

Alopurinol versus Trimetazidina como Antianginal: Um Ensaio Clínico Randomizado

Allopurinol versus Trimetazidine as Antianginal: A Randomized Clinical Trial

Luiz Antonio Machado Cesar¹ e Bruno Mahler Miotto¹

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil
Minieditorial referente ao artigo: *Allopurinol Versus Trimetazidina para o Tratamento da Angina: Ensaio Clínico Randomizado*

O primeiro caso de tratamento de angina de peito com uso de medicamento foi descrito pelo professor T. Lauder Brunton¹ em 1857, em Edimburgo. O professor Brunton documentou as experiências dos pacientes com “intensa ansiedade ao ter o peito comprimido” e prontamente aliviado pelo nitrito de amila. Quase um século depois, Mason et al.² demonstraram elegantemente os efeitos desse vasodilatador volátil em homens em 1965. Além de intensos efeitos vasodilatadores nos sistemas arteriolar e venoso, uma intensa resposta adrenérgica foi desencadeada pela hipotensão que se seguiu. O uso de nitratos orgânicos começou em 1946,³ seguido de betabloqueadores (BBs) na década de 1960,⁴ estabelecendo-os como base para prevenção, ou para reduzir episódios de angina e aliviar a dor usando fórmulas sublinguais ou orais de nitratos. Uma combinação de BBs com nitratos orais de ação prolongada foi usada para evitar angina por muitos anos. Devido ao seu efeito protetor contra isquemia e arritmia ventricular, os BBs foram reforçados como os medicamentos antianginosos de primeira escolha após serem testados em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) durante as décadas de 1980 e 1990.

Os resultados dos ensaios^{5,6} mostraram uma redução relativa de 15–20% na incidência de IAM e na mortalidade cardiovascular durante o período de acompanhamento de até 2,5 anos. Mais recentemente, o ensaio COMMIT⁷ com tartarato de metoprolol reduziu a mortalidade apenas em 1% (risco relativo). Além disso, existem preocupações quanto à duração dos efeitos, especialmente em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) normal. Em pacientes com síndrome coronariana crônica (SCC) e FEVE preservada, nenhum estudo testou os BBs na redução de eventos cardiovasculares. Recentemente, registros de *big data* permitiram abordagens estatísticas utilizando escores de propensão para testar resultados que não apoiam o uso de BBs como medida preventiva contra mortalidade ou IAM em pacientes mesmo naqueles 1 ano após IAM.^{8,9} Um ensaio publicado recentemente¹⁰ testou metoprolol ou bisoprolol após

IAM, em pacientes com FEVE normal; com período médio de acompanhamento de 3,5 anos; não foram observadas vantagens em relação à mortalidade ou à incidência de infarto do miocárdio. Portanto, precisamos repensar o uso generalizado de BBs na SCC. Os medicamentos antianginosos mais recentes incluem nicorandil, trimetazidina, ivabradina e ranolazina, que foram testados em pacientes com angina que já estavam recebendo terapia com BB.

Antes, antagonistas do cálcio foram testados na década de 1970¹¹ e provaram ser eficazes no controle de espasmos coronarianos e na promoção da microvasodilatação coronariana. Assim, foram administrados com BBs para tratar a angina como segundo medicamento (dihidropiridinas). Notavelmente, é vantajoso combinar um BB com aqueles sem quaisquer efeitos hemodinâmicos, como trimetazidina, ranolazina e allopurinol. A trimetazidina bloqueia o 3-cetoacil coenzima A tiolase de cadeia longa e muda o metabolismo energético cardíaco da oxidação de ácidos graxos livres para a oxidação da glicose via piruvato que gera 20% mais trifosfato de adenosina através do ciclo de Krebs para cada molécula de oxigênio no processo.¹² Estudos randomizados compararam trimetazidina com placebo para SCC desde 2000, e todos eles envolveram pacientes que já tomavam BBs e/ou outros medicamentos antianginosos. Os resultados mostraram uma redução robusta e significativa da angina e melhoria da qualidade de vida.^{13,14}

Além disso, existem estudos observacionais em milhares de pacientes com angina classe 2 ou 3 que já recebem outras terapias com redução significativa da angina quando a trimetazidina foi combinada com BBs.¹⁵ Em contrapartida, existem poucos estudos com allopurinol. Existem dois pequenos ensaios clínicos com allopurinol.^{16,17} Ambos os resultados foram controversos. O allopurinol permitiu um maior tempo de angina no teste ergométrico, enquanto a ranolazina levou a um maior tempo de exercício até a depressão do segmento ST, caso contrário, o oposto foi observado no estudo em comparação com o placebo.

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, o ensaio clínico de Viana et al.¹⁸ compara allopurinol e trimetazidina em um estudo randomizado e cego, o que nunca foi feito antes para pacientes com SCC e angina. O principal resultado foi melhoria da qualidade de vida e redução da angina. Os resultados mostram uma melhoria na qualidade de vida com ambos os medicamentos desde o início até a avaliação final; entretanto, a trimetazidina foi superior ao allopurinol, principalmente na redução da angina, conforme visto na Figura 2 e Tabela 2 do manuscrito. A angina foi reduzida em 33–66% com trimetazidina em comparação com 25–40% com allopurinol. Conforme observado pelos autores, a principal limitação do

Palavras-chave

Trimetazidina; Ensaio Clínico Controlado; Allopurinol.

Correspondência: Luiz Antonio Machado Cesar •
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Eneas Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: luiz.cesar@incor.usp.br, dcllucesar@incor.usp.br
Artigo recebido em 18/07/2024, revisado em 07/08/2024, aceito em 07/08/2024

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240500>

estudo é o placebo defeituoso para cegar os pacientes e evitar o efeito placebo de qualquer um dos dois medicamentos. Além disso, este estudo mostra a variabilidade do efeito do alopurinol no tratamento da angina, e acredito que eles perderam a oportunidade de comparar o alopurinol apenas com o BB e não com dois antianginosos já em uso. No entanto, este estudo incluiu mais pacientes do que os anteriores com alopurinol para angina. Porém, perdeu a oportunidade de realizar o teste ergométrico, que é o método padrão ouro para avaliar o tempo até a angina, o tempo até o ST e a angina limitante. Esses estudos com o alopurinol o tornam um medicamento raramente prescrito para tratar a angina, que pode ser tratado de forma mais eficaz com outros medicamentos. Além disso, não temos um estudo comparando medicamentos antianginosos metabólicos como primeira combinação com um BB contra

medicamentos hemodinâmicos, como bloqueadores dos canais de cálcio e nitratos de ação prolongada. Assim, continuamos a tratar pacientes com angina e doença coronariana obstrutiva primeiro com BB e introduzindo um segundo medicamento para melhorar os sintomas quando necessário. Além disso, consideramos a frequência cardíaca, a pressão arterial e a presença de disfunção ventricular esquerda para determinar o segundo medicamento mais adequado para alcançar melhor tolerabilidade e qualidade de vida em nossos pacientes. Concluindo, não podemos desconsiderar a combinação de BBs com medicamentos que tenham efeitos intracelulares para aliviar os episódios estressantes da angina de peito ou quando a angina persiste ou reaparece apesar da realização da revascularização.

Referências

1. Brunton TL. On the Use of Nitrite of Amyl in Angina Pectoris. *Lancet*. 1867;2:97-8.
2. Mason DT, Braunwald E. The Effects of Nitroglycerin and Amyl Nitrite on Arteriolar and Venous Tone in the Human Forearm. *Circulation*. 1965;32(5):755-66. doi: 10.1161/01.cir.32.5.755.
3. Goldberg L, Porjé IG. En Studie över sorbiddinitratets kärleffekt (A study of the vascular effect of sorbide dinitrate.) *Nordisk Medicin*. 1946;29(4):190-3.
4. Ahlquist RP. A Study of the Adrenotropic Receptors. *Am J Physiol*. 1948;153(3):586-600. doi: 10.1152/ajplegacy.1948.153.3.586.
5. Metoprolol in Acute Myocardial Infarction (MIAMI). A Randomised Placebo-Controlled International Trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J*. 1985;6(3):199-226. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061845.
6. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised Trial of Intravenous Atenolol Among 16 027 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: ISIS-1. *Lancet*. 1986;2(8498):57-66. doi: 10.1016/S0140-6736(86)91607-7.
7. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early Intravenous then Oral Metoprolol in 45,852 Patients with Acute Myocardial Infarction: Randomised Placebo-controlled Trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1622-32. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67661-1.
8. Ishak D, Aktaa S, Lindhagen L, Alfredsson J, Dondo TB, Held C, et al. Association of Beta-blockers Beyond 1 Year after Myocardial Infarction and Cardiovascular Outcomes. *Heart*. 2023;109(15):1159-65. doi: 10.1136/heartjnl-2022-322115.
9. Godoy LC, Farkouh ME, Austin PC, Shah BR, Qiu F, Jackevicius CA, et al. Association of Beta-blocker Therapy with Cardiovascular Outcomes in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(24):2299-311. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.021.
10. Yndigegn T, Lindahl B, Mars K, Alfredsson J, Benatar J, Brandin L, et al. Beta-blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2024;390(15):1372-81. doi: 10.1056/NEJMoa2401479.
11. van Zwieten PA, Pfaffendorf M. Similarities and Differences between Calcium Antagonists: Pharmacological Aspects. *J Hypertens Suppl*. 1993;11(1):S3-11. doi: 10.1097/00004872-199303001-00002.
12. 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. doi: 10.1161/01.res.86.5.580.
13. Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Pinto F, et al. Anti-anginal Drugs-beliefs and Evidence: Systematic Review Covering 50 Years of Medical Treatment. *Eur Heart J*. 2019;40(2):190-4. doi: 10.1093/eurheartj/ehy504.
14. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The Efficacy of Trimetazidine on Stable Angina Pectoris: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Cardiol*. 2014;177(3):780-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.149.
15. Glezer MG, Vygodin VA; ODA investigators. Anti-anginal Effectiveness and Tolerability of Trimetazidine Modified Release 80 Mg Once Daily in Stable Angina Patients in Real-world Practice. *Adv Ther*. 2018;35(9):1368-77. doi: 10.1007/s12325-018-0756-3.
16. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of High-dose Allopurinol on Exercise in Patients with Chronic Stable Angina: A Randomised, Placebo Controlled Crossover Trial. *Lancet*. 2010;375(9732):2161-7. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1.
17. Rahmani R, Farsani EM, Bahrami S. Ranolazine versus Allopurinol for Eligible Symptomatic Patients with a History of Angioplasty: Comparative Efficacy Study. *Interact J Med Res*. 2022;11(2):e39778. doi: 10.2196/39778.
18. Viana T, Melo RMV, Azevedo DFC, Figueiredo CS, Santana G, Damasceno LM, et al. Alopurinol Versus Trimetazidina para o Tratamento da Angina: Ensaio Clínico Randomizado. *Arq Bras Cardiol*. 2024; 121(8):e20230659. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230659>

