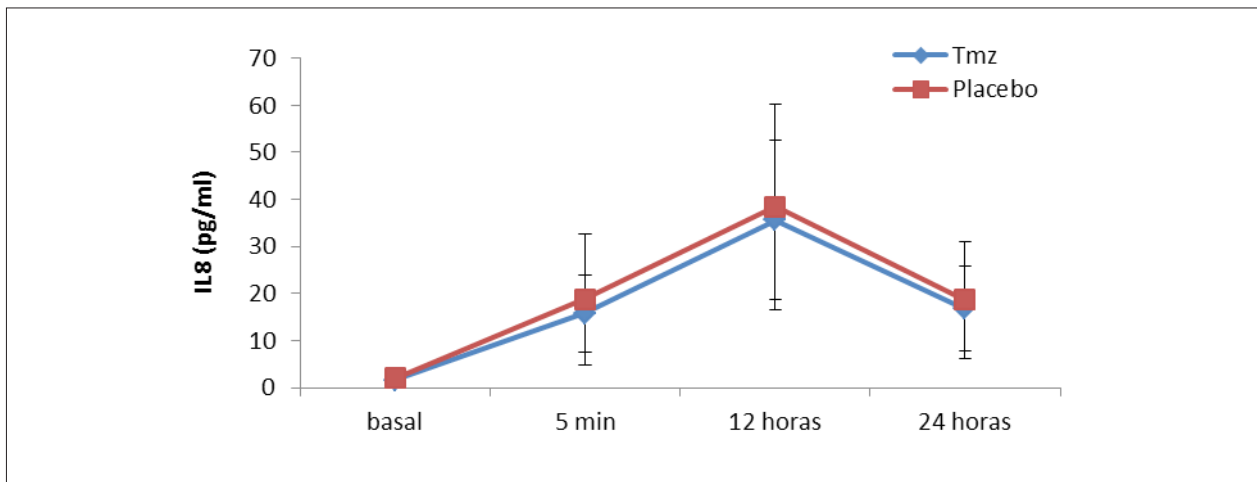


Gráfico 1 - Valores séricos da interleucina 6 nos grupos Tmz e placebo

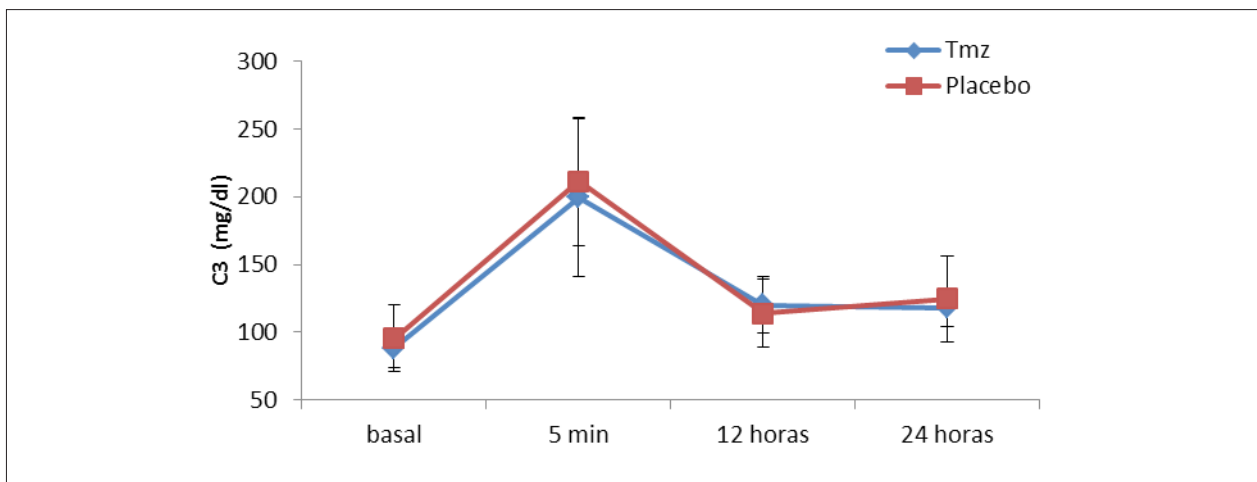


Gráfico 2 - Valores séricos do complemento C3 nos grupos Tmz e placebo

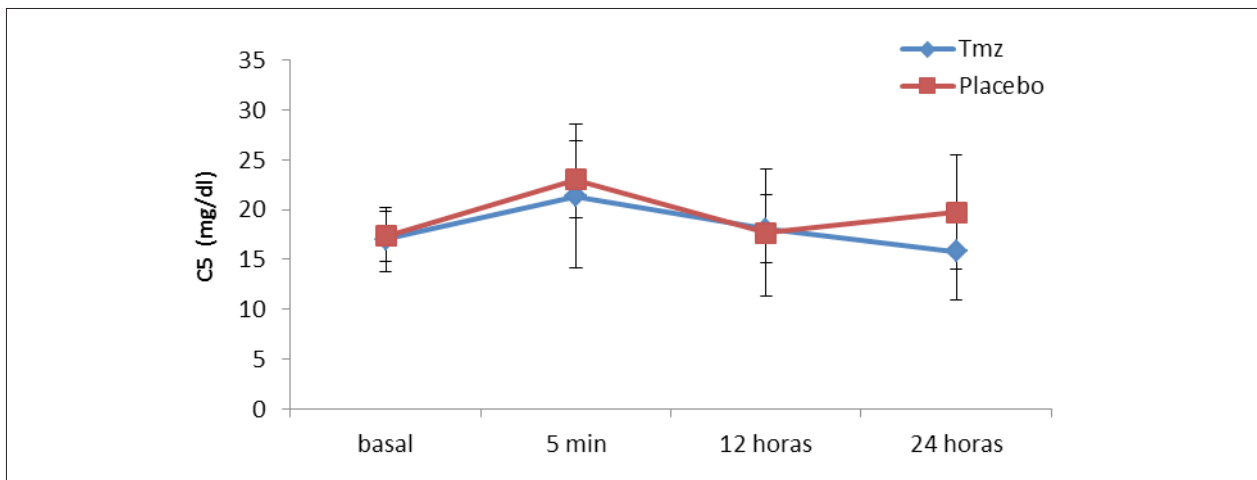


Gráfico 3 - Valores séricos do complemento C5 nos grupos Tmz e placebo

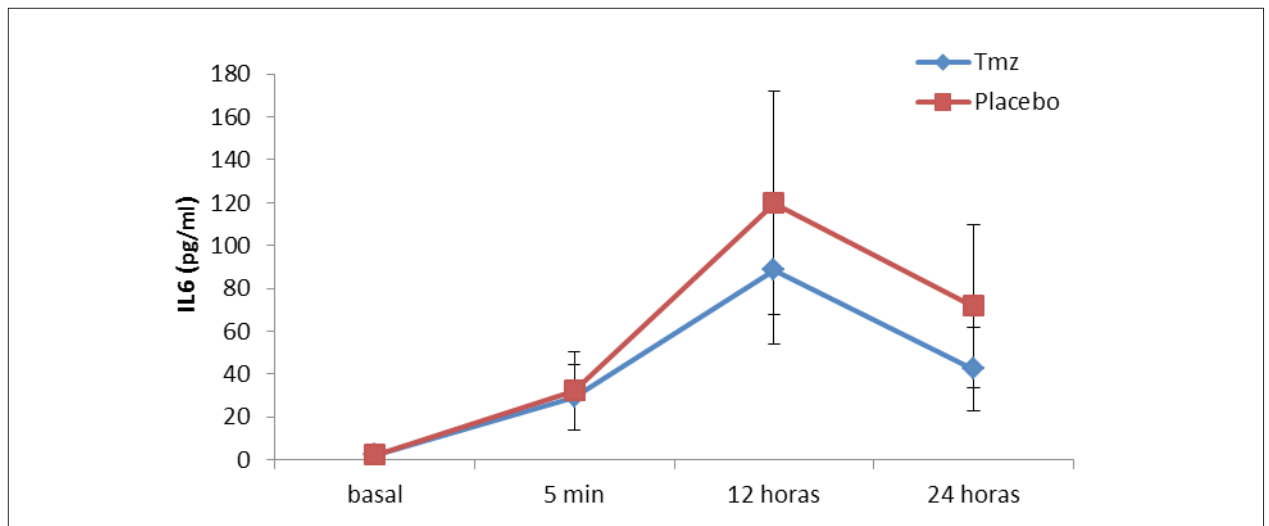


Gráfico 4 - Valores séricos da interleucina 8 nos grupos Tmz e placebo

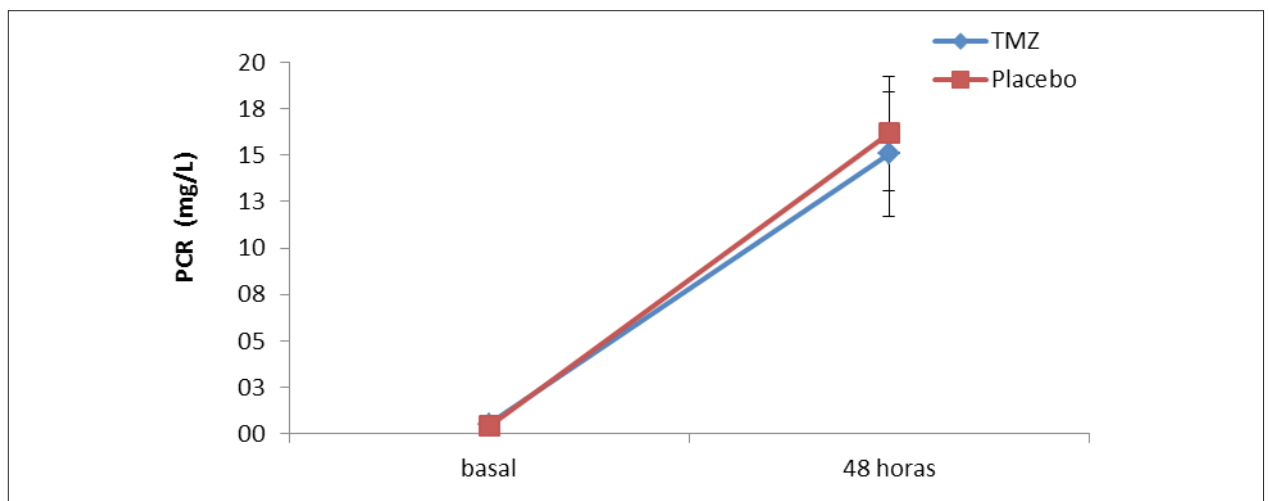


Gráfico 5 - Valores séricos da PCR-us nos grupos Tmz e placebo

complicações pós-operatórias, sugerindo que esses valores devem estar normais antes da cirurgia<sup>12,13</sup>.

Na análise das variáveis referentes ao tratamento cirúrgico, não foram verificadas diferenças significativas entre os grupos. Ao estender a análise comparando os grupos Tmz e placebo selecionados para este estudo com o grupo Tmz e placebo do estudo de Martins e cols.<sup>6</sup>, essas variáveis também não apresentaram diferenças significativas.

Dentre as variáveis cirúrgicas analisadas, o tempo de CEC e o tempo de clampamento da aorta foram semelhantes entre os grupos e também foram inferiores aos descritos na literatura<sup>10,14</sup>. Bucerius e cols.<sup>15</sup> em ensaio clínico reconhecem o tempo de CEC como preditor independente de complicações pós-cirúrgicas. Nissinen e cols.<sup>16</sup> estabelecem uma relação de complicações maiores, como morbidade pós-operatória e acidente vascular encefálico, correlacionando-os ao tempo de CEC e de clampamento aórtico.

Quando analisadas as variações no C3 e C5 no pré-operatório e no desclampamento da aorta, os valores médios dos grupos atingiram um pico no segundo momento, seguindo-se pela queda nos valores em 12 e 24 horas. Os grupos Tmz e Placebo não diferiram significativamente, apresentando a mesma evolução descrita por Tárnok e cols.<sup>17</sup>, quando comparam pacientes operados com e sem CEC.

Estudos anteriores demonstraram que a CRVM provoca uma diminuição dos níveis séricos de C3 e C5 com concomitante aumento dos níveis do C3a, C3b e C5a; aumento da histamina e IL8; e perda de neutrófilos, eosinófilos e basófilos no sangue periférico, muito provavelmente pela migração destes para o tecido subendotelial estimulada pela resposta inflamatória<sup>4,18,19</sup>.

Chakraborti e cols.<sup>7</sup> analisaram o conceito de que a injúria de isquemia e reperfusão desempenha um papel fundamental na mediação da ativação do complemento. O complexo de



ataque de membrana (MAC), que se forma no final das vias de ativação do complemento, é observado mais rapidamente quando ocorre a reperfusão. A associação entre neutrófilo, endotélio e complemento, a ação do complemento na aderência e infiltração dos neutrófilos, assim como a relação entre complemento, mitocôndria e isquemia seguida de reperfusão, são tópicos que abordam a relação da reperfusão com a ativação das vias do complemento no estresse oxidativo. Pode-se considerar que a ativação do complemento desempenha um papel fundamental na fase inicial da resposta inflamatória na CRVM-CEC.

Ensaios que examinam a evolução da IL6 e IL8 em CRVM com e sem CEC, mostraram valores significativamente mais baixos quando a CEC não é utilizada. Neste estudo a IL6 apresentou uma redução significativa no grupo Tmz a partir do momento da reperfusão, ou seja, no ponto em que ocorre um grande estresse oxidativo, 5 minutos após o desclameamento da aorta. A partir dessa coleta, a IL6 atingiu o seu valor máximo em 12 horas, declinando nas 24 seguintes. O TNF- $\alpha$  não foi observado em nenhum momento das coletas, sendo este resultado comparável a outros estudos<sup>20,21</sup>.

A IL8 não atingiu uma diferença na média que expressasse significância estatística ( $p=0,94$ ), ou seja, os grupos evoluíram com valores muito próximos.

O miocárdio isquêmico e reperfundido foi observado como uma grande fonte de IL6, IL8 e TNF- $\alpha$  durante CRVM-CEC<sup>22</sup>. O aumento acentuado nos níveis de IL6 e IL8 aparecem durante e imediatamente após a CEC. Seu pico de concentração ocorre poucas horas após o término da CRVM-CEC com uma diminuição gradual para níveis normais nas 24h seguintes<sup>23</sup>. A liberação característica da IL6 e IL8 na CEC tem sido demonstrada após cirurgia em hipotermia, bem como em normotermia, não ocorrendo elevações do TNF- $\alpha$  em cirurgia com normotermia, sendo os resultados dos valores do TNF- $\alpha$  na CEC ainda conflitantes<sup>20,21,24</sup>.

Dentre os aspectos fisiopatológicos analisados nas cirurgias cardiovasculares, relacionam-se os efeitos deletérios da CEC sobre o organismo. Várias revisões de ensaios prospectivos e randomizados e meta-análises de ensaios randomizados comparam os efeitos pro e anti-inflamatório deste procedimento, sendo evidente os menores danos inflamatórios nos procedimentos sem CEC. No entanto, não foi observada redução de grandes desfechos clínicos como mortalidade, acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio e necessidade de reintervenção<sup>1,11,25-27</sup>.

Pintar e Collard<sup>21</sup> reforçam os mecanismos de ativação dos complementos C3a e C5a, das interleucinas IL6 e IL8, do TNF- $\alpha$ , dos leucotrienos e das endotoxinas. Relatam também um significativo aumento da endotelina-1, um peptídeo derivado do endotélio que estimula a ativação e o acúmulo de neutrófilos.

A Tmz exerce efeito protetor sobre a célula cardíaca na injúria de isquemia e reperfusão, levando à redução dos marcadores de agressão miocárdica, do estresse oxidativo, e consequentemente, da resposta inflamatória<sup>6,28</sup>. Neste ensaio clínico, no qual foram evidenciadas diferenças significativas nos níveis da IL6 no grupo tratado com Tmz em relação

ao grupo placebo, foi observada uma tendência a valores mais baixos dos complementos C3 e C5 sem redução estatisticamente significativa entre os dois grupos. Isso pode ser justificado pelo número reduzido da amostra e pelo fato da coleta de sangue no terceiro momento do protocolo ter sido feita 12 horas após o desclameamento da aorta, e os complementos variarem em intervalo de tempo inferior.

A análise dos níveis da PCR-us no pré-operatório e 48 horas do ato cirúrgico mostrou que os grupos Tmz e Placebo não diferiram significativamente ( $p=0,31$ ), evoluindo de forma semelhante ao longo do tratamento. Os valores basais nos dois grupos encontravam-se dentro da normalidade, e os valores de 48 horas foram superiores a 5mg/L.

Os estudos sobre o valor clínico da PCR foram inicialmente direcionados para o acompanhamento e o controle terapêutico de processos inflamatórios. Seu papel como proteína de fase aguda decorre do fato de estar presente em muitos pontos da via inflamatória. Produzida e liberada pelo hepatócito, postula-se também uma produção pela parede arterial. A formação é estimulada pelas Interleucinas IL1 e IL6, liberadas por macrófagos após a fagocitose do antígeno. Nos últimos dez anos a análise da PCR frente à doença cardiovascular aterosclerótica passou a receber mais atenção, tendendo a se tornar um marcador de risco dessa condição clínica<sup>29,30</sup>.

Lorenzo e cols.<sup>31</sup> analisaram pacientes submetidos a CRVM-CEC em estudo prospectivo, mensurando a PCR como marcador de risco após CRVM-CEC. Os autores investigaram a associação entre valores de PCR no pré-operatório e morte após o procedimento. Foram considerados preditivos os valores acima de 3mg/dL, na ausência de quadros infecciosos ou inflamatórios. Mezzomo e cols.<sup>32</sup> concluíram em estudo com pacientes submetidos a CRVM-CEC que níveis de PCR-us superiores a 3 mg/L no pré-operatório representavam um preditor independente de infecção respiratória no pós-operatório. Balciunas e cols.<sup>13</sup> relatam em estudo prospectivo que a PCR é um preditor de complicações pós-operatórias quando atinge níveis séricos superiores a 3,3mg/L. No presente ensaio não foram observadas complicações pós-operatórias nos grupos durante o período de seguimento até alta hospitalar (15 dias). Também não foi necessário maior tempo de permanência na UTI nem utilização de aminas vasoativas na presença de valores de PCR superiores aos observados por Serrano e cols.<sup>11</sup>.

Figueiredo e Martin-Neto<sup>33</sup> demonstraram que a Tmz é uma droga útil na resposta inflamatória após angioplastia coronariana (PTCA). Os autores observaram que o tratamento antes do procedimento com droga administrada por via oral durante três dias reduzia significativamente a elevação de marcadores inflamatórios antes e logo após PTCA.

Di Napoli e cols.<sup>34</sup> estudaram o impacto da Tmz na PCR em doença isquêmica crônica do coração. Pacientes que receberam a droga por 18 meses mantiveram a concentração plasmática de PCR inalterada em relação ao grupo placebo. Os autores sugeriram que esse efeito antiinflamatório poderia estar relacionado à redução significativa da mortalidade e a readmissões hospitalares observadas após 48 meses de tratamento com a Tmz.

A CRVM-CEC parece ser o melhor modelo para associar inflamação ao efeito da isquemia e reperfusão, quando se procura proteger o coração isolado em assistolia prolongada. Por essa razão, foi avaliado o efeito adicional da Tmz nesse processo como pré-tratamento. Ensaios clínicos experimentais nessa área têm demonstrado que a Tmz exerce efeito anti-isquêmico direto, limitando o acúmulo de cálcio, a acidose, a produção de radicais hiperóxidos e a inflamação, resultando em benefício clínico<sup>6,33,34</sup>.

São aqui consideradas duas limitações contempladas neste estudo. A primeira diz respeito ao tamanho da amostra. Apesar de comparável a outros estudos examinados na literatura sobre avaliação dos marcadores inflamatórios antes e após a CRVM-CEC, uma investigação com população maior poderia trazer mais consistência e maior sustentação aos resultados aqui descritos. A segunda diz respeito à avaliação temporal de alguns marcadores como a IL6 e IL8, que podem apresentar pico após a CEC em intervalos inferiores a 12 horas, e dos complementos C3 e C5, que também podem estar elevados após 4 horas da CEC. Em relação ao protocolo utilizado com intervalos de 12 horas, os resultados replicam alguns estudos encontrados na avaliação experimental em animais e em humanos com metodologia semelhantes. Parece também importante considerar a utilização de outras metodologias de proteção miocárdica em estudos futuros, tais como cardioplegia contínua, normotérmica, anterógrada e retrógrada.

## Referências

1. Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2004;18(3):425-38.
2. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1997;63(1):269-76.
3. Brasileiro ALS. A injúria de reperfusão miocárdica. *Rev SOCERJ*. 1997;10(2):79-88.
4. Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, Naliato M, Porqueddu M, Zanobini M, et al. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;24(2):260-9.
5. Vermeiren GL, Claeys MJ, Van Bockstaele D, Grobden B, Slegers H, Bossaert L, et al. Reperfusion injury after focal myocardial ischaemia: polymorphonuclear leukocyte activation and its clinical implications. *Resuscitation*. 2000;45(1):35-61.
6. Martins GF, Siqueira Filho AG, Santos JB, Assunção CR, Bottino F, Carvalho KG, et al. Trimetazidina na injúria de isquemia e reperfusão em cirurgia de revascularização do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(3):209-16.
7. Chakraborti T, Mandal A, Mandal M, Das S, Chakraborti S. Complement activation in heart diseases: role of oxidants. *Cell Signal*. 2000;12(9-10):607-17.
8. Laffey JC, Boylan JF, Cheng DCH. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002;97(1):215-52.

## Conclusões

Os resultados deste estudo mostraram uma diminuição significativa dos níveis da IL6, evidenciando que a trimetazidina pode ser eficaz na redução da resposta inflamatória quando administrada como pré-tratamento a pacientes submetidos a CRVM-CEC. O mesmo efeito, no entanto, não foi observado em relação aos outros mediadores analisados, IL8, TNF- $\alpha$ , complementos C3 e C5 e PCR-us.

## Agradecimentos

Agradecemos ao farmacêutico Prof. Dr. Alexandre Lourenço Lopes pela confecção do placebo, acompanhamento do processo de mascaramento e randomização do ensaio clínico; ao Prof. Dr. Igor Couto Cruz e Rafael Nunes pela análise das sorotecas e planilhamento dos resultados; e à psicolinguista Prof<sup>ª</sup>. Dra. Maria do Carmo Lourenço-Gomes pela revisão textual deste artigo.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da tese de doutorado de Gerez Fernandes Martins, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

9. Cerqueira MD, Weissman JN, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.
10. Diegeler A, Doll N, Rauch T, Haberer D, Walther T, Falk V, et al. Humoral immune response during coronary artery bypass grafting: a comparison of limited approach, "off-pump" technique, and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 2000;102(19 Suppl 3):III95-100.
11. Serrano CV Jr, Souza JA, Lopes NH, Fernandes JL, Nicolau JC, Blotta MH, et al. Reduced expression of systemic proinflammatory and myocardial biomarkers after off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study. *J Crit Care*. 2010;25(2):305-12.
12. Biancari F, Lahtinen J, Lepojarvi S, Rainio P, Salmela E, Pokela R, et al. Preoperative C-reactive protein and outcome after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(6):2007-12.
13. Balciunas M, Bagdonaite L, Samalavicius R, Griskevicius L, Vuylsteke A. Pre-operative high sensitive C-reactive protein predicts cardiovascular events after coronary artery bypass grafting: a prospective observational study. *Ann Card Anaesth*. 2009;12(2):127-32.
14. Whitten CW, Hill GE, Ivy R, Greilich PE, Lipton JM. Does the duration of cardiopulmonary bypass or aortic cross-clamp, in the absence of blood and/or blood product administration, influence the IL-6 response to cardiac surgery? *Anesth Analg*. 1998;86(1):28-33.



## Artigo Original

15. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Onnasch JF, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(2):472-8.
16. Nissinen J, Biancari F, Wistbacka JO, Peltola T, Lopenon P, Tarkkainen P, et al. Safe time limits of aortic cross-clamping and cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Perfusion.* 2009;24(5):297-305.
17. Tárnok A, Hamsch J, Emmrich F, Sack U, van Son J, Bellinghausen W, et al. Complement activation, cytokines, and adhesion molecules in children undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Pediatr Cardiol.* 1999;20(2):113-25.
18. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD, et al. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(4):1198-204.
19. Quaniers JM, Leruth J, Albert A, Limet RR, Defraigne JO. Comparison of inflammatory responses after off-pump and on-pump coronary surgery using surface modifying additives circuit. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(5):1683-90.
20. Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, Inada S. Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth.* 1993;40(11):1016-21.
21. Pintar T, Collard CD. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiol Clin North America.* 2003;21(3):453-64.
22. Wan S, DeSmet JM, Barvais L, Goldstein M, Vincent JL, LeClerc JL. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(3):806-11.
23. Tonnesen E, Christensen VB, Toft P. The role of cytokines in cardiac surgery. *Int J Cardiol.* 1996;53(Suppl):S1-10.
24. Tavares-Murta BM, Cordeiro AO, Murta EF, Cunha Fde Q, Bisinotto FM. Effect of myocardial protection and perfusion temperature on production of cytokines and nitric oxide during cardiopulmonary bypass. *Acta Cir Bras.* 2007;22(4):243-50.
25. Frering B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmots JM. Circulation cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108(4):636-41.
26. Feng ZZ, Shi J, Zhao XW, Xu ZF. Meta-analysis of on-pump and off-pump coronary arterial revascularization. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(3):757-65.
27. Kuss O, Salviati BV, Börgermann J. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of propensity score analyses. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(4):829-35.
28. Bonello L, Sbragia P, Amabile N, Com O, Pierre SV, Levy S, et al. Proctetive effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2007;93(6):703-7.
29. Denardi CAS, Casella Filho A, Chagas ACP. A proteína C-reativa na atualidade. *Rev SOCERJ.* 2008;21(5):329-34.
30. Correia LCL, Esteves JP. Proteína C-reativa e prognóstico em síndromes coronarianas agudas: revisão sistemática e metanálise. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(1):76-85.
31. Lorenzo AR, Pitella FJM, Chimelli AP, Rocha ASC. Proteína C reativa: novo marcador de risco após cirurgia de revascularização miocárdica? (abstract). *Rev Bras Cardiol.* 2010;23(supl A):71.
32. Mezzomo A, Bodin OL Jr, Lucia V. Proteína C reativa pré-operatória prediz infecção respiratória após cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(5):365-71.
33. Figueiredo LG, Martin-Neto JA. Proteína C-reativa elevada e intervenção coronária percutânea: causa ou efeito? *Rev Bras Cardiol Invas.* 2000;14(1):7-9.
34. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, Taccardi AA, Barsotti A. Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini D'Abruzzo Trimetazidine Trial. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;50(5):585-9.