

Trimetazidina na Injúria de Isquemia e Reperfusão em Cirurgia de Revascularização do Miocárdio

Trimetazidine on Ischemic Injury and Reperfusion in Coronary Artery Bypass Grafting

Gerez Fernandes Martins¹, Aristarco Gonçalves de Siqueira Filho², João Bosco de Figueiredo Santos¹, Claudio Roberto Cavalcanti Assunção¹, Francisca Bottino¹, Kátia Gerúndio de Carvalho¹, Alberto Valência¹

Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro¹; Universidade Federal do Rio de Janeiro², Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: A injúria de isquemia e reperfusão constitui um mecanismo fisiopatológico frequente e de difícil controle durante a Cirurgia de Revascularização do Miocárdio (CRVM) com circulação extracorpórea, sendo o momento crítico o término da cirurgia, quando ocorre o desclampamento da aorta e a liberação dos radicais hiperóxidos causadores da injúria.

Objetivo: Avaliar, em estudo prospectivo, duplo-cego randomizado, controlado com placebo, os efeitos da Trimetazidina (Tmz) sobre a injúria de isquemia e reperfusão miocárdica, identificando a variação dos marcadores plasmáticos de agressão miocárdica (troponina T e CPK-Mb), e as alterações ecocardiográficas da função ventricular.

Métodos: Foram estudados 60 pacientes, divididos em dois grupos (Placebo e Tmz) com, no máximo, disfunção ventricular leve, estratificados por ecocardiografia e recebendo medicação/placebo na dose - no pré-operatório sem medicação, 12 a 15 dias de medicação/placebo colhida cinco minutos após o desclampamento aórtico, e nas 12, 24 e 48 horas seguintes.

Resultados: Tanto a troponina T como a CPK-Mb atingiram valores altamente significativos ($p = 0,0001$) no grupo tratado em relação ao grupo controle nos quatro momentos analisados - 5 min, 12 h, 24 h e 48 h. As variáveis ecocardiográficas não evidenciaram mudanças evolutivas em cada grupo isoladamente e quando comparados em conjunto.

Conclusão: A trimetazidina mostrou-se eficaz na redução da injúria de isquemia e reperfusão, não interferiu na função ventricular esquerda, e não foram observados efeitos colaterais. (Arq Bras Cardiol 2011; 97(3) : 209-216)

Palavras-chave: Trimetazidina/administração e dosagem, reperfusão miocárdica, isquemia miocárdica, revascularização miocárdica.

Abstract

Background: The ischemia and reperfusion ischemia is a common physiopathological mechanisms, which has difficult control during Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) with cardiopulmonary bypass, the critical moment of which happening by the end of surgery, when there is declamping of aorta and release of hyperoxic radicals causing the injury.

Objective: Evaluate, in a randomized double-blind prospective study, controlled with placebo, the effects of Trimetazidine (Tmz) on ischemic injury and myocardial reperfusion, identifying the change in plasma markers of a myocardial aggression (troponin T and CPK-MB), and echocardiographic changes of ventricular function.

Methods: We studied 60 patients divided in two groups (placebo and Tmz) with mild ventricular dysfunction at the most, stratified by echocardiography and receiving medication/placebo at a dose of 20 mg/3x/day, starting from 12 to 15 days after pre-operative period up to 5 to 8 days after post-operative period. Troponin T and CPK-Mb were measured preoperatively without medication, 12 to 15 days of medication/placebo taken five minutes after aortic declamping, and at subsequent 12, 24 and 48 hours.

Results: Both Troponin T and CPK-Mb reached highly significant values ($p = 0.0001$) in the treated group compared to the control group at the four moments analyzed - 5 min, 12 h, 24 h and 48 h. The echocardiographic variables did not show evolutive changes in each group severally considered and when compared among themselves.

Conclusion: Trimetazidine was effective in reducing ischemic injury and reperfusion, had no effect on left ventricular function, and no side effects were observed. (Arq Bras Cardiol 2011; 97(3) : 209-216)

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

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

Correspondência: Gerez Fernandes Martins •

Rua Humaitá, 231 / 101 - Humaitá - 22261-000 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

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

Artigo recebido em 16/11/10; revisado recebido em 02/03/11; aceito em 11/04/11.

Introdução

A injúria de reperfusão é um fenômeno fisiopatológico que pode ocorrer nas síndromes coronarianas em geral, como na angina instável, angina vasoespástica, infarto sem supra desnivelamento e infarto do miocárdio, seguido ou não de procedimentos como trombólise ou angioplastia, assim como nas cirurgias cardiovasculares e nas angioplastias eletivas¹.

O fenômeno vem chamando a atenção de pesquisadores por suas evidentes e significativas repercussões na prática clinicocardiológica e tem levado a uma melhor compreensão dos eventos a ele relacionados, em particular a partir dos chamados radicais hiperóxidos, formados ao final do metabolismo oxidativo celular, que podem causar a injúria após o desclameamento da aorta na cirurgia cardíaca. Os radicais hiperóxidos compreendem o ânion superóxido (O_2^-), o radical hidroxila (OH) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), as quais são removidos das células por sistemas de enzimas com funções antioxidantes, normalmente presentes na fisiologia miocárdica. Esses sistemas de enzimas endógenas com ação antioxidante são responsáveis pela limitação do acúmulo intracelular de O_2^- e H_2O_2 durante o metabolismo normal, reduzindo o dano oxidativo sobre proteínas e lipídeos²⁻⁴.

Para melhorar a proteção miocárdica durante procedimentos que envolvam injúria de reperfusão, recentemente as atenções voltaram-se para a pesquisa de drogas citoprotetoras com ação em segmentos do metabolismo celular, utilizadas isoladamente ou em associação para reduzir ou prevenir o dano sobre a célula cardíaca^{5,6}.

O mecanismo de ação citoprotetor da Tmz nas alterações do metabolismo cardíaco durante a isquemia abriu caminho para uma abordagem terapêutica na reperfusão. 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. Sua utilização na profilaxia da disfunção ventricular tem demonstrado também ação benéfica sobre o "miocárdio atordoado", tradução clínica da injúria sobre a função ventricular após CRVM⁷⁻¹⁰.

Este estudo avalia efeitos de melhora e proteção ao miocárdio reperfundido da substância trimetazidina (Tmz), utilizada como pré-tratamento em pacientes submetidos a CRVM com circulação extracorpórea, sobre a injúria de isquemia e reperfusão miocárdica, a partir da variação dos marcadores plasmáticos de agressão miocárdica (troponina T e CPK-Mb) e de alterações ecocardiográficas da função ventricular^{11,12}.

Métodos

Ensaio clínico prospectivo, duplo cego, randomizado e controlado por placebo, realizado entre julho de 2007 e

agosto de 2008, no Instituto de Cardiologia Aloysio de Castro, Rio de Janeiro (IECAC-RJ). Tendo como objetivo principal avaliar a diferença significativa nos marcadores sorológicos de injúria miocárdica e nos parâmetros ecocardiográficos entre dois grupos submetidos a CRVM, grupo tratado e grupo placebo.

Foram consideradas as seguintes suposições para o cálculo do tamanho da amostra: nível de significância de 5%; poder do teste estatístico de 80%; e diferença esperada nos marcadores relativamente "grande" entre os grupos, essa conhecida como *tamanho do efeito*, obtido por conhecimento prévio da literatura. De acordo com Cohen¹³, o número de casos necessários para cada grupo analisado é de 28 indivíduos, devendo-se considerar uma perda máxima ao longo do estudo de 30%. Assim, uma amostra contendo dois grupos deveria incluir 73 pacientes.

Foram avaliados clinicamente 137 pacientes coronariopatas com indicação de CRVM, sendo inicialmente selecionados 75 mediante protocolo ecocardiográfico transtorácico que utilizou a análise da contração segmentar para classificar a função ventricular por meio do cálculo do índice de contração segmentar (ICS), por 17 segmentos¹⁴. Foram excluídos os pacientes com disfunção moderada e grave, permanecendo apenas aqueles com função ventricular normal (ICS = 1) ou com disfunção sistólica leve (ICS = 1,1 a 1,6). A avaliação dividiu os pacientes em dois subgrupos: sem alteração na contração segmentar e com alteração na contração segmentar, daqui em diante grupo SAS e grupo CAS, respectivamente, com objetivo de analisar a uniformidade entre os grupos placebo e Tmz. Foram incluídos os pacientes que necessitassem unicamente de CRVM com circulação extracorpórea e que concordassem em assinar o termo de consentimento.

Dos 75 pacientes selecionados, três desistiram da cirurgia, dois operaram em outra instituição, dois não utilizaram a medicação, quatro descontinuaram com 24 horas a medicação e quatro necessitaram de reoperação por sangramento evoluindo para óbito. Portanto, 60 pacientes efetivamente concluíram o estudo sem intercorrências clínicas ou cirúrgicas, sendo portadores de lesões corrigidas em três ou mais ramos coronarianos.

Os pacientes foram submetidos a três avaliações ecocardiográficas durante a pesquisa. A primeira avaliação (D0) foi utilizada como critério de inclusão através do ICS, e as duas subsequentes (D1 e D2) como seguimento do estudo. Foram também realizadas análises da função ventricular pelo método de Simpson com monitorização eletrocardiográfica, padronizando os momentos da imagem em sístole (pelo pico da onda R do eletrocardiograma) e diástole (pelo final da onda T do eletrocardiograma), e pelo índice de TEI (relação entre sístole e diástole).

A primeira avaliação ecocardiográfica (D0) foi feita nos pacientes sem utilização de medicação; a seguinte (D1), no dia da cirurgia, estando todos em uso de no mínimo 12 e no máximo 15 dias de medicação/placebo; e a terceira (D2), na alta da UTI, entre o terceiro e o quinto dias do pós-operatório, utilizando a medicação/placebo entre 15 e 18 dias.

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 os códigos referentes ao medicamento/placebo quebrados apenas após a análise estatística.

Os pacientes elegíveis receberam a dose de 60 mg da medicação/placebo divididas em três tomadas diárias, iniciadas com mínimo 12 e máximo 15 dias precedentes ao ato cirúrgico, tendo os 60 pacientes permanecido com a droga por um intervalo de cinco a oito dias que se seguiram ao procedimento cirúrgico, totalizando 20 dias de utilização da medicação/placebo.

Todos os pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico eletivo por técnica que envolveu esternotomia mediana transternal, com introdução de cânulas na aorta e única para cava, nessa sequência. A circulação extracorpórea foi realizada com hipotermia central moderada (32°C-34°C), e a proteção miocárdica foi instituída por meio de cardioplegia sanguínea hipotérmica (4°C), infundida na raiz da aorta ou diretamente no seio coronariano. Todos os pacientes receberam anestesia geral balanceada, venoinalatória em circuito fechado, com absorvedor de CO₂ (Cal-Sodada) e ventilação mecânica. Como agente inalatório foi utilizado o isoflurane com oxigênio a 50%, misturado com óxido nitroso. Das drogas venosas, foram utilizados hipnóticos etomidato e midazolam; como opioide, o fentanil; e como relaxante muscular, o brometo de pancurônio.

Para determinar a injúria pela reperfusão foram dosadas como marcadores a creatinofosfoquinase fração Mb e a troponina T nos seguintes intervalos: no pré-operatório, sem utilização de droga; cinco minutos após o desclameamento aórtico, já com 12 a 15 dias de tratamento; e 12, 24 e 48 horas do pós-operatório, estando os pacientes utilizando nesse intervalo a medicação/placebo entre 15 e 18 dias. As amostras de sangue utilizadas foram obtidas mediante coleta atrial direta no desclameamento aórtico e posteriormente em cateter posicionado no átrio direito. A CPK-Mb foi analisada

pelo Olympus AU 400®, com a técnica de Szasz modificada, e a troponina T, pelo método quantitativo imunológico, com leitura óptica através do aparelho *cardiac reader*^{11,15}.

As análises estatísticas foram realizadas no *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 (χ^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.

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. A randomização, o mascaramento e a utilização do *software* foram doação da Empresa Farmacopa Ltda.

Resultados

Perfil geral da amostra

A tabela 1 apresenta o perfil geral dos 60 pacientes que concluíram o ensaio clínico, comparando os grupos placebo ou controle, e aquele tratado com trimetazidina, deste ponto em diante denominados grupo placebo e grupo Tmz, respectivamente.

A tabela 2 compara a medicação utilizada pelos pacientes quando da inclusão no estudo até a cirurgia, sendo reintroduzida após a alta da Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Os dados revelam ausência de diferença

Tabela 1 – Perfil geral da amostra segundo o grupo (Tmz e Placebo)

Variável	Grupo TMZ (n = 30)			Grupo Placebo (n = 30)			p valor
	n	média ± DP	%	n	média ± DP	%	
Sexo masculino	19	-	63,3	24	-	80,0	0,15*
Idade (anos)	-	59,8 ± 8,1	-	-	61,2 ± 6,7	-	0,46
Doença triarterial	21	-	70,0	19	-	63,3	0,58
Diabete melito	7	-	23,3	2	-	6,7	0,073
HAS	21	-	70,0	18	-	60,0	0,41
IM prévio	5	-	16,7	9	-	30,0	0,22
Obesidade	3	-	10,0	2	-	6,7	0,50
Tabagismo	19	-	63,3	13	-	43,3	0,12
FE (Simpson)	-	59,9 ± 8,2	-	-	63,5 ± 7,6	-	0,084*
ICS	-	1,1 ± 0,15	-	-	1,05 ± 0,08	-	0,19†
TEI	-	0,36 ± 0,10	-	-	0,36 ± 0,09	-	0,82*

DP - desvio padrão; HAS - hipertensão arterial; IM - infarto do miocárdio; IR - insuficiência renal; FE - fração de ejeção; ICS - índice de contração segmentar (disfunção leve do ventrículo < 1,60); * teste *t* de Student para amostras independentes; † teste de Mann-Whitney.

Tabela 2 – Descritiva geral da medicação segundo o grupo (Placebo e Tmz)

Variável	Grupo Placebo (n = 30)		Grupo Tmz (n = 30)		p valor*
	n	%	n	%	
BBLOQ	24	80,0	26	86,7	0,48
IECA	11	36,7	13	43,3	0,59
BRA	2	6,7	3	10,0	0,50
Nitrato	30	100	30	100	NS
Antiagregente	29	96,7	30	100	0,50
Estatina	25	83,3	28	93,3	0,21
Diltiazem	4	13,3	2	6,7	0,33
Diurético	5	16,7	6	20,0	0,73
Hipoglicemiante	4	13,3	5	16,7	0,71

*teste de χ^2 ou exato de Fisher. NS - não significativo porque são exatamente iguais; BBLOQ - betabloqueador; IECA - inibidor da enzima conversora; BRA - bloqueador do sistema renina-angiotensina.

significativa entre os dois grupos. Essa uniformidade evidencia especialmente que o efeito da Tmz observado no grupo tratado não foi influenciado por qualquer medicação previamente utilizada.

Comparando as variáveis ecocardiográficas da função ventricular pelos três métodos conjuntamente (ICS, Simpson e Tei), observou-se homogeneidade entre o grupo tratado e o grupo placebo no que diz respeito aos pacientes com ventrículo normal (ICS = 1) e ventrículo com disfunção leve (ICS = 1,1 a 1,6). Para fins de comparação da uniformidade da função ventricular, os pacientes foram divididos, conforme mostrado na tabela 3, em grupo sem alteração da contração segmentar (SAS) e com alteração da contração segmentar (CAS), mostrando ausência de diferença significativa da função sistólica do ventrículo entre os grupos.

Tabela 4 – Análise das variáveis cirúrgicas segundo o grupo (Placebo e Tmz)

Variável	Grupo*	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor
Idade	1	30	61,2	6,7	62	46	72	0,46
	2	30	59,8	8,1	58,5	47	80	
Tempo de anóxia	1	30	63,1	26,1	55	30	156	0,29
	2	30	65,9	20,8	60	34	120	
Tempo de CEC	1	30	81,6	27,2	78,5	45	179	0,95
	2	30	78,6	22,0	79,5	40	130	
Volume cardioplegia	1	30	338,3	171,6	250,0	200	750	0,76
	2	30	325,7	120,1	300,0	200	600	
Nº de pontes	1	30	3,03	0,67	3,0	2	4	0,43
	2	30	2,90	0,66	3,0	2	4	
Horas no CTI	1	30	76,8	13,1	72	60	120	0,76
	2	30	74,8	8,7	72	60	96	

*: 1 - grupo Placebo, e 2 - grupo Tmz; CEC - circulação extracorpórea; DP - desvio padrão.

Tabela 3 – Análise das variáveis basais pelo índice de contração segmentar nos grupos Placebo e Tmz

Variável	Categoria	Grupo Placebo (n = 30)		Grupo Tmz (n = 30)		p valor
		n	%	n	%	
Subgrupo	SAS	17	56,7	14	46,7	0,43
	CAS	13	43,3	16	53,3	
Sexo	Masculino	24	80,0	19	63,3	0,15

SAS - sem alteração na contração segmentar; CAS - com alteração na contração segmentar.

Análise das variáveis cirúrgicas

A tabela 4 mostra a uniformidade global do procedimento cirúrgico, realizado por cinco equipes distintas, incluindo variáveis com elevado valor prognóstico como o tempo de anóxia, seguido pelo tempo de circulação extracorpórea, volume de solução cardioplégica, número de anastomoses e permanência média na UTI. Essa verificação coloca os dois grupos em condições cirúrgicas bastante semelhantes.

Análise das variáveis ecocardiográficas

Na avaliação das medidas ecocardiográficas conjuntamente entre os grupos, verificou-se que não houve diferença significativa na fração de ejeção pelo método de Simpson, pelo índice de Tei e pelo índice de contração segmentar. Observa-se, conforme mostrado na tabela 5, que entre cada grupo, em cada momento, e na interação entre os grupos ao longo do tempo, não houve diferença significativa. No pré-operatório sem a droga (D0), no dia da cirurgia já utilizando de 12 a 15 dias da medicação/placebo (D1), e na alta do pós-operatório com 15 a 18 dias de medicação/placebo (D2), não foi observada diferença significativa da função ventricular entre os grupos, os quais, vale notar, apresentavam uma distribuição homogênea quando analisados como subgrupos CAS e SAS (tab. 3).

Tabela 5 – Análise comparativa entre os grupos Placebo e Tmz das variáveis ecocardiográficas

Variável	Componentes (p valor*)		
	Grupo (Placebo e Tmz)	Tempo (D0, D1 e D2)	Interação (grupo*tempo)
FE (Simpson)	0,30	0,16	0,10
Tei	0,61	0,63	0,28
ICS	0,11	0,91	0,53

*: ANOVA para medidas repetidas; D0 - pré-operatório sem trimetazidina; D1 - dia da cirurgia; D2 - alta do pós-operatório.

Análise dos marcadores enzimáticos

Na análise por grupo das medidas enzimáticas, os níveis da troponina T (gráfico 1) e da CPK-MB (gráfico 2) mostraram-

se significativamente inferiores no grupo Tmz em relação ao grupo Placebo ($p = 0,0001$). O mesmo ocorreu entre os grupos na evolução desses marcadores quando analisados ao longo do tempo ($p = 0,0001$). Esses níveis inferiores dos marcadores evidenciam uma maior proteção ao miocárdio, logo, à célula cardíaca.

Discussão

A injúria de reperfusão pode ter como manifestação funcional do ventrículo o denominado “miocárdio atordado”. Descrito por Bolli e Marban¹⁶, é basicamente um acontecimento pós-ischêmico que se caracteriza por uma depressão transitória da função do miocárdio afetado pela reperfusão, sendo esse em geral resgatado antes que o dano irreversível se instale. Para que esse dano não ocorra é necessário que a isquemia seja transitória, que a disfunção

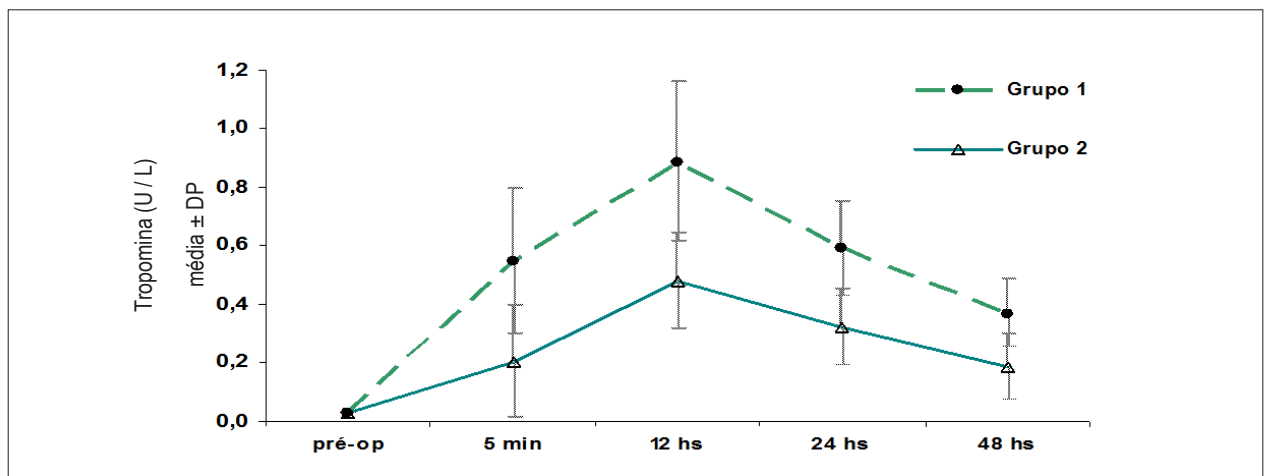


Gráfico 1 - Valores séricos da Troponina T ao longo do tempo segundo o grupo de tratamento: Grupo 1 Placebo e Grupo 2 Trimetazidina.

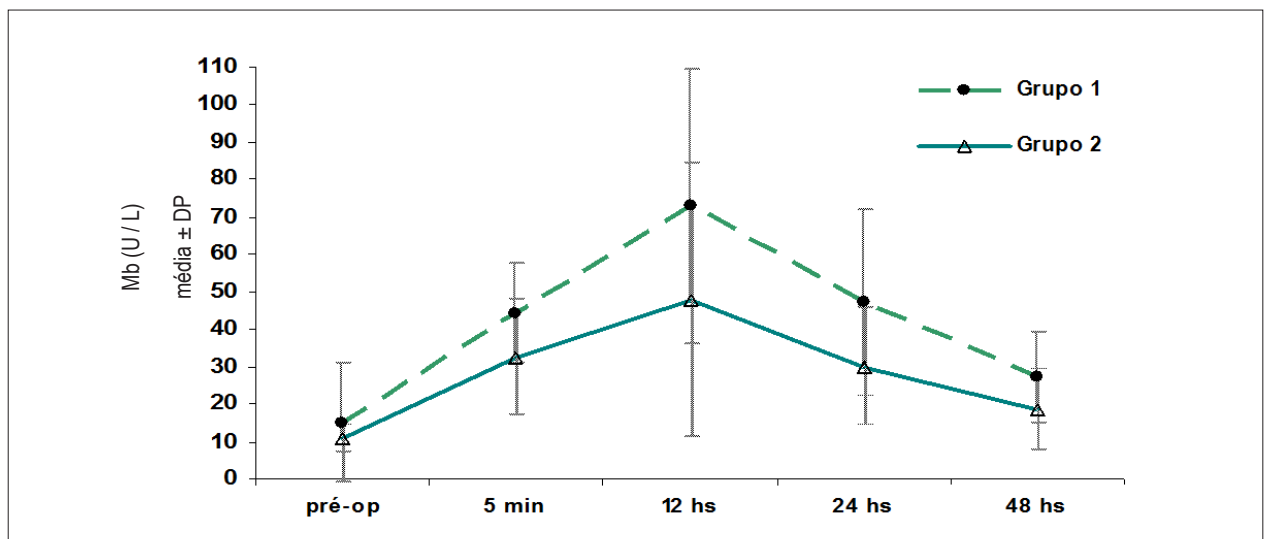


Gráfico 2 – Creatinofosfoquinase-Mb ao longo do tempo segundo o grupo de tratamento: Grupo 1 Placebo e Grupo 2 Trimetazidina.

ventricular pós-isquêmica seja reversível com o tempo, e que o miocárdio receba fluxo normal ou quase normal após o episódio isquêmico¹⁷.

Os sessenta pacientes estudados, coronariopatas com lesões bi e trivasculares com função ventricular normal ou levemente comprometida, foram avaliados por três métodos ecocardiográficos em protocolo prospectivo que teve como objetivo examinar efeitos da droga trimetazidina na proteção da agressão da célula cardíaca e da função sistólica ventricular após a reperfusão em CRVM. A droga teve a posologia preconizada de 60 mg 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, tal como verificado em outros ensaios^{4,18}.

O ecocardiograma transtorácico foi utilizado para analisar a função ventricular esquerda mediante métodos considerados de boa acurácia para mensurar a fração de ejeção^{12,14}. Como método adicional foi utilizado o índice de TEI, a fim de buscar de modo não invasivo outras evidências sobre o desempenho ventricular¹⁹.

Na análise dos resultados não foi observada diferença significativa entre os grupos estudados pela curva da fração de ejeção por nenhum dos três métodos utilizados. Esse fato pode estar relacionado com uma limitação do método visto que a variação da função ventricular pode ocorrer logo após ao desclameamento aórtico, caracterizando o atordoamento miocárdico de reperfusão.

Em relação aos ensaios que avaliam a função ventricular por medidas invasivas e não invasivas em CRVM de modo contínuo, foi observada melhora na função ventricular com a utilização da Tmz^{7,20-22}. Vale ressaltar, no entanto, que neste estudo o intervalo de avaliação realizado entre o primeiro ecocardiograma e o último foi de no mínimo 48 horas, permitindo verificar apenas alterações mais persistentes na função ventricular e reduzindo assim as probabilidades de detecção do miocárdio atordoado.

Em estudos invasivos o comprometimento da função ventricular foi analisado ao término do ato cirúrgico para a injúria aguda, ou seja, no momento do desclameamento da aorta, evidenciando de forma direta a melhoria pelo efeito da Tmz^{7,20}. Lopatin e Dronova²² analisaram por um período de três anos 300 pacientes submetidos a CRVM, metade em pré-tratamento com Tmz e metade utilizando placebo. Os autores avaliaram a injúria de reperfusão com enzima cardíaca no pós-operatório, e durante todo o seguimento realizaram avaliações periódicas da função ventricular pela ecocardiografia e pelo teste de tolerância ao exercício. Como resultado imediato do pré-tratamento, observaram uma diminuição nos valores das enzimas cardíacas no grupo tratado em relação ao grupo placebo. Em longo prazo, foi observada diferença nos parâmetros clínicos entre os grupos, demonstrada pela melhora da classe funcional, da fração de ejeção e da tolerância ao exercício no grupo tratado.

Embora a Tmz esteja formalmente indicada no tratamento da angina estável associado ou não a drogas usuais, por apresentar pouca interação e baixa prevalência de efeitos adversos, ainda tem como característica não alterar as variáveis hemodinâmicas (frequência cardíaca e pressão arterial) sendo

segura quando associada a nitratos e betabloqueadores. Nas diretrizes nacionais e internacionais, a droga tem grau de recomendação II e nível de evidência b. No entanto, neste ensaio fazemos uma utilização preventiva da droga com o objetivo de reduzir os efeitos da injúria de reperfusão pelos radicais hiperóxidos liberados na CRVM²³.

Ensaio utilizando Tmz com diferentes delineamentos ligados primariamente ao tratamento clínico e que utilizaram a ecocardiografia para verificar o desempenho ventricular, com métodos semelhantes aos usados neste estudo, tais como avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, volume sistólico final, volume diastólico final²¹, fração de ejeção pelo método de Simpson, escore de contração por 16 segmentos²⁴, e avaliação da função ventricular através do ecocardiograma de estresse com dobutamina^{25,26}, demonstraram que na maioria deles a Tmz trouxe benefícios clínicos evidenciados pela melhora na classe funcional e nos parâmetros ecocardiográficos da função ventricular.

Em relação a dosagem dos níveis de CPK-Mb e troponina T, os valores foram significativamente inferiores no grupo submetido ao pré-tratamento com Tmz em relação grupo placebo ($p = 0,001$), sugerindo a redução da agressão pela reperfusão sobre o miocárdio.

Utilizando marcadores sorológicos de injúria miocárdica nas últimas décadas, verificou-se que os níveis séricos dessas enzimas tornaram-se instrumentos seguros para excluir ou diagnosticar o dano miocárdico. A troponina T, uma proteína miofibrilar presente no aparato contrátil, tem revelado boa acurácia por sua elevada sensibilidade quando se procura avaliar pequenas agressões ao miocárdio^{27,28}.

Os biomarcadores ao longo do tempo vêm sendo utilizados como critérios que facilitam a identificação com precisão da injúria miocárdica de pós-operatório²⁹⁻³¹. A troponina t, a troponina I e a CPK-Mb têm se mostrado úteis para definir a injúria de reperfusão, e ainda associadas a outros achados, tais como alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas^{15,32}.

Comparando resultados obtidos neste ensaio com outros que utilizaram metodologia semelhante^{7,20} mensurando CPK-Mb, mioglobina e troponina em pacientes submetidos a CRVM com circulação extracorpórea, observa-se que o pré-tratamento com a droga apresenta efeito cardioprotetor semelhante, que pode ser verificado mediante valores dos marcadores séricos reduzidos no grupo tratado com a Tmz.

Quando se tem como foco a proteção miocárdica relacionada à CRVM, alguns autores em estudos retrospectivos, como Klatter e cols.³³ em uma das fases do estudo multicêntrico GUARDIAN, sugerem que os pacientes que evoluíram com níveis da isoenzima CPK-Mb mais elevados, com e sem relação ao surgimento de novas ondas Q com características de necrose no eletrocardiograma, apresentavam maior mortalidade no pós-operatório imediato e tardio no intervalo de seis meses.

Costa e cols.³⁴, no estudo multicêntrico ARTS, evidenciam também que níveis mais elevados da CPK-Mb no pós-operatório de CRVM aumentam a mortalidade. Valores da isoenzima que atingem cinco vezes o valor basal elevam a mortalidade em cerca de 5% em trinta dias, e de 10% em um ano.

Baggish e cols.³⁵, analisando os níveis de troponina T em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, concluíram que o nível de troponina T superior ou igual a 1,58 ng/mL seria um forte preditor de permanência prolongada na UTI. Cabe ressaltar que no presente estudo nenhum dos pacientes atingiu esse valor de troponina, tanto no grupo placebo quanto no grupo tratado, sendo as médias de permanência na UTI semelhantes em ambos.

Lehrke e cols.³⁶, estudando os níveis de troponina T, consideraram que valores maiores ou iguais a 0,46 ng/mL nas 48 h de pós-operatório, revelou ser um bom preditor de mortalidade cardíaca em longo prazo, especialmente nos pacientes com tempo de anóxia superior a 65 minutos. Comparando com este estudo, pode-se sugerir que a utilização da Tmz, associada a um menor tempo de anóxia, poderia ter um impacto na mortalidade em longo prazo, visto que no grupo placebo foram observados valores de troponina T superiores a 0,46 nas 48 h em alguns pacientes, assim como o tempo de anóxia ultrapassou 65 minutos. Entretanto, no grupo tratado, apesar de alguns pacientes terem atingido um tempo de clameamento aórtico superior a 65 minutos, a dosagem da troponina permaneceu inferior ao valor descrito no estudo dos autores.

Outros estudos e ensaios clínicos experimentais nessa área têm demonstrado que a Tmz exerce efeito anti-isquêmico direto, limitando o acúmulo de cálcio e da acidose, a inflamação e a produção de radicais hiperóxidos após reperfusão^{4,18,37}, e mais recentemente, na proteção mitocondrial contra o dano pelo estresse oxidativo³⁸. Maridonneau-Parini e Harley³⁹ relatam que a Tmz protege a membrana celular da agressão e do dano que seguem a liberação de radicais livres hiperóxidos. Iskesen e cols.^{4,40} demonstraram que a droga reduz os níveis do melonaldeído, produto da ação da peroxidação lipídica dos ácidos graxos e da degradação oxidativa da membrana celular.

As alterações na proteção celular evidenciadas nos ensaios referidos acima traduzem os efeitos da Tmz na proteção à

célula miocárdica que envolve a função da mitocôndria, fornecendo para a prática clínica resultados positivos quanto à melhora da função cardíaca demonstrados nas avaliações funcionais realizadas por diversos métodos.

Conclusões

Desta análise, concluímos que a utilização da trimetazidina administrada como pré-tratamento aos pacientes com doença coronariana sem comprometimento da função ventricular esquerda ou com leve disfunção, submetidos a CRVM com circulação extracorpórea, traz evidências da redução significativa na agressão à célula cardíaca demonstrada pelos marcadores sorológicos de injúria, a CPK-Mb e a troponina T. Verificou-se também que entre os grupos estudados não houve modificações evolutivas ecocardiográficas na função sistólica ventricular esquerda examinadas no intervalo de 48 horas no pós-operatório.

Agradecimentos

Agradecemos ao farmacêutico Prof. Dr. Alexandre Lourenço Lopes a confecção do placebo e o acompanhamento do processo de mascaramento e randomização do ensaio clínico; e à psicóloga Prof^ª. Dra. Maria do Carmo Lourenço-Gomes, a 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 de dissertação de Mestrado de Gerez Fernandes Martins pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro e Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro.

Referências

1. Artigou JY, Chamiot JC, Bonnefont-Rousselot D, Salloum J, Grosgeat Y. Le traitement antioxydant dans l'ischémie reperfusion myocardique. Arch Mal Couer Vaiss. 1993;86(4):105-9.
2. Brasileiro ALS. A injúria de reperfusão miocárdica. Rev Socerj. 1997;10(2):79-88.
3. Malbouisson SML, Santos ML, Auler Jr JO, Carmona MJC. Proteção miocárdica em cirurgia cardíaca. Rev Bras Anestesiol. 2005;55(5):558-74.
4. Iskesen I, Saribulbul O, Cerrahoglu M, Var A, Nazli Y, Sirin H. Trimetazidina reduces oxidative stress in cardiac surgery. Circ J. 2006;70(9):1169-73.
5. Parang P, Singh B, Arora R. Metabolic modulators for chronic cardiac ischemia. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2005;10(4):217-23.
6. Wolff A, Rotmensch HH, Stanley WC, Ferrari R. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinician's perspective. Heart Fail Rev. 2002;7(2):187-203.
7. Turnerir B, Çolak O, Alatas O, Besogul Y, Kural T, Aslan R. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidina during coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 1999;68(6):2173-6.
8. Tepliakov AT, Dzavadova GK, Akhmedov SD, Vecherskiï II, Vesnina ZV. Effect of trimetazidina on regression of ischemic dysfunction of myocardium after coronary bypass surgery on beating heart. Kardiologia. 2004;44(4):51-6.
9. Gonzales-Bertomeu V, Mosquera-Bougas A, Kaski CJ. Role of trimetazidina in management of ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2006;98(5A):19J-24J.
10. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buzzi R, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2006;27(11):1341-81.
11. Babuin L, Jaffe SA. Troponin: the biomarker of choice for detection of cardiac injury. Clin Chem. 2001;47(3):1191-200.
12. Lang MR, Bierig M, Devereux BR, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr. 2005;18(12):1440-63.

13. Cohen J. Statistical power analysis for the behavior sciences. New York: Academic Press; 1969.
14. Cerqueira DM, Weissman JN, Dilisizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.
15. Mair J, Dienstl F, Puschendorf B. Cardiac troponin T in the diagnosis of myocardial injury. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1992;29(1):31-57.
16. Boli R, Marbán E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev*. 1999;79(2):609-34.
17. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982;66(6):1146-9.
18. Vendrinne JM, Vendrinne C, Bompard D, Lehot JJ, Boissel JP, Champsaur G, et al. Myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with trimetazidine. *Anesth Analg*. 1996;82(4):712-8.
19. Proheas Martínez J, Anello Utrera H, Gonzalez-Fernandez J, Rodrigues de Armas L. Índice de Tei, nuevo indicador Doppler para el estudio de la insuficiencia cardíaca. *Rev Cubana Méd*. 2004;43(4):1-7.
20. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I, Massonet-Castel S, Paris M, Chevalier P, et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg*. 1992;33(4):486-91.
21. Napoli DP, Tacardi AA, Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2005;91:161-5.
22. Lopatin IUM, Dronova EP. Clinical-pharmacoeconomic aspects of trimetazidine modified release use in patients with ischemic heart disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Kardiologija*. 2009;49(2):15-21.
23. Cesar LAM, Mansur AP, Armaganian D, Ameno JG; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de angina estável. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(supl 2):1-43.
24. Rosano MCG, Vitale C, Sposato B, Mercurio G, Fini M. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. *Cardiovasc Diabetol*. 2003;2:16.
25. Chierchia LS. Trimetazidine and left ventricular ischaemic dysfunction: an overview of clinical evidence. *Eur Heart J*. 2001;3(Suppl O):O16-O20.
26. César MAL, Matias Jr W, Armaganian D, Gimenez V, Jallad S, Del Monaco MI, et al. Trimetazidine to reverse ischemia in patients with class I or II angina: a randomized, double-blind, placebo controlled dobutamine-atropine stress echocardiography study. *Coron Artery Dis*. 2007;18(4):259-63.
27. Capdevila C, Portolés M, Hernandez A, Pallares V, Cosin J. La troponina t como posible marcador del dano miocárdico menor: su aplicación en el miocárdio aturcido y en la isquemia silente. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54(5):580-91.
28. Lang K, Borner A, Figulla HR. Comparison of biochemical markers for detection of minimal myocardial injury: superior sensibility of cardiac troponin-T ELISA. *J Intern Med*. 2000;247(1):119-23.
29. Kemp M, Donovan J, Higham H, Hooper J. Biochemical markers of myocardial injury. *Br J Anaesth*. 2004;93(1):63-73.
30. Bardorff MM, Hallermayer K, Schroder A, Ebert C, Borgya A, Gerhardt W, et al. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem*. 1997;43(3):458-66.
31. Abramov D, Abu-Tailakh M, Frieger M, Ganiel A, Tuvbin D, Wolak A. Plasma troponin levels after cardiac surgery vs after myocardial infarction. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2006;14(6):530-5.
32. Carrier M, Pellerin M, Perrault PL, Solymoss BC, Pelletier LC. Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(2):435-40.
33. Klatte K, Shaidman BR, Theroux P, Gavard JA, Stocke K, Boyce S, et al. Increase mortality after coronary artery bypass graft surgery is associated with increased levels of postoperative creatinekinase-myocardial and band isoenzyme release. (GUARDIAN trials). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):1070-7.
34. Costa MA, Carere RG, Lichtenstein SV, Foley DP, de Valk V, Lindenboom W, et al. Incidence, predictors and significance of abnormal cardiac enzyme rise in patients treated with bypass surgery in the arterial revascularization therapies study (ARTS). *Circulation*. 2001;104(22):2689-93.
35. Baggish LA, MacGillivray ET, Hoffman W, Newell JB, Lewandrowski KB, Lee-Lewandrowski E, et al. Postoperative troponin-t predicts prolonged intensive care unit length of stay following cardiac surgery. *Crit Care Med*. 2004;34(9):1866-71.
36. Lehrke S, Steen H, Sievers HH, Peters H, Opitz A, Müller-Bardorff M, et al. Cardiac troponin T for prediction of short- and long-term morbidity and mortality after elective open heart surgery. *Clin Chem*. 2004;50(9):1560-7.
37. Renaud JF. Internal pH, Na⁺ and Ca²⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1988;1(6):677-86.
38. Argaud L, Gomes L, Gateau-Roesch O, Couture-Lepetit E, Loufouat J, Robert D, et al. Trimetazidine inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*. 2005;39(6):893-9.
39. Maridonneau-Parini I, Harpey C. Effect of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20(2):148-51.
40. Iskesen I, Kurdal AT, Eserdag M, Cerrahoglu M, Sirin BH. Trimetazidine may protect the myocardium during cardiac surgery. *Heart Surg Forum*. 2009;12(3):E175-9.