

Trimetazidina como aditivo em solução cardioplégica sem pré-tratamento não traz proteção adicional ao miocárdio isquêmico: estudo em modelo suíno de coração isolado

Trimetazidine as cardioplegia additive without pre-treatment does not improve myocardial protection: study in a swine working heart model

Lindemberg da Mota SILVEIRA FILHO¹, Orlando PETRUCCI JR², Marcio Roberto do CARMO³, Pedro Paulo Martins de OLIVEIRA⁴, Karlos Alexandre Sousa VILARINHO⁵, Reinaldo Wilson VIEIRA⁶, Domingo Marcolino BRAILE⁷

RBCCV 44205-978

Resumo

Objetivo: Verificar, em modelo experimental de coração isolado de suínos, se a associação da trimetazidina à solução cardioplégica promove melhora no desempenho do coração.

Métodos: O modelo experimental utilizou suínos Large-White, com coração isolado perfundido por suporte de outro animal em modo de execução de trabalho (“working heart state”). Foram divididos em três grupos (n = 6), submetidos a isquemia regional seguida de isquemia global, que recebiam um dos três tratamentos: solução St Thomas (ST), solução St Thomas acrescida de trimetazidina (TMZ) e grupo

controle (Co). Durante período de reperfusão, aos 30, 60 e 90 minutos, foram medidos parâmetros hemodinâmicos de contratilidade e metabólicos, obtendo-se assim a elastância máxima (Emáx), o índice de trabalho sistólico pré-recrutável (PRSW), “dureza” do ventrículo (EDPRV), fluxo coronariano, consumo de oxigênio e dosagens de lactato e glicose. Os resultados foram analisados estatisticamente.

Resultados: Em relação aos parâmetros hemodinâmicos de contratilidade, não houve diferença estatística significativa entre os três grupos. Houve produção crescente de lactato nos três grupos de forma uniforme quanto maior

1. Mestre em Cirurgia. Médico assistente da Disciplina de Cirurgia Cardíaca Faculdade de Ciências Médicas Universidade Estadual de Campinas.
2. Doutor em Cirurgia. Professor assistente doutor da Disciplina de Cirurgia Cardíaca FCM UNICAMP.
3. Perfusionista. Disciplina de Cirurgia Cardíaca FCM UNICAMP.
4. Mestre em Cirurgia. Médico assistente da Disciplina de Cirurgia Cardíaca FCM UNICAMP.
5. Médico assistente da Disciplina de Cirurgia Cardíaca FCM UNICAMP.
6. Professor Doutor. Disciplina de Cirurgia Cardiovascular FCM UNICAMP.
7. Livre Docente da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) e UNICAMP; Editor da Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.

Trabalho realizado na Disciplina de Cirurgia Cardíaca, Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Lindemberg Mota Silveira. Rua Barreto Leme 2022/ 101 - Cambuí - Campinas - SP - Brasil - CEP 13025-085 Fone: (55-19) 3255-2792.
E-mail: lindembergms@uol.com.br

Artigo recebido em 14 de outubro de 2007
Artigo aprovado em 7 de janeiro de 2008

o tempo de reperfusão. O fluxo coronariano, o consumo de oxigênio e o consumo de glicose tiveram grande variação entre os diferentes tempos medidos, mas sem diferença entre os três tratamentos. O peso final do ventrículo esquerdo foi significativamente menor no grupo trimetazidina (TMZ) do que nos demais.

Conclusão: A administração da trimetazidina associada como adjuvante à solução cardioplégica, sem pré-tratamento, não demonstrou benefício hemodinâmico ou metabólico em modelo experimental “working heart” de coração isolado em porcos.

Descritores: Trimetazidina. Modelos animais. Coração. Soluções cardioplégicas.

Abstract

Objective: The aim of this study is to verify in an isolated working heart swine model if the acute administration of trimetazidine to cardioplegia, without pre-treatment improves heart performance.

Methods: Eighteen pairs of swines were used in this working heart model, divided into three groups (n = 6) that underwent regional and global ischemia. Each group was selected to a different treatment: St Thomas cardioplegia

(ST), St Thomas enriched with trimetazidine (TMZ) and control group (Co). Data was collected during reperfusion period at 30, 60 and 90 minutes. Hemodynamic parameters such as elastance contractility index (Emax), preload recruitable stroke work relationship (PRSW) and heart “stiffness” (EDPVR) were measured. Other data included coronary flow, lactate, oxygen and glucose consumption. Results were statistically analyzed.

Results: All contractility data were not significantly different among three groups. Lactate became constantly higher according to time uniformly in all three groups. Coronary flow, glucose consumption and oxygen consumption presented large variations during time periods but according to treatments showed no statistical differences in all three groups. Left ventricle final weight was significantly lower in trimetazidine group compared to both other groups.

Conclusion: Administration of trimetazidine enhanced cardioplegia, without pre-treatment, showed no hemodynamic or metabolic improvement in swine isolated working heart model.

Descriptors: Trimetazidine. Models, animal. Heart. Cardioplegic solutions.

INTRODUÇÃO

Desde o início da utilização da proteção miocárdica em Cirurgia Cardíaca, muitas drogas têm sido associadas às soluções cardioplégicas com intuito de promover resistência à isquemia e melhorar os resultados das operações. Agentes de manipulação metabólica como a trimetazidina, devido a sua forma de ação, poderiam oferecer opção interessante para promover resistência à isquemia em corações operados com circulação extracorpórea [1].

A trimetazidina é uma (1,2,3,4 trimetoxi-benzil) piperazina, um agente antiisquêmico sem efeito hemodinâmico direto [2]. Seu mecanismo de ação permite inibir a 3-cetoacil-tiolase mitocondrial, aumentando a oxidação da glicose no coração, promovendo desvio metabólico para produção de ATP da beta-oxidação dos ácidos graxos para o consumo de glicose [3]. Em situações de isquemia, a quebra da glicose seria preferível porque a ressíntese de ATP demanda menor consumo de oxigênio, enquanto a produção de ATP à custa de ácidos graxos consome mais oxigênio e induz acúmulo de íons hidrogênio e aumento intracelular de íons cálcio [4,5].

Pacientes submetidos a operações cardíacas têm sido tratados com trimetazidina para melhorar o desempenho nos períodos intra e pós-operatório, com resultados variados [6-8]. Os relatos, contudo, têm descrito uso da trimetazidina por pelo menos três semanas antes da operação. O efeito da associação da trimetazidina apenas

como adjuvante à solução cardioplégica, sem pré-tratamento, não está totalmente compreendido. O objetivo deste estudo é verificar em modelo de coração isolado de suínos tipo “working heart” se a administração aguda da trimetazidina associada às soluções cardioplégicas, sem pré-tratamento, oferece benefício hemodinâmico ou metabólico ao coração.

MÉTODOS

Foram realizados 18 experimentos utilizando fêmeas de porcos Large-White, em cada experimento foram usados um animal suporte pesando ao redor de 40 kg e um animal doador pesando ao redor de 10 kg. Os animais foram tratados de acordo com as normas técnicas e direitos internacionais de pesquisa em animais (COBEA, 1991) [9] e os experimentos aprovados pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da universidade.

Animal suporte

Os animais suporte em cada experimento foram mantidos em jejum por 6 horas antes do procedimento. Cada um recebeu por via intramuscular 1 mg de atropina e 25 mg/kg de quetamina e, a seguir, foi pesado e levado à sala de operação, onde era anestesiado por acesso venoso do pavilhão auricular, com 12,5 µg/kg de cloridrato de fentanila e 15 mg/kg de pentobarbital. Submetido a intubação

orotraqueal e administradas 8 mg de brometo de pancurônio, dose repetida ao longo do experimento conforme necessidade. Colocado em ventilação controlada com volume corrente de 10 ml/kg e fração inspirada de oxigênio (FiO₂) de 100%.

O animal era posicionado em decúbito dorsal horizontal na goteira de Claude Bernard e realizados:

- Acesso à veia jugular esquerda para infusão de volume cristalóide e medicamentos;
- Dissecção da artéria carótida comum esquerda e cateterização da mesma com cateter de polietileno de 5 mm para mensuração de pressão arterial média;
- Administração de heparina 500 UI/kg por via intravenosa e isolamento da veia jugular direita e da artéria carótida comum direita, canuladas individualmente com cateteres de polietileno de ¼ de polegada de diâmetro interno para, respectivamente, retorno venoso e aspiração de sangue arterial para o sistema de perfusão.

Animal doador

Os animais doadores em cada experimento foram submetidos aos mesmos cuidados pré-operatórios e monitorização anestésica que os animais suporte. Submetidos a ventilação mecânica à pressão com 100% de oxigênio.

Cada animal era colocado em decúbito dorsal horizontal em goteira de Claude Bernard e realizadas:

- Toracotomia mediana via esternotomia longitudinal, abertura das pleuras e do pericárdio. Administração de 500 UI/kg de heparina intravenosa;
- Colocação de cristais piezoelétricos (TRX6 Sonometrics - London, Ontário – Canadá), em número de quatro, no epicárdio das paredes posterior e anterior, na base e no ápice do ventrículo esquerdo, fixados com fio de polipropileno 4.0;
- Colocação de cateter tipo “abbocath” número 18, no ápice do ventrículo esquerdo para mensuração da pressão no mesmo, e fixação com fio de polipropileno 4.0.

Sistema de monitorização e perfusão

Para a realização das medidas no coração doador e depois em todas as medidas realizadas com o coração isolado no sistema de perfusão, foram utilizados os aparelhos descritos abaixo, obtidos com financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP):

1. Fluxômetros por doppler T206 (Transonic Systems Inc., Ithaca, New York, EUA);
2. Monitor com quatro canais de pressão (PCA-4, Sonometrics, London, Ontário, Canadá);
3. Jogo de cristais piezoelétricos, utilizados num total de quatro (TRX6 Sonometrics, London, Ontario, Canadá)

4. Sincronizador de cristais piezoelétricos (TRX6 Sonometrics, London, Ontário, Canadá);

5. Programa CardioSoft 3.1.2 (Sonometrics, London, Ontário, Canadá).

O sistema utilizado para perfundir o coração isolado do animal doador tão logo este era retirado do animal foi constituído por tubos de polivinil de ¼ de polegada de diâmetro interno, conectores em Y com medidas de ¼ nas três extremidades, reservatórios de cardiectomia, bomba de circulação extracorpórea de roletes tipo DeBakey fabricada pela Braille Biomédica (São José do Rio Preto - SP), cateteres de polietileno de 15 mm de diâmetro interno para linhas de pressão e cânulas do tipo venosa infantil conectadas a torneira de três vias.

Preparação do coração isolado

O coração do animal doador era retirado com o cateter do ventrículo esquerdo e os cristais piezoelétricos fixos a este. A aorta era pinçada, ambas as veias cavas ligadas, e as veias pulmonares incisadas e o coração totalmente retirado após incisão na aorta ascendente e na artéria pulmonar. A contagem do tempo de isquemia era iniciada. Em mesa, a aorta era canulada mantendo-se a cânula acima da valva aórtica e dos óstios das artérias coronárias. O átrio esquerdo era todo exposto e eram ressecados os óstios das veias pulmonares e canulado o átrio esquerdo acima da valva mitral para impedir regurgitação. A artéria pulmonar era canulada e a cânula introduzida até a cavidade do ventrículo direito. Estas três cânulas eram fixadas com fios de poliéster e conectadas a linhas de pressão.

As cânulas e o coração isolado eram fixados e posicionados em aparelho de suporte onde eram mantidos por todo o experimento. Eram conectados aos tubos aferentes e eferentes e iniciada a reperfusão, interrompendo-se o tempo de isquemia.

Reperfusão do coração isolado

Nos primeiros 20 minutos de reperfusão, o coração isolado era desfibrilado quando necessário e reperfundido em modo passivo até desenvolver contratilidade satisfatória. Em modo passivo, o sangue aspirado da artéria carótida pela bomba de roletes era enviado para a cânula em aorta do coração isolado. Este sangue era drenado pela cânula colocada no ventrículo direito (VD) pela artéria pulmonar e coletado em reservatório de cardiectomia, ou drenado pela cânula do átrio esquerdo para outro reservatório de cardiectomia. Uma vez nesses reservatórios era devolvido ao animal suporte pela bomba de roletes. Durante esse período de perfusão passiva, a pressão de perfusão da aorta do coração isolado era monitorizada pelas linhas de pressão e o fluxo desta perfusão medido por dopplerfluxômetro na cânula da aorta. O fluxo coronariano

era obtido por dopplerfluxômetro na cânula do VD, que coletava o efluente do coração isolado.

Após 20 minutos de reperfusão passiva, a perfusão era convertida para modo de execução de trabalho (“*working heart state*”). O fluxo do animal suporte para a aorta do coração isolado era interrompido e o sangue aspirado era mandado para reservatório de cardiectomia e deste, funcionando como reservatório pré-carga, enviado para o átrio esquerdo canulado do coração isolado. A pressão no átrio esquerdo era mensurada. O sangue que chegava então ao ventrículo esquerdo era bombeado do coração isolado pela cânula aórtica para um reservatório arterial. A pressão de perfusão aórtica era mensurada, obtendo-se assim ao mesmo tempo as necessárias pré e pós-cargas para o coração isolado. A pressão na aorta e no átrio esquerdo eram mensuradas pelas linhas de pressão conectadas às cânulas e a pressão no ventrículo esquerdo por linha de pressão conectada ao cateter do ventrículo esquerdo. Essas linhas de pressão eram conectadas ao monitor (PCA-4, Sonometrics, London, Ontário, Canadá). O sangue que chegava ao reservatório arterial retornava a um terceiro reservatório de cardiectomia e deste era aspirado pela bomba de roletes e reinfundido ao animal suporte para ser oxigenado. O sangue efluente do seio coronário, correspondente ao fluxo coronariano era drenado do ventrículo direito para o terceiro reservatório e deste reinfundido ao animal suporte (Figura 1).

Durante a fase de reperfusão “*working heart state*”, o coração isolado era reperfundido executando trabalho. Os fluxos aórticos e coronarianos eram mensurados com dopplerfluxômetros colocados respectivamente nas cânulas aórtica e do ventrículo direito conectadas a console (T206, Transonic Systems Inc., Ithaca, New York, EUA). Os cristais piezoelétricos do ventrículo esquerdo eram conectados a sincronizador (TRX6, Sonometrics, London, Ontário, Canadá) para calcular o volume do ventrículo esquerdo e para obter as curvas de volume e pressão e os índices de contratilidade relacionados a estes.

Metodologia

Após 30 minutos de reperfusão (20 minutos de “reperfusão passiva” seguidos de reperfusão em modo “*working heart*”), os dados de estabilização do modelo eram mensurados. Após isso, a perfusão era novamente convertida para forma passiva e a artéria interventricular anterior era pinçada e assim mantida por 30 minutos, para induzir isquemia regional. Durante este período, freqüentemente ocorriam arritmias ventriculares que não eram tratadas (Figura 2). A seguir, a pinça da artéria interventricular anterior era retirada e a perfusão interrompida por 90 minutos. Os modelos eram sorteados e divididos em três grupos: os corações isolados do grupo 1 receberam, a cada 30 minutos deste período, 100 ml de solução cardioplégica de St Thomas a 4°C, o grupo 2

recebeu a mesma dose de St Thomas acrescido de solução 10^{-5} molar (M) de trimetazidina (TMZ) e o grupo 3 correspondeu ao grupo controle (Co), sem receber solução cardioplégica.

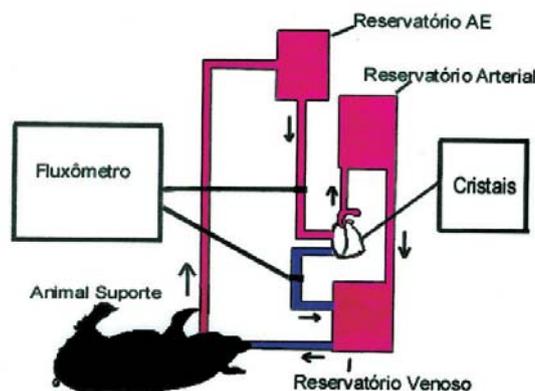


Fig. 1 - Coração isolado em modo de perfusão tipo “*working heart*”. O sangue era aspirado do animal suporte para o reservatório AE, que funcionava como pré-carga, e deste para o coração isolado, de onde era ejetado na aorta para o reservatório arterial. O sangue retornava para um reservatório venoso junto com o sangue efluente do seio coronário, drenado por cânula na artéria pulmonar. Deste reservatório era reinfundido no animal suporte. Variações de altura dos reservatórios AE e arterial correspondiam a variações, respectivamente, de pré e pós-carga. Sob monitorização pelas linhas de pressão no AE, na aorta, e no VE, pelos cristais piezoelétricos e pelos fluxômetros

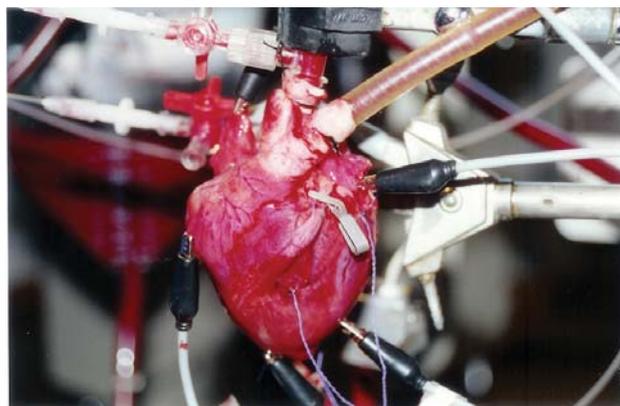


Fig. 2 - Coração isolado durante indução de isquemia regional. Cânula em VD, para coleta do efluente do seio coronário. Cristais piezoelétricos. Mini-pinça em artéria interventricular anterior: Linha de pressão em raiz da aorta, medindo a pressão de perfusão coronariana. Linha de pressão em AE, medindo a pressão correspondente à pré-carga. Probe para registro eletrocardiográfico

Ao fim dos 90 minutos, a perfusão do coração isolado era reiniciada, inicialmente de modo passivo, por 20 minutos. Durante esta fase, o coração era desfibrilado com choques de 5 J quantas vezes fosse necessário para manter uma contratilidade satisfatória e registrado o número total de desfibrilações. Após 20 minutos, a perfusão do coração isolado era convertida para modo “*working heart*” e determinadas pré e pós-carga. O modelo era mantido neste modo de execução de trabalho até o fim do experimento. Com 30 minutos do início da reperfusão, eram realizadas as medidas com o auxílio da aparelhagem já citada. As medidas eram realizadas novamente aos 60 e 90 minutos de reperfusão.

Durante todo o experimento, foram colhidos exames de gasometria arterial e dosagem de sódio, potássio e hematócrito do animal suporte periodicamente. O animal suporte foi mantido anestesiado e com pressão arterial média em torno de 80 mmHg, para isso recebendo o retorno venoso de seu sangue pelo circuito e reposição cristalóide. Bicarbonato de sódio 8,4% foi administrado quando necessário para manter o animal suporte livre de acidose. Em nenhum momento foi utilizado qualquer agente cardiotônico.

Medidas obtidas com coração isolado em funcionamento

Durante o funcionamento do coração isolado em modo de trabalho foram medidos:

- Débito cardíaco e volume do ventrículo esquerdo (VE) por meio dos cristais piezoelétricos sincronizados, fixos ao epicárdio e conectados ao sincronizador TRX6;
- Pressão do VE (por de linha de pressão);
- Pressão do átrio esquerdo (por linha de pressão) correspondendo à pré-carga oferecida;
- Pressão na raiz aórtica (por linha de pressão);
- Fluxo aórtico e fluxo coronariano pelos dopplerfluxômetros;
- Registro eletrocardiográfico;
- Gasometria em sangue efluente do coração isolado e do animal suporte, permitindo determinar assim o conteúdo de oxigênio e o consumo de oxigênio pelo coração isolado;
- Dosagem de glicemia e lactato do sangue efluente do coração isolado e do animal suporte;
- Obtenção de curvas de volume-pressão (pela sincronização sônica dos cristais piezoelétricos realizada pelo programa);
- Elastância máxima ($E_{\text{máx}}$) - relação entre a pressão sistólica e o volume ventricular;
- Relação de trabalho sistólico pré-recrutável (PRSW) - relação linear entre trabalho sistólico e volume diastólico final;
- Regressão exponencial entre a pressão diastólica e o volume diastólico final (EDPRV - “*end diastolic pressure volume relationship*”), permitindo medir a “rigidez” do ventrículo.

Estes últimos três parâmetros foram obtidos a partir da análise das curvas de volume e pressão, possibilitada pelo programa nos registros efetuados com variação de pré-carga. Todas as medidas acima foram realizadas em períodos determinados e registradas pelo programa CardioSoft 3.1.2 (Sonometrics, London, Ontário, Canadá).

O consumo de oxigênio foi obtido pela diferença entre a amostra de sangue arterial do animal suporte e do sangue coletado do seio coronário na cânula do ventrículo direito, conforme a fórmula: $MVO_2 = 0.1 \times \text{Fluxo coronariano} / \text{Peso final do ventrículo esquerdo} \times [(\text{SO}_{2a} - \text{SO}_{2v}) \times 1,34 \times \text{Hb} / 100 + 0,03 \times 7,5 \times (\text{pO}_{2a} - \text{pO}_{2v})]$, onde MVO_2 e o consumo de oxigênio expresso por 100 g de miocárdio, SO_{2a} e SO_{2v} são as saturações de oxigênio (em %) do animal suporte e do seio coronário do coração isolado respectivamente, Hb e o conteúdo de hemoglobina (em g/L) e pO_{2a} e pO_{2v} são as pressões parciais de oxigênio do animal suporte e do seio coronário do coração isolado respectivamente [10].

Após a realização das medidas aos 90 minutos de reperfusão, o experimento era interrompido com eutanásia do animal suporte, com dose letal de cloreto de potássio. O coração isolado era dissecado removendo a parede do ventrículo direito, átrios e grandes vasos e, posteriormente, pesado [11]. Amostras do ventrículo esquerdo sobre área submetida a isquemia regional foram enviadas para análise histológica.

Análise estatística

Os resultados estão demonstrados em média \pm erro padrão da média. Para comparação entre grupos em diferentes momentos, foi utilizada análise de variância (ANOVA) associada a teste de Bonferroni para identificação de diferenças. Um valor de $p \leq 0,05$ foi considerado significativo. Os testes foram realizados utilizando o pacote estatístico Graphpad Prism para Windows (Graphpad Software, San Diego, Califórnia, EUA).

RESULTADOS

Os animais suporte foram mantidos hemodinamicamente estáveis durante todo o experimento, sem diferenças em relação à pressão parcial de oxigênio e ao pH. O hematócrito foi menor no grupo St Thomas que nos demais, mas sem variação significativa ao longo do decorrer do experimento (Figura 3).

No período de reperfusão após os 30 minutos de isquemia regional seguido de 90 minutos de isquemia global, o grupo controle e o grupo St Thomas apresentaram mediana de cinco desfibrilações. O grupo Trimetazidina apresentou mediana de uma desfibrilação, porém não se demonstrou diferença estatisticamente significativa. O peso úmido final do ventrículo esquerdo apresentou diferença estatística significativa ($p \leq 0,05$) entre o grupo Trimetazidina

e os demais, sendo o peso úmido final do ventrículo esquerdo do grupo Trimetazidina menor. Não houve diferença entre os grupos St Thomas e controle.

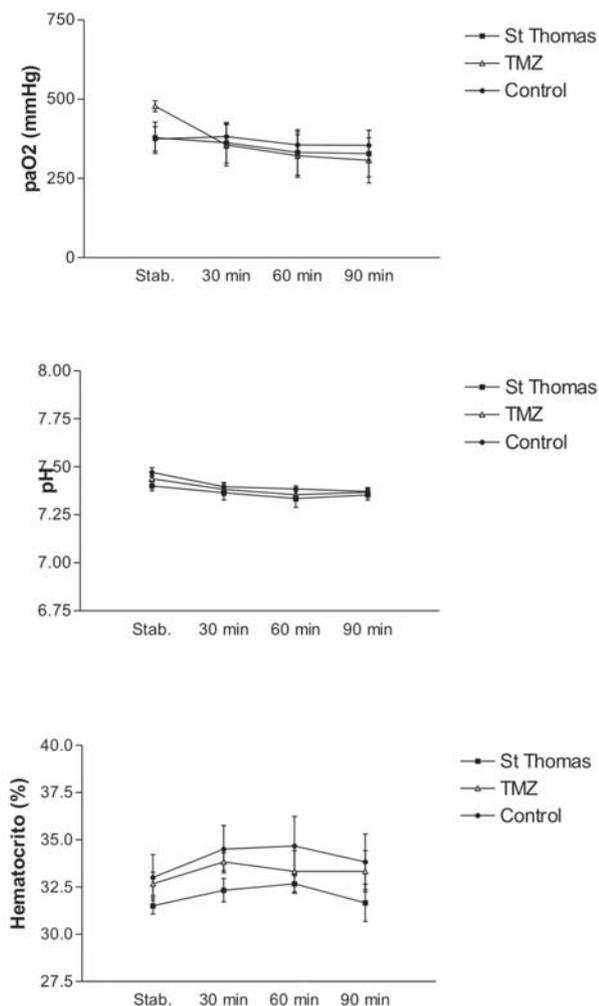


Fig. 3 - Pressão parcial de oxigênio (pO_{2a}) (acima), pH (médio) e hematócrito (abaixo) dos animais suporte ao longo do procedimento. Dados apresentados como média e dois erros padrão da média (EPM) (n = 6) em cada grupo

Os índices de contratilidade menos dependentes de parâmetros externos como pré-carga, pós-carga e frequência cardíaca estão apresentados na Figura 4 [12]. A elastância máxima apresentou uma importante diminuição das medidas de estabilização para as medidas aos 30, 60 e 90 minutos de reperfusão. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos. O trabalho sistólico pré-recrutável (PRSW) não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os três grupos, e o “EDPVR”, relacionado com a “dureza” ou “rigidez” do coração, permaneceu estável e sem diferença estatística significativa entre os três grupos.

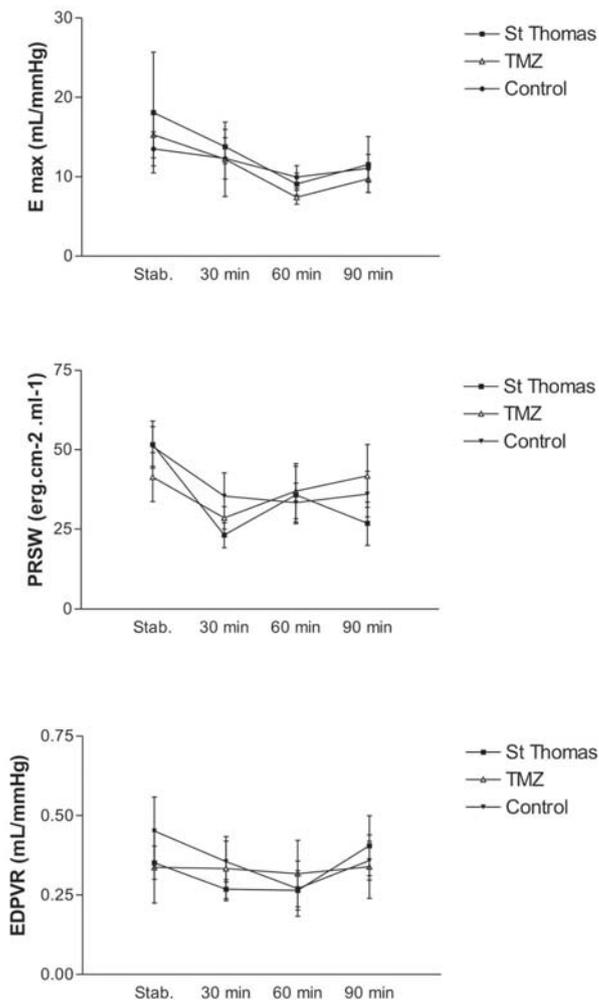


Fig. 4 - Índices de contratilidade. Elastância máxima (acima), PRSW (médio), “rigidez” ou “dureza” do ventrículo (EDPVR) (abaixo) dos corações isolados. Medidas de estabilização e aos 30, 60 e 90 minutos de reperfusão em modo “working heart” após períodos de isquemia regional e global. Dados apresentados como média e dois erros padrão da média (EPM) (n = 6) em cada grupo

O fluxo coronariano apresentou grande dispersão nos resultados nos grupos St Thomas e controle, enquanto apresentou-se mais regular no grupo Trimetazidina, contudo, não houve diferença estatística significativa entre os três grupos.

O lactato efluente do seio coronário, coletado da cânula colocada no ventrículo direito pela artéria pulmonar, apresentou aumento a partir das medidas de estabilização até os 30, 60 e 90 minutos de reperfusão. Este aumento foi progressivo e nos três grupos, sem demonstrar diferença estatística significativa entre eles. Quando o nível de lactato obtido foi corrigido conforme o peso final do ventrículo esquerdo de cada experimento, os resultados obtidos foram similares, sem diferença significativa.

O consumo de oxigênio foi obtido de acordo com a fórmula anteriormente descrita e não houve diferença estatística significativa entre os três grupos. O consumo de glicose aos 30 minutos de reperfusão apresentou diferença estatística significativa entre o grupo controle e o grupo Trimetazidina ($p < 0,05$), mas esta diferença não se verificou aos 60 e 90 minutos de reperfusão entre os três grupos (Figura 5).

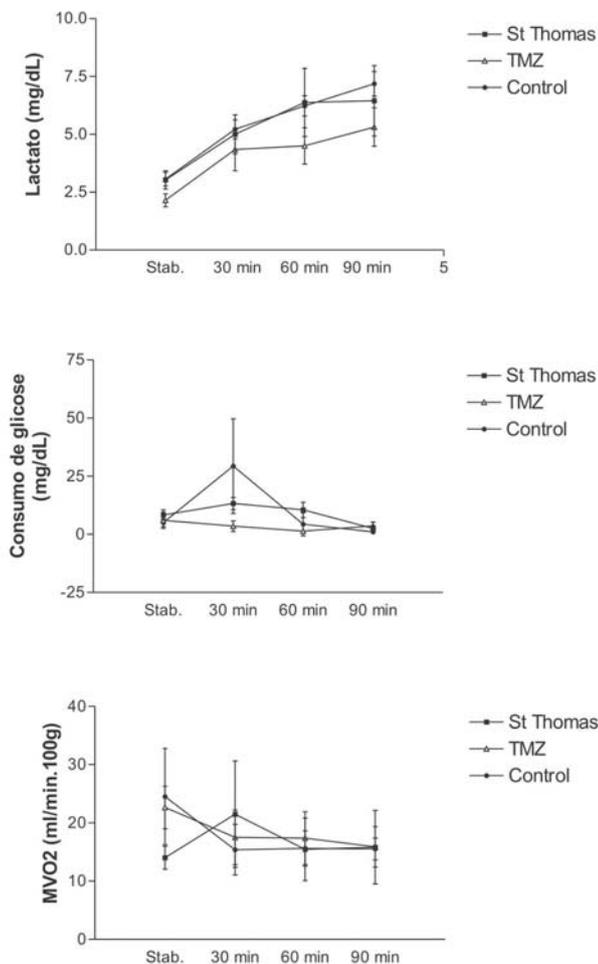


Fig. 5 - Dados metabólicos. Lactato efluente do coração isolado (acima), consumo de glicose (médio) e consumo de oxigênio (abaixo) do coração isolado. Medidas de estabilização e aos 30, 60 e 90 minutos de reperfusão em modo “working heart” após períodos de isquemia regional e global. Dados apresentados como média e dois erros padrão da média (EPM) ($n = 6$) em cada grupo

DISCUSSÃO

A trimetazidina tem sido utilizada com aceitação geral em Cardiologia para o controle sintomático da angina [2,13]. Em 2003, Marzilli e Klein [14] publicaram metanálise comparando a eficácia da trimetazidina com a monoterapia

com beta bloqueadores ou bloqueadores de canal de cálcio com bons resultados para o tratamento da angina sintomática. A trimetazidina é uma droga sem efeito hemodinâmico direto [15]. A justificativa para sua utilização seria sua capacidade de inibir a 3-cetoacil tiolase mitocondrial, aumentando a oxidação de glicose no coração, por desvio do metabolismo de oxidação de ácidos graxos para consumo de glicose [2].

O coração humano produz ATP a partir do substrato que estiver mais disponível, seja glicose ou ácidos graxos, mas, em condições normais, sua produção energética chega a ser baseada em quase 90% na metabolização de ácidos graxos [16,17]. Na isquemia aumenta gradativamente a importância da glicose na produção de ATPs. Segundo Stanley [5,18], o número de “moles” de ATP produzido por “mole” de oxigênio consumido é 12% mais alto a partir da oxidação da glicose que o produzido a partir dos ácidos graxos.

A trimetazidina, atuando como agente de manipulação metabólica, seria capaz de desviar a produção de energia a partir de ácidos graxos para promover consumo de glicose e lactato, produzindo fosfatos de alta energia com consumo menor de oxigênio [19]. Este mecanismo poderia ser capaz de minimizar a disfunção isquêmica e melhorar o desempenho do coração.

As maiores séries com uso de trimetazidina em pacientes cirúrgicos foram obtidas com pré-tratamento. Fabiani et al. [6] publicaram série em que 19 pacientes tratados com trimetazidina por via oral por três semanas foram submetidos a revascularização miocárdica eletiva. Foi encontrada melhora no índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo em comparação ao placebo, sem encontrar diferenças em sobrevida.

Vedrinne et al. [7] avaliaram a função contrátil por ecocardiografia intra-operatória de pacientes eletivos submetidos a revascularização miocárdica que receberam a trimetazidina no pré-operatório. Foram analisadas medidas ecocardiográficas de área fracional e porcentagem de espessamento sistólico e não foram encontradas diferenças em relação ao grupo tratado com placebo. Tünerir et al. [8] randomizaram 30 pacientes para tratamento com 60 mg de trimetazidina ou placebo por via oral por três semanas antes de revascularização miocárdica e obtiveram menores níveis de troponina T com trimetazidina, sem diferença estatística significativa na função hemodinâmica ou sobrevida.

Modelos experimentais de coração isolado para estudo de diferentes tratamentos são amplamente empregados. Rodrigues et al. [20] estudaram efeito da administração de solução cardioplégica intermitente em hipotermia ou normotermia em modelo de coração isolado de coelhos agudamente isquêmicos. Este mesmo grupo [21], buscando evidenciar efeitos da adição de glutamato e aspartato em solução cardioplégica intermitente, não encontrou diferenças significantes entre os dois tratamentos.

O modelo animal utilizado foi desenvolvido com intenção de estabelecer maior semelhança possível com situação clínica em que coração agudamente isquêmico necessita ser operado. O pinçamento da artéria interventricular anterior do animal, com intuito de caracterizar no modelo situação de isquemia aguda com o coração prestes a receber tratamento, foi estratégia bastante semelhante à descrita por Horsley et al. [22], em 1993. Assim, a intenção foi promover uma situação adequada para avaliar o efeito da administração aguda do trimetazidina associada à solução cardioplégica em coração agudamente isquêmico a ser operado.

O modelo utilizado permitiu que os dados fossem mensurados com o coração executando trabalho (“*working heart state*”). A aquisição dos dados neste modo, e não durante simples reperfusão passiva do órgão possibilitou estudar o tratamento proposto em condição mais semelhante à fisiológica.

Os índices de contratilidade comparados foram aqueles menos dependentes de fatores externos, obtidos das curvas de volume e pressão. Segundo Grossman et al. [23], a elastância máxima (E_{\max}) é um índice relativamente, mas não completamente, independente da pré e pós-carga momentâneas. Corresponde à curva obtida pela união de vários pontos correspondentes ao fim da sístole, obtidos em seguidas curvas de volume e pressão obtidas com oclusão parcial e tempo da veia cava inferior. Nesse estudo, a variação que permitiu a mensuração desse dado foi obtida com o deslocamento do reservatório correspondente à pré-carga.

A elastância máxima demonstra a capacidade do ventrículo criar pressão quando o volume intraventricular é elevado. Ventrículos que estejam demonstrando boa capacidade contrátil irão elevar a pressão quando distendidos, enquanto ventrículos com função pior irão demonstrar menor tolerância a essa distensão [12]. O trabalho sistólico pré-recrutável (PRSW) possivelmente seja o índice de contratilidade menos dependente de outros parâmetros dentro de valores fisiológicos [24,25]. Nestes dois dados relacionados com a função sistólica não foi demonstrada melhora significativa com a associação do trimetazidina.

A EDPVR (“*end diastolic pressure volume relationship*”) é uma regressão exponencial entre a pressão diastólica e o volume diastólico final, obtida a partir das curvas de volume-pressão. A EDPVR infere sobre a relação volume e pressão ventricular ao fim da diástole. Fornece, assim, a rigidez ou a “dureza” do ventrículo [25].

Petrucci Jr. [12], em modelo de coração isolado “não *working heart*”, encontrou melhora da elastância no grupo tratado com St Thomas em relação ao grupo controle, em 60 e 90 minutos de reperfusão. Em relação aos outros parâmetros hemodinâmicos estudados por esse autor, o

meio sanguíneo se mostrou superior, tanto ao St Thomas como ao controle, em todos os tempos, mas sem diferença entre estes dois outros grupos. Nesse estudo, com o objetivo de responder se a trimetazidina poderia oferecer melhora quando associada à solução cardioplégica, foi utilizado apenas o meio cristalóide. Assim, eventual benefício verificado poderia ser de fato atribuível à trimetazidina. A ausência de melhora no comportamento hemodinâmico com o uso de qualquer método de proteção miocárdica em relação ao controle, possivelmente pode ser atribuída ao refinamento deste modelo em incluir dados mensurados quando em modo de execução de trabalho (modo “*working heart state*”).

O tamanho da amostra foi selecionado a partir dos estudos de Petrucci Jr. [12,26] utilizando circulação parabiótica em porcos. A metodologia relacionada com a circulação cruzada e a perfusão do coração isolado foi desenvolvida a partir desses estudos, acrescentando os passos que permitiram a aquisição de dados em “*working heart*”, pelos motivos já descritos.

A ausência de melhora da contratilidade com associação do trimetazidina observada neste estudo vai de encontro com a experiência cirúrgica com o pré-tratamento com trimetazidina, em que pouca melhora foi observada e, quando verificada, não trouxe benefício para sobrevida dos pacientes. Apesar desses estudos serem realizados em pacientes operados e os dados hemodinâmicos verificados não terem sido tão independentes de parâmetros externos, os resultados hemodinâmicos foram similares [6-8].

De acordo com o mecanismo de ação da trimetazidina, seria esperado que eventual benefício causado por este agente devesse ser verificado inicialmente em melhora nos parâmetros metabólicos.

Allibardi et al. [27], em modelo experimental de coração isolado de ratos perfundidos com trimetazidina 10^{-6} M, verificaram melhora na acidose e na produção de lactato durante a reperfusão e melhora nos níveis de fosfatos de alta energia teciduais. Diversos autores têm auxiliado na compreensão dos benefícios relacionados à trimetazidina e sua capacidade de reduzir a liberação de lactato, promovendo menos acidose, consumo de glicose e diminuição do consumo de oxigênio [19,28]. Fabiani et al. [6] verificaram níveis significativamente menores de malondialdeído extraído do seio coronário de pacientes submetidos a revascularização miocárdica aos 20 minutos de reperfusão. Estes achados fortemente sugerem a capacidade da trimetazidina de aumentar o consumo de lactato no miocárdio e reduzir a lesão de isquemia e reperfusão durante a operação cardíaca.

O número total de desfibrilações foi menor no grupo Trimetazidina, mas sem diferença estatística significativa. Hoersley et al. [22], em experimentos com circulação extracorpórea em cães, verificaram melhora no número de

desfibrilações necessárias quando utilizou cardioplegia sanguínea em relação ao controle, mas sem diferença entre as soluções cristalóides e o controle. Estes resultados foram similares ao verificado nesse estudo.

O peso úmido final do ventrículo esquerdo foi significativamente menor no grupo Trimetazidina que no controle ($p < 0,05$).

A análise histológica revelou menos edema, tanto no grupo Trimetazidina quanto no St Thomas, em relação ao controle. Estes resultados demonstram alguma proteção oferecida pelas soluções cardioplégicas em ambos os grupos. A ausência de diferença verificada nos índices de contratilidade e nos parâmetros metabólicos entre os dois grupos que receberam proteção miocárdica e o controle pode ser explicada pela coleta de dados ter sido obtida em um modelo "working heart". Com este refinamento, os autores não verificaram melhora hemodinâmica ou metabólica atribuível às soluções cardioplégicas comparados ao controle. De qualquer forma, este fato não prejudicou a investigação do objetivo pretendido de procurar eventual benefício que fosse causado pela trimetazidina.

A ausência de melhora no consumo de oxigênio, no consumo de glicose e na produção de lactato no grupo que recebeu a trimetazidina em relação aos demais pode ser associada não à falha do medicamento em si, mas à maneira como a droga foi administrada. A administração aguda sem uso prévio do medicamento é verificada em poucos estudos, sem relatos em estudo experimental em coração isolado de grandes mamíferos.

Kober et al. [29] publicaram artigo com administração aguda intracoronária de trimetazidina durante angioplastia coronária e encontraram resolução mais precoce do desnivelamento ST sem benefício em sobrevida. Beygui [30], em 2000, e Steg et al. [31], em 2001, obtiveram resultados semelhantes com administração aguda intravenosa de trimetazidina. O estudo multicêntrico randomizado EMIP-FR [32], desenvolvido entre 1993 e 1999 com mais de 19.000 pacientes que receberam agudamente trimetazidina intravenosa ou placebo associado à trombólise por IAM, não demonstrou melhora em seus objetivos finais de aumento de sobrevida a curto e longo prazos nos pacientes que receberam trombolíticos. Demonstrou, porém, melhora estatística significativa de sobrevida a favor daqueles não trombolisados por razões clínicas [32].

Grynberg [33], em seu comentário à publicação do estudo EMIP-FR, propõe que a ausência de benefício verificável da trimetazidina associada à trombólise pode ser considerada porque qualquer benefício desse agente dependeria da inibição da beta-oxidação dos ácidos graxos. O desacoplamento da glicólise ocorrido durante isquemia e a produção excessiva de íons hidrogênio pela situação de anaerobiose importante que resulta impediria a

trimetazidina, administrada agudamente, de exercer efetivamente esta inibição da beta-oxidação de ácidos graxos.

A ausência de melhora com a administração aguda da trimetazidina associada a solução cardioplégica pode se relacionar com a impossibilidade deste agente remover os radicais livres, já que a maior parte da lesão de isquemia e reperfusão ocorre durante o período de reperfusão [28]. A dose administrada foi utilizada de acordo com a literatura e a sua infusão na raiz da aorta garantiu a administração regular da droga aos cardiomiócitos [27]. Por outro lado, a hipótese de Grynberg para a falta de melhora com o uso agudo da trimetazidina no estudo EMIP-FR pode ser adequada para justificar a ausência de benefícios verificada neste estudo.

Estudos experimentais têm demonstrado a importância dos radicais livres na lesão durante a reperfusão [28]. Estudos em ratos comprovam o benefício do efeito do pré-tratamento com trimetazidina em modelos de coração isolado [34-36]. Estudos em pacientes pré-tratados com trimetazidina submetidos a revascularização miocárdica mostram benefício em diversos parâmetros. Contudo, a situação clínica que se impõe em paciente agudamente isquêmico não permite outra abordagem senão a verificação de seu efeito em uso exclusivamente agudo.

Budrikis et al. [10], em estudos com solução cristalóide fria com modelo de coração isolado de porcos, relatam a importância da observação experimental por longos modelos como 12 horas, para verificar diferenças em parâmetros hemodinâmicos em modelos animais de isquemia e reperfusão. Apesar de nenhuma tendência haver sido verificada neste estudo que possibilitasse assumir qualquer mudança nos resultados obtidos, é claro que períodos mais longos de observação poderiam sempre evidenciar resultados não facilmente suspeitáveis.

CONCLUSÃO

Portanto, os autores concluem que a administração aguda da trimetazidina associada à solução cardioplégica, sem pré-tratamento, não ofereceu benefício hemodinâmico ou metabólico ao coração no modelo experimental utilizado.

REFERÊNCIAS

1. Desideri A, Celegon L. Metabolic management of ischemic heart disease: clinical data with trimetazidine. Am J Cardiol. 1998;82(5A):50K-53K.
2. Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Anti-ischemic effects of trimetazidine: ³¹P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1987;286(1):97-110.

3. Belardinelli R. Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol.* 2000;19(Suppl 5):V35-9.
4. Knight C, Fox K. From antianginal drugs to myocardial cytoprotective agents. *Am J Cardiol.* 1995;76(6):4B-7B.
5. Stanley WC. Changes in cardiac metabolism: a critical step from stable angina to ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2001;3(suppl):2-7.
6. 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.
7. Vedrinne JM, Vedrinne C, Bompard D, Lehot JJ, Boissel JP, Champsaur G. Myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with trimetazidine. *Anaesth Analg.* 1996;82(4):712-8.
8. Tünerir B, Colak O, Alatas O, Besogul Y, Kural T, Aslan R. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(6):2173-6.
9. Colégio Brasileiro de Experimentação Animal. Princípios éticos na experimentação animal. In: São Paulo: Congresso do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal; 1991.
10. Budrikis A, Bolys R, Liao Q, Ingemansson R, Sjöberg T, Steen S. Function of adult pig hearts after 2 and 12 hours of cold cardioplegic preservation. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(1):73-8.
11. Brooks WW, Healey NA, Sen S, Conrad CH, Bing OH. Oxygen cost of stress development in hypertrophied and failing hearts from the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension.* 1993;21(1):56-64.
12. Petrucci Jr O. Estudo comparativo entre solução cardioplégica cristalóide e microcardioplegia sanguínea normotérmica em corações agudamente isquêmicos [Tese de Doutorado]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2004.
13. Detry JM, Leclercq PJ. Trimetazidine European Multicenter Study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring. *Am J Cardiol.* 1995;76(6):8B-11B.
14. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis.* 2003;14(2):171-9.
15. Cesar LAM, Dallan LA, Gowdak LHW, Lisboa LAF, Moretti MA. Alternatives for the treatment of angina pectoris: new drugs, external counterpulsation, spinal-cord stimulation for analgesia, therapeutic angiogenesis and transmyocardial revascularization. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2003;13(2):240-53.
16. Braille DM. In: *Cardioplegia sanguínea isotérmica anterógrada e retrógrada de baixo volume.* São José do Rio Preto; 1997.
17. Herrmann JLV, Stefanini E. Drug therapy. Choosing the best schedule. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2003;13(2):196-203.
18. Stanley WC. Cardiac energetics during ischemia and the rationale for metabolic interventions. *Coron Artery Dis.* 2001;12(Suppl 1):53-7.
19. Pichon G, Rousseau D, Helies C. Control by Trimetazidine of the energy substrate balance in ventricular myocyte. *J Moll Cell Cardiol.* 1999;31:A88.
20. Rodrigues AJ, Vicente WVA, Carneiro JJ, Bassetto S. Cardioplegia sanguínea anterógrada intermitente normotérmica e hipotérmica: estudo comparativo em corações agudamente isquêmicos de coelhos. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2000;15(3):238-50.
21. Rodrigues AJ, Sader AA, Vicente WVA, Bassetto S. Cardioplegia sanguínea normotérmica intermitente anterógrada. II. Com e sem aminoácidos: estudo comparativo em coelhos. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1997;12(4):340-7.
22. Horsley WS, Whitlark JD, Hall JD, Gott JP, Pan-Chih, Huang AH, et al. Revascularization for acute regional infarct: superior protection with warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1993;56(6):1228-37.
23. Grossman W, Braunwald E, Mann T, McLaurin LP, Green LH. Contractile state of the left ventricle in man as evaluated from end-systolic pressure-volume relations. *Circulation.* 1977;56(5):845-52.
24. Glower DD, Spratt JA, Snow ND, Kabas JS, Davis JW, Olsen CO, et al. Linearity of the Frank-Starling relationship in the intact heart: the concept of preload recruitable stroke work. *Circulation.* 1985;71:994-1009.
25. Guyton RA. A synopsis of cardiac physiology. In: Edmunds LH. *Cardiac surgery in the adult.* 1st ed. New York: McGraw-Hill Companies; 1997. p.59-84.
26. Petrucci Júnior O, Oliveira PP, Carmo MR, Vieira RW, Braille DM. Standardization of an isolated pig heart preparation with parabolic circulation: methodological considerations. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36(5):649-59.
27. Allibardi S, Chierchia SL, Margonato V, Merati G, Neri G, Dell'Antonio G, et al. Effects of trimetazidine on metabolic and functional recovery of postischemic rat hearts. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1998;12(6):543-9.
28. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res.* 2000;86(5):580-8.

29. Kober G, Buck T, Sievert H, Vallbracht C. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effects of trimetazidine. *Eur Heart J.* 1992;13(8):1109-15.
30. Beygui F. Trimetazidine as adjunctive therapy to primary PTCA for acute myocardial infarction. *Rev Port Cardiol.* 2000;19(Suppl 5):V31-4.
31. Steg PG, Grollier G, Gallay P, Morice M, Karrillon GJ, Benamer H, et al. A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2001;77(2-3):263-73.
32. The European Myocardial Infarction Project-Free Radicals (EMIP-FR) Group. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The EMIP-FR Group. *European Myocardial Infarction Project-Free Radicals.* *Eur Heart J.* 2000;21(18):1537-46.
33. Grynberg A. The EMIP-FR Study: the evolution of scientific background as a non-controlled parameter. *Eur Heart J.* 2001;22(11):975-7.
34. Ikizler M, Erkasap N, Dernek S, Batmaz B, Kural T, Kaygisiz Z. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial recovery during reperfusion: a comparative study in diabetic and non-diabetic rat hearts. *Arch Med Res.* 2006;37(6):700-8.
35. Ikizler M, Dernek S, Sevin B, Kural T. Trimetazidine improves recovery during reperfusion in isolated rat hearts after prolonged ischemia. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2003;3(4):303-8.
36. Onay-Besikci A, Guner S, Arioglu E, Ozakca I, Ozcelikay AT, Altan VM. The effects of chronic trimetazidine treatment on mechanical function and fatty acid oxidation in diabetic rat hearts. *Can J Physiol Pharmacol.* 2007;85(5):527-35.