



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



Trimetazidina para cardiopatias isquêmicas

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	4
Estágio de incorporação ao SUS -----	5
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	5
Pergunta -----	5
Métodos -----	5
Critérios de inclusão e de seleção -----	5
Definição das estratégias e realização das buscas -----	5
Seleção das evidências -----	6
Avaliação da qualidade das evidências -----	6
Evidências -----	7
Síntese dos resultados -----	10
Conclusão -----	10
Referências -----	10
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	11
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	11
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	11

Resumo Executivo

Tecnologia

Trimetazidina é um agente metabólico derivado da piperazina, que exerce efeito protetor celular e tem apresentado efeito protetor contra infarto agudo do miocárdio.

Indicação

Tratamento da cardiopatia isquêmica e na insuficiência cardíaca de causa isquêmica em pacientes que utilizam outros medicamentos concomitantes para o tratamento dessas doenças.

Pergunta

A trimetazidina é eficaz no tratamento de cardiopatias isquêmicas como angina de peito?

Métodos

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed, The Cochrane Library e NICE Evidence Search.

Resultados

A partir de um total de 12 referências, foi realizada a leitura completa de cinco artigos e, então, foram selecionadas duas revisões sistemáticas para compor esta revisão rápida, cujo objetivo foi avaliar a eficácia da trimetazidina no tratamento da angina de peito estável. O tratamento da angina de peito estável e a melhora das funções do ventrículo esquerdo foram estatisticamente superiores com trimetazidina quando o grupo controle era placebo. No entanto, quando a análise de subgrupos tinha como controle outro agente antianginoso, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada.

Conclusão

Os resultados demonstram que a trimetazidina é mais efetiva que placebo no tratamento da angina de peito estável e na melhora das funções do ventrículo esquerdo, no entanto, não apresenta diferença estatisticamente significativa quando comparada a outros agentes antianginosos no tratamento da angina de peito estável.

Contexto

A doença isquêmica cardíaca e as demais doenças cardiovasculares de origem aterosclerótica são consideradas um dos maiores problemas de saúde pública no Brasil e no mundo, sendo a principal causa de mortalidade e morbidade⁽¹⁾. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a incidência de doença aterosclerótica coronária na população deve aumentar nas próximas décadas em todo o mundo, devido ao crescente aumento da prevalência de fatores de risco, como envelhecimento populacional, obesidade e diabetes. A OMS estima que o número de mortes por doença aterosclerótica deve chegar a 11 milhões em 2020⁽²⁾.

A principal causa de insuficiência coronariana é o desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio pelo miocárdio em consequência da presença de placas ateroscleróticas, gerando a isquemia⁽³⁾. A principal manifestação clínica da insuficiência coronariana é a angina do peito, que se caracteriza

por episódios transitórios de desconforto ou dor torácica na face anterior do tórax, geralmente retroesternal ou precordial, normalmente desencadeada pelo esforço físico. Em geral, o desconforto é descrito como um aperto, queimação, opressão, constrição ou mesmo dor, que pode irradiar para os braços, pescoço, mandíbula ou para a região posterior do tórax.

A angina estável é uma condição clínica bem definida, porém com um prognóstico variável. Seu tratamento consiste em aliviar os sintomas, reduzir os eventos mórbidos, tratar as condições que promovam angina, modificar os fatores de risco e o estilo de vida. Quatro classes medicamentosas são amplamente utilizadas como agentes antianginosos para alívio dos sintomas: nitratos, betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio e a trimetazidina⁽⁴⁻⁷⁾.

Assim, devido à trimetazidina demonstrar uma ação clínica sobre o tempo de isquemia durante teste ergométrico, bem como um resultado benéfico no controle dos sintomas da angina, esta revisão de resposta rápida teve o objetivo de analisar a eficácia da trimetazidina no tratamento da angina de peito estável.

Registro da tecnologia na Anvisa

Trimetazidina é um agente metabólico derivado da piperazina, que exerce efeito protetor celular e tem apresentado efeito protetor contra infarto agudo do miocárdio. O dicloridrato de trimetazidina está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), sendo indicado no tratamento da cardiopatia isquêmica e na insuficiência cardíaca de causa isquêmica em pacientes que utilizam outros medicamentos concomitantes para o tratamento dessas doenças⁽⁸⁾.

Atualmente o dicloridrato de trimetazidina possui três registros na Anvisa.

1 - Nome da Empresa: PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A.

Nome comercial: Dicloridrato de trimetazidina

Princípio ativo: Dicloridrato de trimetazidina – Registro: 141070099

Apresentações:

- 20 mg, comprimido revestido
- 35 mg, comprimido revestido de liberação prolongada

Vencimento do registro: 10/2020

2 - Nome da Empresa: LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA.

Nome comercial: Vastarel

Princípio ativo: Dicloridrato de trimetazidina – Registro: 112780055

Apresentações:

- 20 mg, comprimido revestido
- 35 mg, comprimido revestido de liberação prolongada

Vencimento do registro: 01/2019

3 - Nome da Empresa: PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A.

Nome comercial: Vazidin

Princípio ativo: Dicloridrato de trimetazidina – Registro: 141070113

Apresentações:

- 20 mg, comprimido revestido
- 35 mg, comprimido revestido de liberação prolongada

Vencimento do registro: 02/2021

De acordo com a tabela de Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), a trimetazidina é comercializada na seguinte apresentação - ICMS (0%):

- 35 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 – R\$ 40,98

Estágio de incorporação ao SUS

Esse medicamento ainda não foi avaliado para incorporação no elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename).

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Esse medicamento não está disponível nos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde.

Pergunta

A trimetazidina é eficaz no tratamento de cardiopatias isquêmicas como angina de peito?

P: Pacientes com cardiopatia isquêmica

I: Dicloridrato de Trimetazidina

C: Nenhum tratamento ou outros agentes antianginosos

O: Redução do número semanal de ataque de angina, tempo para 1 mm de depressão do segmento ST, trabalho total no pico de exercício, duração do exercício no pico de exercício, tolerabilidade, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDF), volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSFVE), Índice de pontuação do movimento da parede

S: Revisões sistemáticas (RS) ou ensaios clínicos randomizados (ECR)

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Foram considerados elegíveis para inclusão revisões sistemáticas com metanálise e ensaios clínicos randomizados não contemplados nas revisões sistemáticas, cujo delineamento da avaliação incluiu um grupo de pacientes com cardiopatia, tratados com trimetazidina *versus* nenhum tratamento ou outros agentes antianginosos. Foram considerados estudos realizados nos idiomas inglês, espanhol e português e nenhuma restrição em relação ao país ou data de publicação foi imposta. A seleção da evidência priorizou os estudos mais recentes, com maior número de detalhes e com qualidade metodológica de maior escore.

Definição da estratégia e realização das buscas

As buscas na literatura foram realizadas nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), The Cochrane Library e NICE Evidence Search, em 14 de junho de 2017, conforme estratégias baseadas nos termos do acrônimo PICOS e apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de busca e resultados obtidos segundo as bases de dados utilizadas

Base	Estratégias	Identificados	Resultados
Pubmed	((("Myocardial Ischemia"[Mesh]) AND "Trimetazidine"[Mesh]) AND (((meta analysis[ptyp] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[mh] OR (systematic[tiab] AND review[tiab])) NOT ((case[ti] AND report[ti]) OR editorial[ptyp] OR comment[ptyp] OR letter[ptyp] OR newspaper article [ptyp])))	8	2
The Cochrane Library*	"Myocardial Ischemia" AND "Trimetazidine"	0	0
NICE Evidence Search	"Myocardial Ischemia" AND "Trimetazidine"	4	0
TOTAL		12	2

* Filtro para revisão sistemática

Seleção das evidências

Foram identificados 12 artigos. Após seleção com base na leitura dos títulos e resumos, 10 artigos foram excluídos por não serem relevantes ou não se adequarem ao objetivo proposto. Duas revisões sistemáticas foram selecionadas para compor esta revisão de resposta rápida, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança da trimetazidina no tratamento de angina de peito estável.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR) e está apresentada na Tabela 3.

Evidências

As características e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Características e sumário das evidências selecionadas

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Marzilli <i>et al.</i> , (2003) ⁽⁹⁾	Avaliar a eficácia e tolerância da trimetazidina, tanto em monoterapia quanto em combinação com outros agentes antianginosos no tratamento de angina de peito estável.	Metanálise de ECR.	<p>Redução do número semanal de ataque de angina Na análise geral, quando comparado nos estudos agrupados (trimetazidina vs. placebo ou droga de referência), utilizando um modelo de efeito randomizado, o <i>Odds Ratio</i> (OR) sumarizado dos 8 estudos incluídos na metanálise foi de 0,390 (Intervalo de Confiança – IC 95% 0,079-0,7; p=0,013. Porém quando analisado em subgrupos, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada quando o controle era outro agente antianginoso ($P > 0,05$). A trimetazidina reduziu significativamente o número de ataques semanais de angina, quando utilizada em associação com tratamento convencional, mas não em monoterapia.</p> <p>Tempo para 1 mm de depressão do segmento ST No geral, a trimetazidina melhora o tempo para 1 mm de depressão do segmento ST. O OR agrupado usando um modelo de efeito randomizado foi de 0,231 (IC 95% 0,09-0,377) a favor da trimetazidina. Porém a análise de sensibilidade mostrou que os resultados não foram estatisticamente significativos quando o maior estudo foi retirado da metanálise. Quando a análise de subgrupo foi realizada comparando com placebo, o tempo para 1 mm de depressão do segmento ST foi significativamente melhor com trimetazidina, mas nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada quando o controle era outra droga de referência ($P > 0,05$). A trimetazidina melhorou significativamente o tempo para 1 mm de depressão do segmento ST quando utilizada em combinação com tratamento convencional, mas não em monoterapia.</p>	Não foram citadas.	Score AMSTAR: 9/11

Continua

Continuação

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Marzilli <i>et al.</i> , (2003) ⁽⁹⁾			<p>Trabalho total no pico de exercício A trimetazidina melhorou o trabalho total no pico de exercício (P = 0,02). O OR agrupado utilizando um modelo de efeito fixo foi de 0,166 (IC 95% 0,33-0,334) a favor da trimetazidina. A análise de sensibilidade mostrou que os resultados não foram estatisticamente significantes quando o maior estudo foi retirado da análise. A análise de subgrupo apresentou uma melhora estatisticamente significativa a favor da trimetazidina quando comparada com placebo; a análise com outros medicamentos não foi realizada. A outra análise de subgrupo mostrou que a trimetazidina não melhorou significativamente o trabalho total no pico de exercício quando usado em monoterapia ou em complemento com outro agente hemodinâmico.</p> <p>Duração do exercício no pico de exercício De modo geral nenhuma diferença estatística foi observada na melhoria da duração do exercício no pico de exercício com o uso da trimetazidina (P = 0,09). A análise de subgrupo também não apresentou diferença estatística quando comparada a trimetazidina com placebo ou com outras drogas. Nenhuma diferença estatística foi observada com o uso da trimetazidina em monoterapia ou em combinação.</p> <p>Tolerabilidade A maioria dos estudos não avaliou os dados de tolerabilidade durante o período. Os oito estudos mencionaram alguns eventos adversos e somente 1 mencionou 2 eventos adversos sérios, mas não relacionados ao medicamento estudado. Nenhum paciente foi retirado do estudo devido aos efeitos adversos relacionados à trimetazidina ou outro agente antianginoso. Os eventos adversos mais comumente relatados foram relacionados ao trato gastrointestinal (náusea, dores epigástricas, queimação gástrica, constipação e anorexia). Outros eventos incluíram dores de cabeça e câimbras musculares.</p>		

Continua

Conclusão

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Hu et al., (2011)⁽¹⁰⁾	Avaliar a eficácia da trimetazidina como monoterapia no tratamento de angina de peito estável através de dados de ecocardiografia e angiografia por radionuclídeos. Todos os estudos incluídos na metanálise compararam a trimetazidina com placebo.	Metanálise de ECR.	<p>Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) Devido à heterogeneidade observada quando todos os estudos foram analisados, foi utilizado um modelo de efeito randomizado. De modo geral, a trimetazidina melhorou a FEVE quando todos os estudos foram analisados, com uma melhoria média de 6,88% (IC 95%: 5,50-8,25).</p> <p>Volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDF) A trimetazidina não apresentou um efeito superior ao placebo para o desfecho de VDF. Foi observada uma heterogeneidade nos dados e a mudança média de VDF foi de 2,24 mL (IC 95%: 12,36-7,88) $P \geq 0,39$.</p> <p>Volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSFVE) Foi observada uma heterogeneidade nos dados e o VSFVE foi significativamente reduzido no grupo trimetazidina ($P < 0,001$), com uma redução média de 11,58 mL (IC 95%: 5,79-17,37).</p> <p>Índice de pontuação do movimento da parede Foi observada uma heterogeneidade nos dados e o índice de pontuação do movimento da parede reduziu significativamente no grupo trimetazidina quando comparado com placebo ($P = 0,004$), apresentando uma redução de: 0,23 (IC 95%: 0,07 – 0,38).</p>	Existem 3 limitações nos dados analisados. O principal é que o período de acompanhamento dos estudos foi muito curto para observar os desfechos de mortalidade ou eventos cardiovasculares adversos maiores. Segundo, a maioria dos participantes incluídos nos estudos analisados era do sexo masculino. Somente 16% eram mulheres. Por fim, a maioria dos estudos originais foi realizada na Itália e os resultados não podem ser diretamente aplicados a outras populações.	Score AMSTAR: 9/11

ISRN: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; OR: odds ratio; RS: Revisão Sistemática; ECRs: Ensaio Clínico Randomizado; RR: Risco Relativo; HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression*; MADRS: *Montgomery and Asberg Rating Scale*; CDRS-R: *Children's Depression Rating Scale-Revised*; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Estudos	AMSTAR item											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	# Sim
Marzilli <i>et al.</i> , (2003)	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	9
Hu <i>et al.</i> , (2011)	S	S	S	S	N	S	N	S	S	S	S	9

Legenda: N: não; NM: não menciona; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Síntese dos resultados

De acordo com os dados apresentados, o tratamento da angina de peito estável e a melhora das funções do ventrículo esquerdo foram estatisticamente superiores com trimetazidina quando o grupo controle era placebo. No entanto, quando a análise de subgrupos tinha como controle outro agente antianginoso, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada. Quando utilizada em associação com tratamento convencional, a trimetazidina foi eficaz no tratamento da angina de peito, mas não em monoterapia.

Conclusão

Apesar de os resultados sugerirem que a trimetazidina é mais efetiva que placebo no tratamento da angina de peito estável e na melhora das funções do ventrículo esquerdo, não é recomendada sua incorporação, devido a não apresentar diferença estatisticamente significativa quando comparada a outros agentes antianginosos ou em monoterapia no tratamento da angina de peito estável.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL Brasil 2013: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Ministério da Saúde Secr Vigilância em Saúde. 2014;120.
2. WHO. Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Bull World Health Organ [Internet]. 2009;87:646–646. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf
3. Mansur AP, Ramires JAF, Oliveira SF FD. Angina de esforço em paciente adulto com origem anômala de artéria coronária esquerda. Arq Bras Cardiol. 1990;55:43–5.
4. M. M. Trimetazidina: a metabolic agent for the treatment of stable angina. Eur Hear J. 2001;3(suppl O):12–5.
5. Bunch TJ, Muhlestein JB, Bair TL, Renlund DG, Lappé DL, Jensen KR, et al. Effect of beta-blocker therapy on mortality rates and future myocardial infarction rates in patients with coronary artery disease but no history of myocardial infarction or congestive heart failure. Am J Cardiol. 2005;95(7):827–31.

6. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2005;352(14):1425–35. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-33744962115&partnerID=40&md5=a8d0ef88d0699240bc808d4f44fd8971%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15755765>
7. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén a, Sørensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet*. 1992;340:1421–5.
8. Bruins Slot KMH, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;(8):CD008980.
9. Marzilli M, Klein WW, M. M. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: A meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* [Internet]. 2003;14(2):171–9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=36543420%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=12655281>
10. Bo Hu, Wei Li, Tao Xu, Tao Chen JG. Evaluation of Trimetazidine in Angina Pectoris by Echocardiography and Radionuclide Angiography: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin Cardiol*. 2011;34(6):395–400.

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Fernando Zanghelini

Doutor em Inovação Terapêutica

Universidade Federal de Pernambuco

Telefone: (061) 99655-5723 – fernandozanghelini@gmail.com

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

O autor afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

► **Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado**