

Uso Concomitante de Ranolazina e Trimetazidina em Pacientes com Angina Refratária: Uma Experiência Inicial

Concomitant Use of Ranolazine and Trimetazidine in Patients with Refractory Angina: An Initial Experience

Luciana Oliveira Cascaes Dourado,¹ Cristian Paul Delgado Moreno,¹ Sarah Fagundes Grobe,¹ Luis Henrique Wolff Gowdak,¹ Luiz Antonio Machado Cesar¹

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Introdução

A angina refratária (AR), uma condição extremamente debilitante, requer tratamento médico especializado com ajustes terapêuticos muitas vezes complexos na tentativa de melhorar ao máximo os sintomas e a qualidade de vida.¹

O tratamento médico geralmente compreende uma combinação de medicamentos antianginosos. Dentre eles, a trimetazidina (T) e a ranolazina (R) são uma terapia complementar devido ao seu perfil de eficácia e segurança no tratamento de pacientes com AR.¹⁻³ No entanto, na recente “abordagem diamante”,⁴ que descreve combinações preferenciais de diferentes classes de medicamentos antianginosos para o tratamento de pacientes com angina, o uso concomitante de T e R não é considerado uma estratégia útil devido ao seu mecanismo de ação relacionada.⁴ Embora nenhuma interação conhecida entre ambas as drogas tenha sido descrita,⁵ não há dados sobre a eficácia e segurança do uso de R em pacientes que já estão usando T. Portanto, objetivamos avaliar o efeito do uso concomitante de R e T em pacientes com AR.

Métodos

Analisamos retrospectivamente os prontuários clínicos de pacientes acompanhados em um ambulatório especializado de um hospital universitário terciário com diagnóstico de AR, definida como angina incapacitante com pelo menos 3 meses causada por insuficiência coronariana em quadro de doença arterial coronariana,^{6,7} confirmada por angiografia e em pacientes não elegíveis para revascularização miocárdica.⁸ Uma amostragem de conveniência de pacientes que estavam sintomáticos após 3 meses de uso de pelo menos 3 medicamentos antianginosos (incluindo T) foi elegível para receber R. Esta análise fez parte de um estudo aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CAAE:24308213.7.0000.0068). As investigações seguiram a Declaração de Helsinque. Todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito.

Palavras-chave

Doença Arterial Coronariana; Angina Refratária; Tratamento Farmacológico; Ranolazina/uso terapêutico; Trimetazidina/uso terapêutico.

Correspondência: Luciana Oliveira Cascaes Dourado •

Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, Unidade de Coronariopatias Crônicas, andar AB, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: lucianaocdourado@hotmail.com

Artigo recebido em 03/12/2020, revisado em 01/02/2022, aceito em 09/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210711>

Os pacientes foram reavaliados mensalmente durante 3 meses (visita inicial: V₁; última visita: V₄) quanto aos seus sintomas de acordo com a classificação da Canadian Cardiovascular Society (CCS). ECG de repouso e exames laboratoriais foram realizados em V₁ e V₄. A critério do médico, era possível adicionar R à terapia de base⁹ se a) QT_c < 500 ms; b) taxa de filtração glomerular > 30 mL.kg⁻¹.min⁻¹; e c) ausência de disfunção hepática grave. Foi adotada uma dose padrão de 500 mg duas vezes ao dia.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando IBM SPSS, versão 20. As variáveis apresentaram distribuição normal de acordo com o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Portanto, as variáveis contínuas foram expressas como média ± desvio padrão (DP) e as variáveis categóricas foram expressas como números absolutos. Para comparação entre os pontos temporais, foi utilizado o teste t de Student pareado ou o teste de postos sinalizados de Wilcoxon, conforme apropriado. A significância estatística foi estabelecida como valor p < 0,05.

Resultados

Este relato inicial avaliou 10 pacientes (7 homens), 61 ± 7 anos, acompanhados por angina limitante com CCS 3 (n = 3) ou 4 (n = 7), entre 2019 e 2020. A Tabela 1 mostra suas características basais. No ECG de repouso basal, a frequência cardíaca era de 64 ± 7 bpm e o QT_c era de 414 ± 16 ms.

Com a exceção de 1 paciente, todos compareceram às visitas agendadas. Em V₂, 4 dos 10 pacientes apresentaram hipotensão sintomática levando a uma mudança no tratamento anti-hipertensivo: os anti-hipertensivos tiveram que ser interrompidos em 2 pacientes em uso de anlodipino ou hidroclorotiazida ou reduzidos em um paciente em uso de losartana. Na V₄, apenas 1 paciente faltou à consulta e, embora tenha sido contatado por telefone, confirmando que estava clinicamente estável, essa informação não foi incluída na análise.

A Tabela 2 mostra a CCS dos pacientes individualmente em cada visita. Observamos melhora significativa na CCS de V₁ para V₄ (Z = -2,07; p = 0,038). Dois pacientes melhoraram 2 classes de CCS e 3 pacientes melhoraram 1 classe. No entanto, 4 pacientes não apresentaram melhora.

A análise dos ECGs de repouso obtidos em V₄ não revelou alterações significativas na frequência cardíaca (61 ± 9 bpm) e QT_c (417 ± 19 ms) em relação à linha de base (valores p de 0,39 e 0,44, respectivamente).

Tabela 1 – Dados clínicos, eletrocardiográficos e laboratoriais de V₁ a V₄

Variável	V ₁	V ₄	p
Fatores de risco cardiovascular			
Hipertensão (n)	6		
Diabetes mellitus (n)	5		
Hiperlipidemia (n)	10		
Tabagismo (anterior ou atual) (n)	7		
Obesidade (n)	3		
Histórico familiar de DAC (n)	3		
Histórico médico			
Tempo de diagnóstico de DAC, anos (média ± DP)	8,7±6,0		
Infarto agudo do miocárdio (n)	8		
Intervenção coronária percutânea (n)	9		
CRM (n)	4		
Padrão obstrutivo e função do VE			
FEVE (ecocardiografia), (média ± DP)	0,56±0,07		
Doença de um vaso (n)	2		
Doença de dois vasos (n)	3		
Doença de três vasos (n)	5		
Medicamentos			
Aspirina (n)	10		
Clopidogrel (n)	4		
Estatina (n)	10		
% dosagem máxima (média ± DP)	100		
Betabloqueadores (n)	9		
% dosagem máxima (média ± DP)	100		
Bloqueadores dos canais de cálcio (n)	10		
% dosagem máxima (média ± DP)	80±26		
Nitratos de ação prolongada (n)	10		
% dosagem máxima (média ± DP)	90±23		
Trimetazidina (n)	10		
Ivabradina (n)	2		
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (n)	1		
Bloqueadores dos receptores de angiotensina (n)	4		
% dosagem máxima (média ± DP)	100		
Diuréticos, tiazidas (n)	4		
Medicamentos antidiabéticos orais (n)	4		
Insulina (n)	2		
Dados clínicos			
Pressão arterial sistólica, mmHg (média ± DP)	122±17	118±17	0,5
Pressão arterial diastólica, mmHg (média ± DP)	75±5	71±9	0,1
Frequência cardíaca, bpm (média ± DP)	65±5	62±10	0,7

ECG			
Frequência cardíaca, bpm (média ± DP)	64±7	61±9	0,39
QT _c , ms (média ± DP)	414±16	417±19	0,44
Laboratório			
Hemoglobina, g/dL (média ± DP)	13,4±1,7	13,9±0,9	0,2
Creatinina, mg/dL (média ± DP)	1,06±0,20	1,08±0,10	0,6
HbA _{1c} , % (média ± DP)	7,1±2,5	6,7±1,3	0,4
LDL-colesterol, mg/dL (média ± DP)	91±43	96±33	0,9
HDL-colesterol, mg/dL (média ± DP)	42±9	43±11	0,7
Triglicerídeos, mg/dL (média ± DP)	118±27	118±32	0,9
ALT, mg/dL (média ± DP)	26±8	28±8	0,8
AST, mg/dL (média ± DP)	20±4	20±6	0,6
Sódio, mmol/L (média ± DP)	139±3	141±2	0,07
Potássio, mmol/L (média ± DP)	4,7±0,5	4,8±0,4	0,8

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; DAC: doença arterial coronariana; DP: desvio padrão; ECG: eletrocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Hb: hemoglobina; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; V: visita; VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 2 – CCS de linha de base e de V4 dos pacientes individualmente

Paciente	CCS		p*
	V ₁	V ₄	
			0,038
1	3	2	
2	3	1	
3	4	4	
4	4	3	
5	4	4	
6	3	3	
7	4	3	
8	4	-	
9	4	2	
10	4	4	

CCS: Canadian Cardiovascular Society; V: visita. * Teste dos postos sinalizados de Wilcoxon

Discussão

Até onde sabemos, este é o primeiro relato do uso combinado de R (inibidor da corrente de Na⁺ tardia) com T (inibidor parcial da oxidação de ácidos graxos livres) para otimizar o tratamento médico em pacientes com AR. Nesta experiência inicial, a combinação foi segura e bem tolerada e resultou em uma melhora da CCS.

Devido à persistência da angina limitante apesar da associação de pelo menos três medicamentos antianginosos, incluindo T, a introdução de R na tentativa de melhor controlar os sintomas foi cuidadosamente monitorada.

O único evento adverso observado após R foi hipotensão sintomática, embora R seja presumivelmente livre de qualquer efeito hemodinâmico significativo. A possível explicação para a hipotensão vem das muitas interações medicamentosas atribuídas a R que pode, por exemplo, diminuir a taxa de excreção de losartana, o que poderia resultar em um nível sérico mais elevado.⁵ Da mesma forma, a concentração sérica de levandolipino pode ser aumentada quando combinada com R. No ensaio CARISA,⁹ a incidência de hipotensão foi em torno de 1%, muito inferior à observada em nosso estudo. A única interação relatada entre R e hidroclorotiazida é risco ou gravidade maior de prolongamento do intervalo QT_c.

Três meses após a introdução do R, observamos melhora significativa na CCS e ausência de prolongamento do intervalo QT_c ou anormalidades laboratoriais, sugerindo que o uso concomitante de medicamentos antianginosos atuando tanto no nível celular quanto cardíaco é seguro e oferece alívio adicional da angina. A mensagem central dessa experiência inicial é que, ao enfrentar um desafio médico, o clínico deve ser cautelosamente audacioso. Acreditamos que novas estratégias, desde que seguras e baseadas em um raciocínio lógico, devem ser consideradas, com o objetivo de levar esperança aos pacientes ditos “sem opção”.

Limitações

Os achados do presente estudo devem ser vistos à luz de algumas limitações. Nosso estudo é uma análise retrospectiva dos dados de uma amostra pequena, de um ensaio aberto, avaliando o desfecho subjetivo de sintomas de angina em pacientes com AR acompanhados por 3 meses. Portanto,

embora nossas conclusões não sejam definitivas, elas geram hipóteses para ensaios futuros.

Conclusões

O uso concomitante de R e T em pacientes com AR, durante 3 meses, melhorou a CCS e foi seguro, sem evidência de prolongamento do QT_c ou anormalidades laboratoriais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Dourado LOC, Moreno CPD, Grobe SF, Cesar LAM; Obtenção de dados: Dourado LOC, Moreno CPD, Grobe SF; Análise e interpretação dos dados: Dourado LOC, Gowdak LHW; Análise estatística e Redação do manuscrito: Dourado LOC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Dourado LOC, Gowdak LHW, Cesar LAM.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Dourado LO, Poppi NT, Adam EL, Leite TNP, Pereira AC, Krieger JE, et al. The effectiveness of intensive medical treatment in patients initially diagnosed with refractory angina. *Int J Cardiol.* 2015;186:29-31. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.150.
2. Storey KM, Wang J, Garberich RF, Bnet NM, Traverse JN, Arndt TL, et al. Long-term (3 Years) outcomes of ranolazine therapy for refractory angina pectoris (from the Ranolazine Refractory Registry). *Am J Cardiol.* 2020;129:1-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.05.020.
3. 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
4. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni A, et al. Expert consensus document: A ‘diamond’ approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(2):120-32. doi: 10.1038/nrcardio.2017.131.
5. DrugBank. 5.0 [Internet] [Cited in 2020 Sept 09] Available from: www.drugbank.ca
6. Mannheim C, Camici P, Chester MR, Collins A, Dejongste M, Eliasson T, et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J.* 2002;23(5):355-70. doi: 10.1053/euhj.2001.2706.
7. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano E, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
8. Fihn DP, Gardin JM, Abrams J, et al. Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* Dec 2012;60(24):e44-e164. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.013.
9. Sendón JL, Lee S, Cheng ML, Ben-Yehuda O, CARISA study investigators. Effects of ranolazine on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina receiving maximally-tolerated background therapy: analysis from the Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) randomized trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(5):952-9. doi: 10.1177/2047487312450133.

