

TRIMETAZIDINA EM PACIENTES COM MIOCARDIOPATIA ISQUEMICA

Prof Juan Carlos Kaski¹ – Dr Vicente Bertomeu-Gonzalez²

1 Centro de Pesquisa Biologia Cardiovascular, Divisão de Ciências Cardíacas e Vasculares,
St George's, University of London, UK.

2 Departamento de Cardiologia, Hospital Universitario de San Juan, Alicante, Spain.

Endereço para correspondência:

Prof. JC Kaski

Cardiovascular Biology Research Centre,

Division of Cardiac and Vascular Sciences

Cranmer Terrace

London SW17 0RE

UK

e-mail: <jkaski@sgul.ac.uk>

Introdução

Pacientes com miocardiopatia isquêmica, definida como disfunção ventricular esquerda secundária a doença arterial coronariana(DAC) têm alta taxa de mortalidade e impacto negativo na qualidade de vida. Mesmo em uso de medicação convencional os pacientes com miocardiopatia isquêmica ainda têm sintomas associados a disfunção ventricular. Muitos destes pacientes já foram revascularizados cirurgicamente, recebendo beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina(IECA), diuréticos, estatinas, e antagonistas da aldosterona. Este tratamento bem fundamentado, porém, nem sempre proporcionam alívio dos sintomas. Além disso, agentes anti-isquêmicos têm efeitos hemodinâmicos que os tornam inadequados para grande parcela dos pacientes com miocardiopatia isquêmica, em especial quando são necessárias combinações de drogas. Trimetazidina, um agente anti-isquêmico que já se mostrou útil na angina estável, não altera a pressão arterial, frequência cardíaca ou função ventricular esquerda, não possuindo assim as mesmas contra-indicações dos agentes anti-isquêmicos convencionais. Estas considerações sugerem um papel importante da trimetazidina na terapia adjunta da miocardiopatia isquêmica.

Trimetazidina tem efeito inibitorio sobre a enzima 3-cetoacetil-CoA thiolase, que tem papel crítico na via B-oxidativa no miocárdio. Como resultado muda o substrato energético preferencial do miocárdio de ácido graxo livre para oxidação de glicose, que representa uma via metabólica mais eficiente em termos de consumo de oxigênio e geração de energia(ATP). [2]

Os efeitos da trimetazidina na capacidade aeróbica, isquemia miocárdica e função ventricular esquerda em pacientes com miocardiopatia isquêmica foram avaliados em vários ensaios clínicos e seus resultados serão apresentados abaixo:

Efeito da trimetazidina para alívio de sintomas

O uso da trimetazidina na melhora da capacidade funcional e capacidade aeróbica foi avaliado em vários ensaios clínicos. Em estudos caso-controle trimetazidina foi associada a diminuição da dispnéia de esforço, quantificada pela melhora na classe funcional de NYHA em 1 estagio(comparado a placebo)[3], redução no numero de episódios anginosos e suo de nitratos, e na melhora da qualidade de vida após 6 meses de seguimento[4][5](figura 1). Alguns estudos também demonstraram tendência a redução de mortalidade e de numero de internações[4][5].

A melhora de sintomas relatada nestes estudos também foi corroborada por outros utilizando métodos menos subjetivos, como a capacidade aeróbica no teste ergométrico como parâmetro[6].

Baseados nisso, trimetazidina tem sido utilizada em programas de reabilitação cardíaca após eventos coronarianos[7].

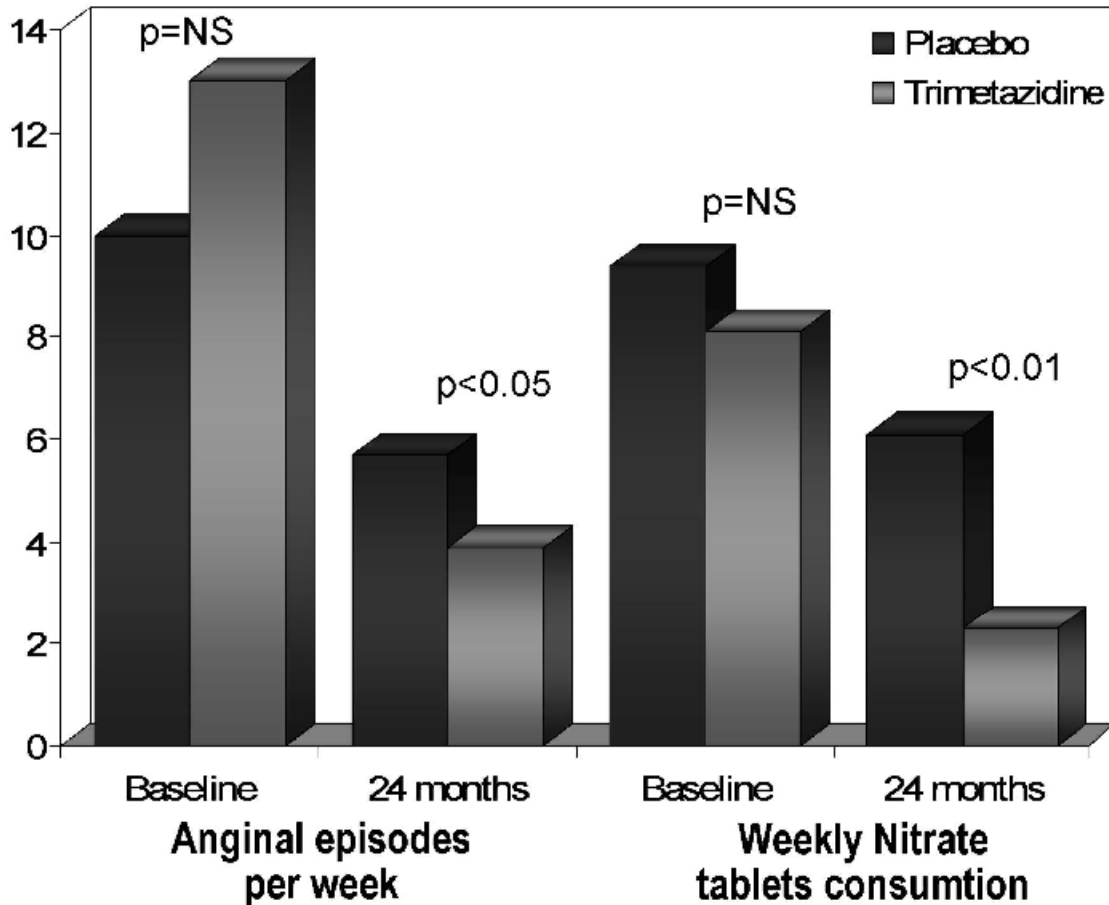


Figura 1. Média semanal de episódios anginosos e de tabletes de nitrato consumidos na randomização, e após 24 meses de trimetazidina ou placebo. Am J Cardiovasc Drugs 2005;5:271-278.

Efeitos da trimetazidina no volume ventricular e função de ventrículo esquerdo

Os efeitos da trimetazidina no metabolismo energético podem contribuir para a melhora da função contrátil encontrada nos pacientes com miocardiopatia isquêmica, em especial quando a presença de isquemia é responsável ao menos em parte pela disfunção. (figura 2) Alguns estudos comprovaram essa hipótese usando ecocardiografia e tomografia computadorizada por emissão de fóton único(SPECT)[3][8][9]. Mais recentemente foram descritas melhora da função diastólica, avaliada através da relação E/A, tempo de desaceleração atrial, tempo de relaxamento isovolumétrico e pico de velocidade sistólica das veias pulmonares[11] após 6 meses do uso de trimetazidina.

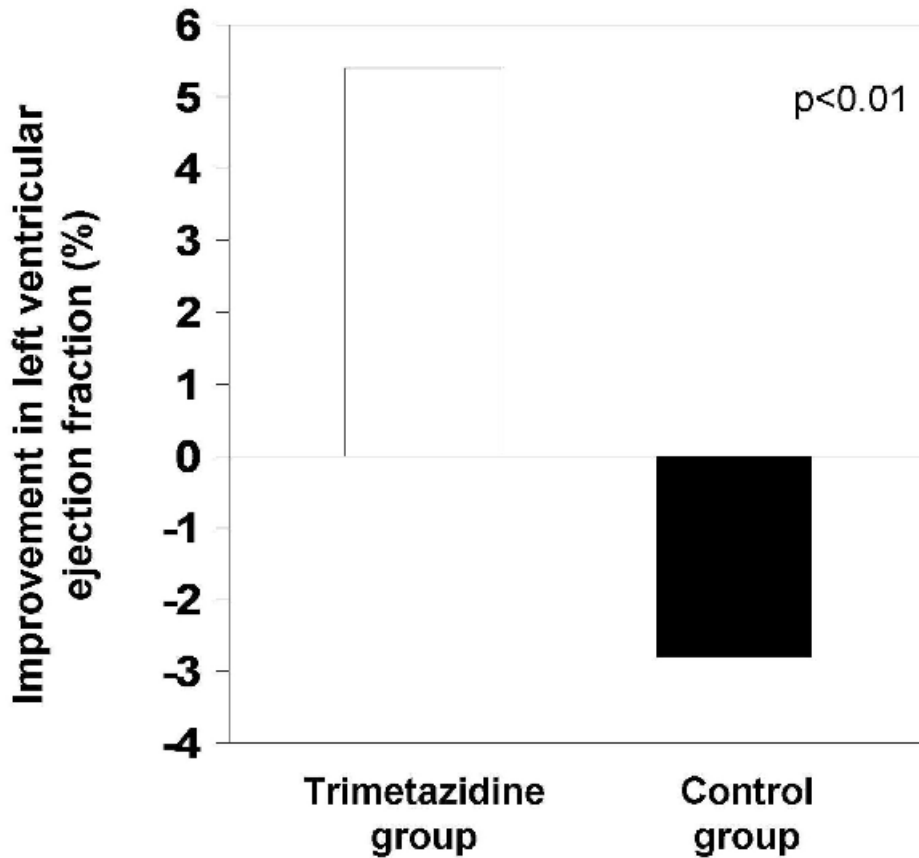


Figura 2. Efeito de trimetazidina ou placebo por 6 meses na fração de ejeção de ventrículo esquerdo. *Cardiovasc Diabetol.* 2003;2:16.

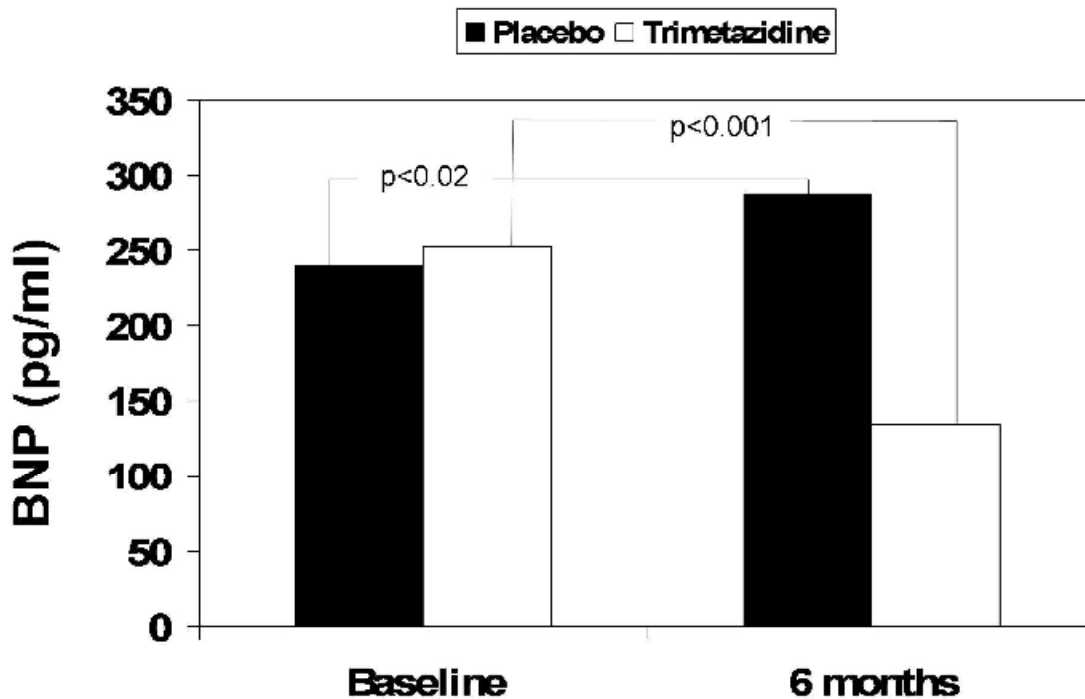


Figura 3. Mudança nos níveis de BNP após 6 meses de trimetazidina e placebo. Abreviatura: BNP: Peptídeo natriurético cerebral. *Am Heart J* 2007;154:602.e1-602.e5.

Efeitos nos resultados de testes de esforço

O efeito citoprotetor da trimetazidina previne anormalidades contrateis estresse induzidas. Estudos com eco com estresse com dubutamina demonstraram melhora da função contrátil de repouso e redução da disfunção segmentar isquêmica induzida com dobutamina em pacientes tratados com trimetazidina.[14] Mais que isso, trimetazidina melhorou o escore de espessamento parietal em repouso e estresse, fração de ejeção e pico do consumo de oxigênio. [6] Em outro estudo utilizando bicicleta ergométrica um aumento no tempo decorrido e uma redução na amplitude do infradesnivelamento de ST foi evidenciada em pacientes recebendo trimetazidina após 12 meses de tratamento. Resultados consistentes com esses foram obtidos quando a resposta contrátil do ventrículo esquerdo durante estresse foi avaliada por meio de gated SPECT.[5]

Efeitos na função endotelial e inflamação

Vários estudos analisaram o efeito da trimetazidina nos marcadores de inflamação. Os níveis de proteína C reativa ultra-sensível se mantiveram estáveis durante o tratamento por 18 meses com trimetazidina, enquanto houve aumento progressivo no grupo controle. [8]

Após 15 dias de inibição da beta-oxidação pela trimetazidina a oxidação de glicose e liberação de GMP cíclico(fator vasodilatador) induzidos pela insulina aumentaram, enquanto a liberação de endotelina 1(vasoconstritor) reduziu.[15] Redução nos níveis séricos de endotelina 1 foi documentada após 6 meses de tratamento com trimetazidina, fato este não observado no grupo placebo.[9]

Conclusões

O tratamento metabólico é uma alternativa promissora na abordagem dos pacientes portadores de miocardiopatia isquêmica. A eficácia anti-isquêmica da trimetazidina, associada à ausência de efeitos hemodinâmicos adversos tornam a trimetazidina uma opção terapêutica atraente para estes pacientes, em especial quando a terapia combinada for necessária. Estudos demonstraram diversos efeitos benéficos neste quadro, incluindo melhora da classe funcional, de parâmetros ecocardiográficos- sugerindo efeitos no remodelamento ventricular- e um aumento na resposta contrátil, presumivelmente devido ao recrutamento de miocárdio atordado ou hibernante.

REFERÊNCIAS:

- [1]. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, Koronkiewicz A, Mamcarz A, Orszulak W, Skibinska E, Szymczak K, Swiatek J, Winter M. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). TRIMetazidine in POLand. *Eur Heart J* 2001 December;22(24):2267-2274.
- [2]. Mody FV, Singh BN, Mohiuddin IH, Coyle KB, Buxton DB, Hansen HW, Sumida R, Schelbert HR. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1998 September 3;82(5A):42K-49K.
- [3]. Brottier L, Barat JL, Combe C, Boussens B, Bonnet J, Bricaud H. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990 March;11(3):207-212.
- [4]. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, Pallosi A, Setola E, Puccetti P, Calori G, Lopaschuk GD, Margonato A. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003 November;146(5):E18.
- [5]. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, Sabry A, bdel-Hady S. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5(4):271-278.
- [6]. Belardinelli R, Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001 December;22(23):2164-2170.
- [7]. Belardinelli R, Lacalaprice F, Faccenda E and Volpe L. Clinical Benefits of a Metabolic Approach in the Cardiac Rehabilitation of Patients with Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2006;98:25J-33J.
- [8]. Di Napoli P., Taccardi AA, Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2005 February;91(2):161-165.
- [9]. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, Pallosi A, Setola E, Puccetti P, Calori G, Lopaschuk GD, Margonato A. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003 November;146(5):E18.
- [10]. Rosano GM, 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 November 28;2:16.
- [11]. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, Gebara O, Rossini P, Fini M, Volterrani M, Rosano GM. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004.
- [12]. Morgan EE, Young ME, McElfresh TA, Kung TA, Hoit BD, Chandler MP, Stanley WC. Chronic treatment with trimetazidine reduces the upregulation of atrial natriuretic peptide in heart failure. *Fundam Clin Pharmacol*. 2006 Oct;20(5):503-5.
- [13]. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, D'Apolito G, Barsotti A. Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2007 Sep;154(3):602.e1-5.
- [14]. Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, Chierchia SL. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998 October 1;82(7):898-901.
- [15]. Monti LD, Setola E, Fragasso G, Camisasca RP, Lucotti P, Galluccio E, Origgi A, Margonato A, Piatti P. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006 January;290(1):E54-E59.