

ARTIGO ORIGINAL

Efeito cardioprotetor da Trimetazidina em ratos induzidos a um modelo experimental de infarto agudo do miocárdio por meio do uso de isoproterenol

Cardioprotective effect of trimetazidine in rats induced to an experimental model of acute myocardial infarction after the use of isoproterenol

Douglas Nunes Cavalcante ¹, Leonardo Damalio Luis ¹, Reginaldo Cipullo ²

¹ Acadêmico do 6º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá

² Professor da Faculdade de Medicina de Itajubá

Contato:

Douglas Cavalcante

douglas.cavalcante@hotmail.com.br

Efeito cardioprotetor da Trimetazidina em ratos induzidos a um modelo experimental de infarto agudo do miocárdio por meio do uso de isoproterenol

Resumo

Introdução: A Trimetazidina (TMZ) é uma droga anti-isquêmica não comumente usada durante o infarto agudo do miocárdio (IAM) e suas propriedades farmacológicas sugerem ser adjuvante a essa doença. Objetivo: Avaliar o efeito cardioprotetor da Trimetazidina em um modelo de infarto do miocárdio induzido por isoproterenol em ratos. Métodos: 72 ratos jovens, machos, linhagem Wistar (326 a 438 g), alocados aleatoriamente em três grupos: Trimetazidina (n=30), tratado por 19 dias, duas vezes ao dia, com Trimetazidina(TMZ) e induzidos ao IAM com isoproterenol, o grupo Placebo (n=30), que recebeu água e foi induzido ao infarto do miocárdio com a mesma droga e o grupo Controle (n=12), que não foi submetido a nenhum tratamento ou procedimento. As aplicações para indução do infarto foram realizadas durante dois dias consecutivos, por infusão subcutânea de isoproterenol, com intervalo de 24 horas. Após isso, os ratos foram mantidos por 60 dias para avaliação do remodelamento cardíaco. Foi realizado o eletrocardiograma, anestesiados, sacrificados e realizado o exame histopatológico. Resultados: As alterações histopatológicas no grupo Placebo apresentaram maior pontuação na escala histológica de lesão miocárdica em relação ao grupo Trimetazidina, sendo estatisticamente significativa ($P=0,001$). Os animais do grupo P tiveram um aumento, estatisticamente significativo, do tamanho do coração e da variação do peso, em relação ao grupo TMZ. Conclusão: A Trimetazidina reduziu o número de animais infartados, a área infartada - quando presente nesse grupo -, os indivíduos tiveram menores efeitos advindos da insuficiência cardíaca e os resultados foram comprovados tanto do ponto de vista histológico quanto eletrocardiográfico.

Palavra-chave: Infarto do miocárdio. Isoproterenol. Trimetazidina.

Cardioprotective effect of trimetazidine in rats induced to an experimental model of acute myocardial infarction after the use of isoproterenol

Abstract

Introduction: Trimetazidine (TMZ) is an anti-ischaemic drug that is not commonly used during acute myocardial infarction (AMI) and its pharmacological properties suggest that it may help to repair this disease. Aims: To assess the effect cardio protective from the Trimetazidine in a template of the myocardial infarction induced for isoproterenol in rats. Methods: 72 young rats, males, from the Wistar lineage (326 a 438 g), it was randomly allocated in three groups: Trimetazidine group (TMZ) (n=30), treated for 19 days with Trimetazine and submitted to the AMI with isoproterenol, the Placebo group (P) (n=30), which received distilled water for two weeks, submitted to the induction from the myocardial infarction with the same drug and the Control group (C) (n=12), which hasn't been submitted to any species of treatment or procedure. The application to induct the infarction was accomplished during two consecutive days, through isoproterenol subcutaneous infusion with a confidence interval from 24 hours between them. After that, it has been kept for 60 days to evaluate the cardiac remodeling, has been done the electrocardiogram, they were anesthetized and sacrificed and histopathologic examination was performed. Results: The histopathological alterations in the Placebo group showed a better punctuation in the histologic range of injury in the myocardium related to the Trimetazidine group, and it was statistically significant ($P=0,001$). The animals from P group, had a statistically significant, from the dimension of the heart and the variation in the weight compared to the TMZ group. Conclusion: The Trimetazidine reduced the number of the infarcted animals, the infarcted area – when presented in this group -, the animal had a fewer effects came from the cardiac insufficiency and this results was proved from the histological to the electrocardiographic standpoint.

Keywords: Myocardial infarct. Isoproterenol. Trimetazidine.

Introdução

As doenças cardiovasculares, segundo dados governamentais e das principais Sociedades nacionais e internacionais da especialidade, são apresentadas como constituintes da maior causa de morbi/mortalidade no mundo ocidental¹. No Brasil, tais doenças correspondem a 31% das mortes por causas conhecidas, em especial o Infarto agudo do Miocárdio (IAM), representando uma grande parcela de contribuição desses dados epidemiológicos². O termo infarto do miocárdio significa basicamente a morte de cardiomiócitos causada por isquemia prolongada, que é resultado de um desequilíbrio de perfusão entre oferta e demanda de oxigênio. Em geral, essa isquemia é causada por trombose e/ou vasoespasmo sobre uma placa aterosclerótica. O processo migra do subendocárdico para o subepicárdico. A maior parte dos eventos é causada por rotura súbita e formação de trombo sobre placas ateroscleróticas, inflamadas, ricas em lipídios e com capa fibrosa delgada³.

A classificação clínica dos diferentes tipos de infarto envolve: tipo 1 - IAM espontâneo; tipo 2 - IAM por causas secundárias; tipo 3 - morte cardíaca súbita, com clínica compatível ou achados anatomopatológicos indicativos de IAM; tipo 4a - IAM associado à intervenção percutânea; Tipo 4b - IAM associado à trombose comprovada de *stent*; tipo 5 - IAM associado à cirurgia de revascularização⁴. Pode-se estabelecer o diagnóstico de IAM se houver aumento característico e diminuição gradual da troponina ou aumento e diminuição mais rápidos para creatinaquinase CK fração MB (CK-MB), com pelo menos um dos seguintes critérios: a) sintomas isquêmicos; b) alterações eletrocardiográficas indicativas de isquemia (elevação, depressão do segmento ST ou BRD/BRE novo); c) desenvolvimento de ondas Q patológicas no eletrocardiograma; ou d) evidência, em exames de imagem, de perda de viabilidade miocárdica ou contratilidade segmentar anormal^{4,5}.

Trimetazidina (TMZ) é um agente metabólico com propriedades anti-isquêmicas que opera de forma independente de qualquer alteração hemodinâmica. Estudos anteriores têm sugerido que a TMZ modula o controle autonômico da variabilidade da frequência cardíaca pós-infarto do miocárdio, isso é, reduz a hiperatividade simpática e aumenta a influência vagal^{7,8}. A Trimetazidina age como um inibidor parcial da oxidação dos ácidos graxos e subsequentemente estimula a oxidação da glicose, reduzindo a acidose, sobrecarga de cálcio intracelular e o acúmulo de radicais livres induzidos pela isquemia, caracterizando-a, portanto, como

um fármaco com propriedades anti-isquêmicas^{9,10}. Essa droga tem sido utilizada principalmente para o controle sintomático da angina^{11,12}.

O isoproterenol (ISO) é uma catecolamina sintética e agonista beta adrenérgico que causa um elevado estresse no miocárdio resultando no infarto no músculo cardíaco¹³. Tal injúria deve-se pelo fato de que o ISO provoca um desequilíbrio entre o suprimento de oxigênio e demanda dos cardiomiócitos, relacionado à hipotensão no leito coronariano e à hiperatividade miocárdica, pelo aumento do cronotropismo e inotropismo. Associado a esse mecanismo provoca o aumento da sobrecarga de cálcio intracelular, do estresse oxidativo por produtos do metabolismo do isoproterenol e de radicais livres. A indução experimental ao infarto agudo do miocárdio em animais é um modelo bem estabelecido e utilizado para testar efeitos de diferentes substâncias cardioprotetoras^{14,15}.

O objetivo da presente pesquisa foi avaliar o efeito cardioprotetor da Trimetazidina em ratos induzidos a um modelo experimental de infarto agudo do miocárdio por meio do uso de isoproterenol.

Métodos

Aspectos éticos

Os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com os padrões éticos estudo obedeceu à Lei Federal 11794/08 e às orientações do Código Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) sob o protocolo N^o026/15

Amostra

Foram utilizados 72 ratos jovens, machos, com pesos entre 326 e 438 g, da linhagem Wistar, provenientes do Biotério da Faculdade de Medicina de Itajubá, criados e mantidos sob condições ambientais e alimentares semelhantes.

Ambiente de Experimentação

Os animais foram mantidos em gaiolas de polipropileno, alojadas em dependências refrigeradas ($24\pm 2^{\circ}\text{C}$). Observou-se a alternância dos ciclos

claro/escuro a cada 12 horas. Os ratos foram alimentados com uma dieta industrializada específica para o uso em laboratórios e hidratados com água potável. A higienização das gaiolas e o exame dos animais foram realizados diariamente pelo técnico responsável e pelo pesquisador, respectivamente. Os animais permaneceram em jejum e sem oferta de água, a partir de 12 horas antecedentes à administração da anestesia. Assim que o rato atingiu plano anestésico foi realizado o eletrocardiograma e posteriormente o sacrifício do animal de experimentação através da decapitação, com o intuito de retirar o coração, para que em seguida, fosse feito cortes e preparação das lâminas para exame histopatológico da área infartada do órgão. Os procedimentos cirúrgicos foram realizados em ambiente refrigerado, no Laboratório de Cirurgia Experimental do Biotério da Faculdade de Medicina de Itajubá.

Divisão dos grupos

Os animais foram divididos aleatoriamente em três grupos sendo eles os grupos Trimetazidina (TMZ) n=30, Placebo (P) n=30 e Controle (C) n=12.

Tratamento com Trimetazidina

Em relação ao tratamento com a TMZ, foi realizado o tratamento no grupo intitulado Trimetazidina com a administração oral, por meio do método de gavagem, em uma dose 2,5mg/kg diluída em água destilada, duas vezes ao dia, durante 19 dias consecutivos. Nesse mesmo período, o grupo Placebo, recebeu 2 mL de água destilada, duas vezes ao dia, para ser submetido ao mesmo estresse a que o grupo em que foi administrado o fármaco Trimetazidina foi submetido. Já o grupo controle não sofreu nenhum tipo de tratamento, foi utilizado apenas para comparar o tamanho e a estrutura anatômica dos animais que não sofreram infarto com os que sofreram.

Indução do Infarto

Quanto à indução do IAM, realizou-se, no grupo TMZ e no grupo P a administração subcutânea de isoproterenol, numa dose de 150 mg/kg/dia, durante dois dias consecutivos, com intervalo de 24 horas entre as aplicações. O isoproterenol foi obtido da empresa Pharmédice, na forma de frascos contendo 30mg/ml em frascos de 10 ml. As doses administradas nos grupos foram calculadas baseadas nos pesos dos animais.

Mortalidade no período indução

Na indução do infarto observou-se que durante esse período, que corresponde a dois dias sendo uma dose em cada dia, houve a morte de seis ratos, sendo eles três do grupo Placebo e três do grupo Trimetazidina. Totalizando, portanto, uma mortalidade de 10% durante o processo. Assim, foram realocados novamente em suas gaiolas nas mesmas condições anteriores com água e alimentação adequada para um período de seguimento correspondendo a 60 dias até o período de eutanásia.

Eletrocardiograma

Antes de ser realizado a eutanásia foi feito o eletrocardiograma nos ratos dos grupos Placebo, Trimetazidina e Controle. Para obtenção do eletrocardiograma nos animais utilizamos um eletrocardiógrafo da marca ECG 6 Ecafix Funbec®, munido de papel para eletrocardiograma termosensível da marca ECG 6 Ecafix®. O contato entre os cabos do eletrocardiógrafo e a pele do animal foram feitos através de um fio condutor de eletricidade onde foram soldados dois eletrodos do tipo jacaré um em cada ponta, desta forma um dos eletrodos era encaixado no cabo do paciente do eletrocardiógrafo e outro na pele do animal. Os quatro eletrodos do plano frontal foram colocados na porção anterior e superior da pata dos ratos de experimentação a saber: cabo verde pata traseira esquerda, cabo preto pata traseira direita, cabo amarelo pata dianteira esquerda e eletrodo vermelho pata dianteira esquerda.

Os eletrodos precordiais foram posicionados da seguinte forma: V1 e V2 foram localizados no tórax no espaço entre as patas dianteiras V1 a direita do esterno e V2 a esquerda do esterno, V3 foi posicionado um espaço intercostal abaixo porém no encontro da pata anterior esquerda com o tórax e V4 foi localizado na região posterior na origem da pata dianteira esquerda. Todos eletrocardiogramas foram obtidos momentos antes do sacrifício dos animais.

Na avaliação do eletrocardiograma consideramos área de infarto antigo do miocárdio a presença de ondas QS ou onda Q de tamanho maior ou igual a 100% da onda R em duas derivações ou mais consecutivas da mesma região.

Anestesia/ Eutanásia

Sessenta dias após a última aplicação subcutânea, procedeu-se à anestesia para realização da eutanásia dos animais. A técnica anestésica envolveu a inalação

do gás éter etílico colocado em uma cabine de vidro, procedida pela eutanásia por meio de decapitação.

Obtenção das amostras para o estudo histopatológico

Posteriormente ao adequado plano anestésico, foi realizada uma incisão em T invertido estendendo-se do pescoço ao púbis. Após a eutanásia, foi feito de forma imediata a abertura do tórax e a retirada do coração. Então, o coração foi pesado em uma balança de precisão e foi posto em um frasco, devidamente identificado, contendo solução de formol a 10% tamponada, para posterior confecção das lâminas.

Avaliação histopatológica

As regiões apical e ventricular esquerda dos corações, fixadas em solução de formol a 10% tamponada, foram embebidas em parafina, em um período de cerca de 24 horas após o início da fixação. Cortes medindo quatro micrômetros foram corados com tricromo de masson para ser analisado a presença de tecido fibroso resultante da reação cicatricial promovida pelo infarto agudo do miocárdio. A gravidade e a extensão do IAM foram observadas para cada caso. O patologista não sabia a qual grupo correspondia cada lâmina. Os achados foram classificados nos seguintes graus, para se compor uma escala histológica de lesão miocárdica: (0) Sem alterações; (1) Leve - dano miócito focal ou pequena degeneração multifocal com ligeiro grau de processo inflamatório; (2) Moderado - extensa degeneração miofibrilar e/ou processo inflamatório difuso¹⁶. A análise quantitativa foi realizada utilizando o software ImageJ® (v.1.21, National Institute of Health, USA) em que foi avaliado as áreas de fibrose contidas no miocárdio em relação ao tecido fisiologicamente normal. Desse modo, constatou-se parâmetros como a porcentagem de indução do infarto do miocárdio, a intensidade da fibrose e a proporção da área da cicatriz no infarto agudo do miocárdio do grupo Placebo em comparação com o grupo Trimetazidina.

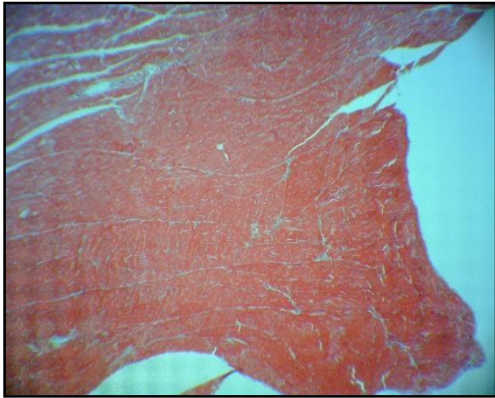


Figura 1. Estudo histopatológico demonstrando tecido miocárdico

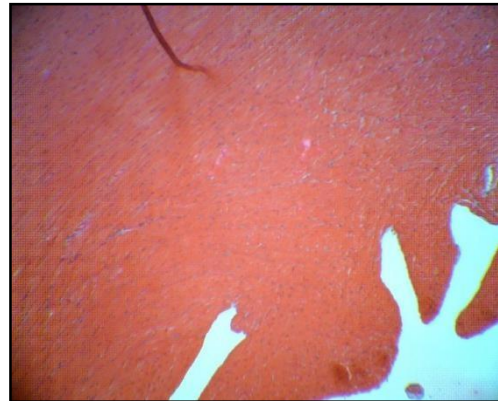


Figura 2. Estudo histopatológico demonstrando tecido miocárdico sem alterações

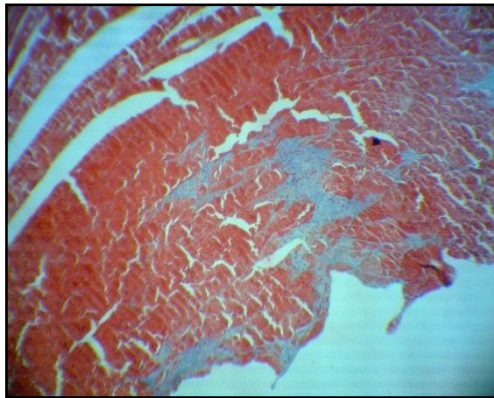


Figura 3. Estudo histopatológico demonstrando tecido miocárdico com alterações histológicas leves.

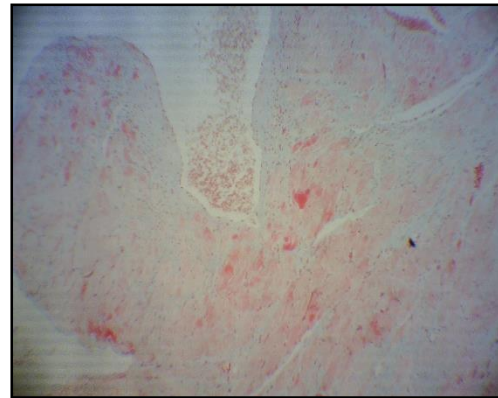


Figura 4. Estudo histopatológico demonstrando tecido miocárdico com alterações histológicas moderadas

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o software estatístico SPSS® para Windows (v.21.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Para a análise estatística usou-se o teste t de Student para comparação de médias com distribuição normal e Anova para comparar médias que não possuem distribuição normal. Para as variáveis quantitativa utilizou-se o teste qui-quadrado.

Os resultados foram expressos em forma de tabelas e gráficos, os quais foram elaborados com o Excel® (v.2016, Microsoft®, San Francisco, CA). Em todas as análises, estabeleceu-se 0,05 como probabilidade á do erro tipo I, sendo considerado estatisticamente significativo o valor de $P < 0,05$ (IC 95%).

Resultados

Foram incluídos 72 ratos divididos entre grupo Placebo(P) com n=30, Trimetazidina (TMZ) com n=30 e o grupo Controle(C) n=12, sendo que esse último citado não sofreu qualquer tipo de procedimento ou tratamento. Os ratos que compunham os grupos possuíam média de peso de 381,40g. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas quanto as características anatômicas ou clínicas entre ambos os grupos.

Parâmetros Histopatológicos

Quando analisamos a indução experimental de IAM nos animais de experimentação notamos uma maior proporção no grupo placebo em comparação ao grupo controle e Trimetazidina, sendo esta diferença estatisticamente significativa (Em que $p=0,07$ se refere a diferença entre os 3 grupos e a respectiva diferença entre cada grupo é demonstrada logo acima das setas pontilhadas). Estes dados estão demonstrados no **Gráfico 1**.

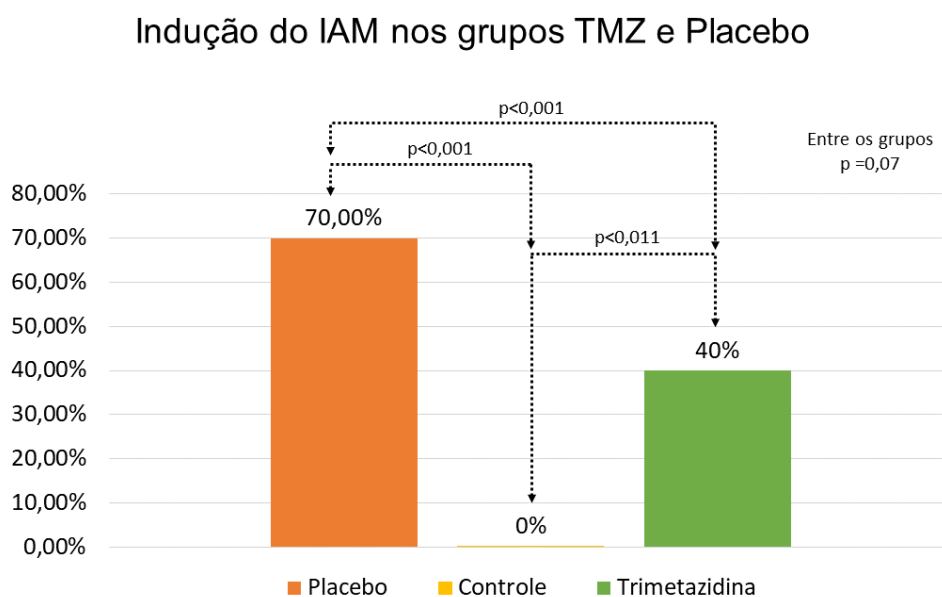


Gráfico 1. Indução do infarto agudo do miocárdio nos grupos Placebo e Trimetazidina

Ao se analisar a intensidade da fibrose notou-se diferentes graus de intensidade que foram classificadas em sem alterações, leve e moderada. Essa relação e os seguintes dados podem ser vistos no **Gráfico 2**. Desse modo, foi visto que a fibrose esteve ausente em 60% do grupo pré tratado com Trimetazidina e apenas 30% no grupo placebo. Em relação a classificação de intensidade leve, essa

corresponde a 60% do grupo P e 40% referente ao grupo T. No último parâmetro de classificação, moderada, corresponde a 10% do grupo Placebo e não houve nenhum animal do grupo Trimetazidina correspondendo a esse aspecto histológico. O grupo controle não sofreu nenhum tipo de processo de indução de infarto, portanto, não apresentou nenhum grau de fibrose.

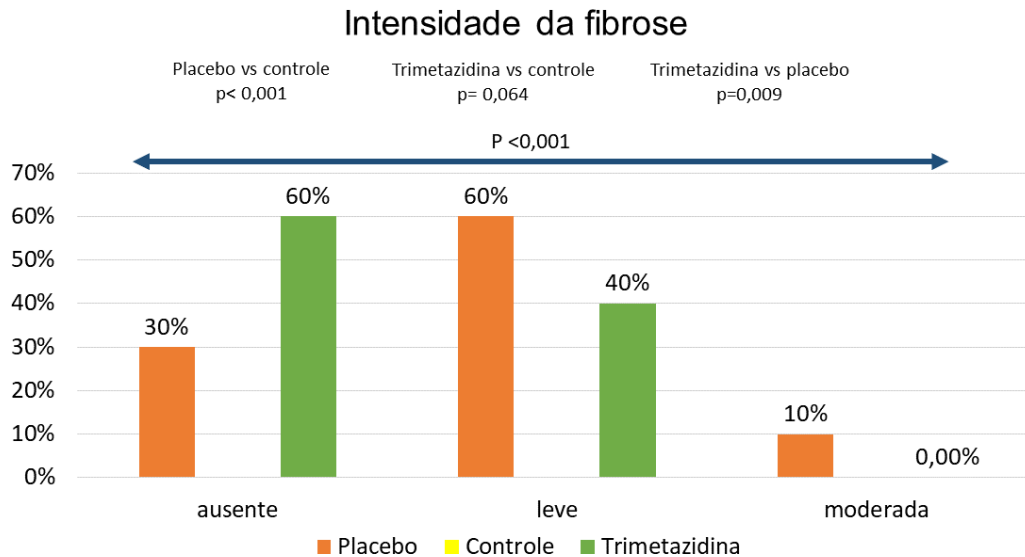


Gráfico 2. Intensidade da fibrose classificada em ausente, leve e moderada comparada entre os grupos Placebo, Trimetazidina e Controle

Ainda sobre a histologia, foi avaliado a proporção da área da cicatriz no infarto do músculo cardíaco, que é definida pela área de tecido fibrótico em relação ao tecido cardíaco sem alterações patológicas.

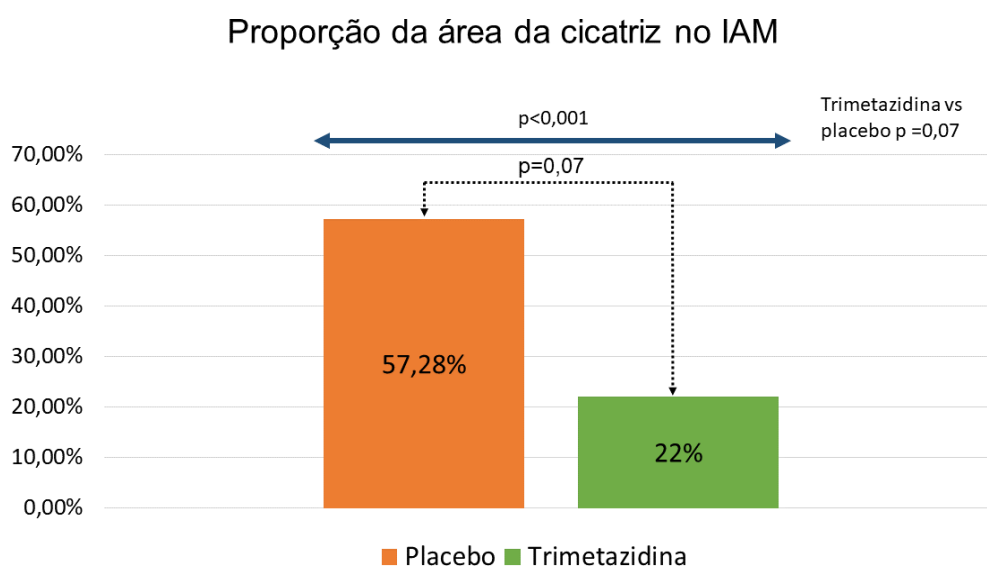


Gráfico 3. Indução do infarto agudo do miocárdio nos grupos Placebo e Trimetazidina

Como pode ser visto no **Gráfico 3**, esse parâmetro em relação ao grupo Placebo corresponde a 57,28%. Por outro lado, no grupo Trimetazidina, 22%, sendo significativamente menor em comparação com o grupo Placebo.

Parâmetros Eletrocardiográficos

Foram analisados os traçados eletrocardiográficos dos grupos que foram submetidos ao infarto do miocárdio e do grupo controle a fim de realizar o diagnóstico do infarto por meio desse exame. Os resultados encontram-se na **Tabela 1**. O infarto do miocárdio foi diagnosticado em um maior número no grupo Placebo, correspondendo a 66,7% dos indivíduos. No grupo Trimetazidina, correspondeu a 48% dos indivíduos e no grupo Controle não houve indivíduos infartados. Esses resultados foram altamente significativos indo de encontro com o resultado da análise histológica quando em comparação entre os grupos analisados.

Controle	Placebo	Trimetazidina	Significância
0%	66,7%	48,0%	0,005

Tabela 1. Indução do infarto agudo do miocárdio nos grupos Placebo e Trimetazidina

Com relação a extensão da área infartada avaliada pelo eletrocardiograma, foi notado um maior número de derivações no grupo P em relação ao grupo TMZ. Essa diferença significativa de derivações é apresentada na **Tabela 2**.

Controle	Placebo	Trimetazidina	Significância
0,17±0,58	1,76±1,48	1,28±1,49	0,008

Tabela 2. Avaliação extensão do infarto segundo as derivações no eletrocardiograma

No entanto, quando se analisou as regiões acometidas, não houve um predomínio quer seja nas regiões anterior, inferior, lateral ou ínfero lateral no grupo Placebo e no Trimetazidina. Os resultados detalhados das regiões acometidas em todos os grupos encontram-se na **Tabela 3**.

	Controle	Placebo	Trimetazidina	Significância
Anterior	0%	0%	4%	p= 0,132
Inferior	0%	38,1%	32%	
Lateral	0%	4,8%	0%	
Inferior e lateral	0%	14,3%	12%	

Tabela 3. Região do coração acometida de acordo com o eletrocardiograma

Peso do Coração

A partir dos resultados apresentados no **Gráfico 4**, nota-se que houve um aumento da média do peso do grupo Placebo em relação ao grupo Trimetazidina, podendo, então, correlacionar com os efeitos advindos da insuficiência cardíaca no período de segmento. Esses, que foram minimizados no grupo pré tratado com a Trimetazidina previamente ao infarto.

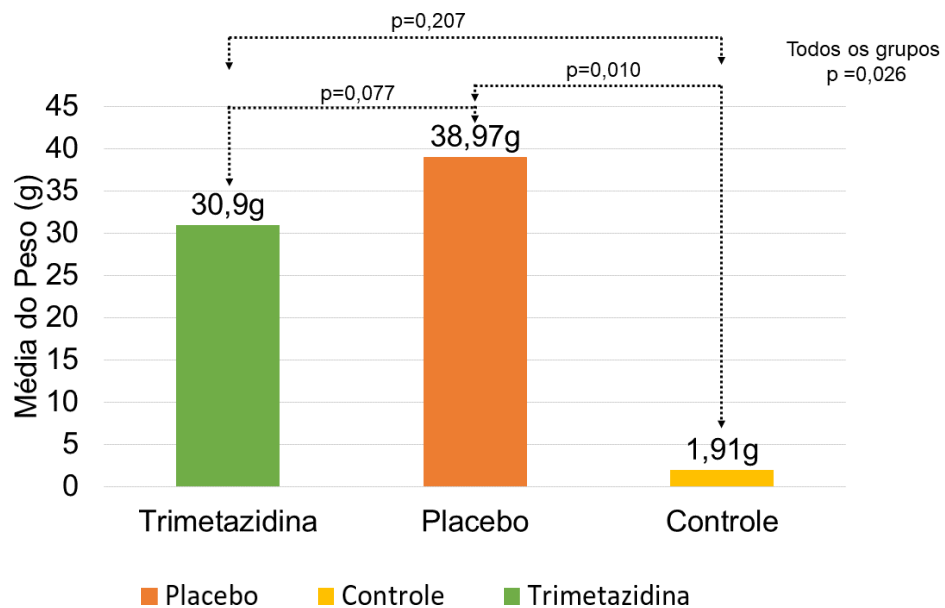


Gráfico 4. Comparação entre o peso dos corações dos ratos entre os grupos do estudo

Discussão

Em pacientes com doença coronariana é fundamental a redução da extensão da área infartada após obstrução coronária. Para que isso ocorra há vários métodos, dentre eles, angioplastia de resgate ou trombolíticos. No entanto são poucas as

informações publicadas em relação a fármacos como a Trimetazidina para esse intuito. Assim, este estudo experimental, mostra pela primeira vez que, a Trimetazidina, fármaco utilizado na atualidade para controle sintomático da angina estável, por meio de suas propriedades, reduz o número de infartos em um grupo pré tratado e, quando presente o infarto nesse grupo, sua área de extensão é menor em comparação ao que não foi previamente tratado. Baseado no estudo de Acikel et al.¹⁶, sobre lesão miocárdica induzida por isoproterenol, em que classificam histologicamente os diferentes graus de fibrose miocárdica, os dados obtidos nesse estudo foram classificados sob esses mesmos parâmetros, que podem ser observados no **Gráfico 2**. Esses dados confirmam, sob outra perspectiva, resultados demonstrados anteriormente em uma pesquisa de Lavanchy N e col. que avaliaram os efeitos da trimetazidina sobre o dano metabólico induzido pela isquemia por espectroscopia no coração isolado de ratos, que concluiu que a proteção das estruturas miocárdicas envolvidas na transferência de energia pode ser devido a uma redução da acidose intracelular induzida por isquemia sob o efeito da TMZ¹⁰.

A Trimetazidina

Estudos evidenciam, que a Trimetazidina(TMZ) reduz a lesão de isquemia-reperusão após procedimentos de revascularização¹⁷⁻¹⁹ e melhora da função cardíaca na insuficiência cardíaca²⁰⁻²². Assim, o fármaco apresenta-se como um modulador que já está aprovado em mais de 80 países para o tratamento sintomático da angina estável crônica²³. A TMZ é referida como uma substância com efeitos metabólicos e anti-isquêmicos sem qualquer efeito na hemodinâmica cardiovascular. Seus benefícios têm sido atribuídos a: 1) preservação dos níveis intracelulares de trifosfato de adenosina (ATP) e de fosfocreatina, com o mesmo oxigênio residual; 2) redução da acidose, sobrecarga de cálcio e acúmulo de radicais livres induzidos pela isquemia²⁴⁻²⁷; 3) preservação das membranas celulares.

Em 2003, Marzilli e Klein publicaram metanálise comparando a eficácia da Trimetazidina com a monoterapia, com betas bloqueadores ou bloqueadores de canal de cálcio com bons resultados para o tratamento da angina sintomática. 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 glicose¹². 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^{28,29}. Na isquemia aumenta gradativamente a importância da glicose na produção de ATPs. 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 oxigênio³⁰. Este mecanismo poderia ser capaz de minimizar a disfunção isquêmica e melhorar o desempenho do coração. Estudos mostram que a produção de ATP aumenta em 33% com o uso de TMZ²¹. Esta é a principal razão da melhora da função contrátil da célula cardíaca mesmo naqueles pacientes em tratamento convencional, já que o mecanismo de ação da Trimetazidina é único e complementar à terapia padrão.

O Modelo de Infarto

Um método comumente usado em modelos de infarto experimental é o da ligadura coronariana em que o coração é exposto através de uma toracotomia esquerda e uma ligadura da porção proximal da artéria coronária^{31,32}. Assim, além de ser mais complexo do que o realizado nesse estudo, é um método invasivo que necessita de um suporte ventilatório. Apresentando, também, uma mortalidade de cerca de 50% relacionada a uma maior incidência de eventos de morbimortalidade não relacionados ao infarto do miocárdio, como infecções e pneumotórax³³.

Nesse contexto, o isoproterenol, método continuamente realizado mundialmente em estudos, foi escolhido para ser o agente indutor do infarto do miocárdio (IM) devido sua efetividade, praticidade e menor morbidade e mortalidade dos animais já que buscamos avaliar o efeito protetor da Trimetazidina e não se desejava interferência de acometimentos não relacionados ao IM³⁴.

Mortalidade na indução

Em relação à mortalidade, os dados resultantes do estudo demonstraram uma mortalidade de 10% nos grupos infartados no período de indução. Esse valor apresentou-se abaixo dos dados encontrados na literatura, apontando o IAM induzido por isoproterenol como causador de mortalidade nesse modelo experimental. Acikel

et al.¹⁶ relataram mortalidade de 33,33% em ratos submetidos a administração de isoproterenol.

A administração de isoproterenol causou infarto do miocárdio em 70% dos animais do grupo placebo (P), enquanto se observou 40% no grupo Trimetazidina assim como apresentado no **Gráfico 1**, levando também a outras alterações teciduais em diferentes graus, conforme relatado anteriormente com base na literatura¹⁶, e expresso no **Gráfico 2**.

Assim, esse presente estudo encoraja o aprofundamento em relação ao uso de fármacos a fim de reduzir a extensão ou, até mesmo, limitar o acontecimento do infarto, proporcionando uma maior sobrevida às pessoas. Portanto, estudos clínicos podem ser realizados para confirmar esses resultados.

Conclusões

Com base nos resultados apresentados, concluímos que o modelo de infarto do miocárdio induzido por isoproterenol em ratos foi adequadamente reproduzido viabilizando a constatação que a Trimetazidina reduziu o número de animais infartados em relação ao grupo placebo, que a área infartada foi menor no grupo TMZ em relação ao grupo placebo e que esses resultados foram comprovados tanto do ponto de vista histológico quanto eletrocardiográfico.

Referências

1. Nicolau JC, Baracioli LM, Serrano Jr CV, Giraldez RR, Kalil Filho R, Lima FG, et al. A influência do plano de saúde na evolução a longo prazo de pacientes com infarto agudo do miocárdio. Arq Bras Cardiol. 2008; 91(6):377-81.
2. Malta DC, Cezário AC, Moura L, Morais Neto OL, Silva Junior JB. A construção da vigilância e prevenção das doenças crônicas não transmissíveis no contexto do Sistema Único de Saúde. Epidemiol Serv Saúde. 2006; 15(3):47-65.
3. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart. 2000; 83(3):361-6.

4. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007; 28(20): 2525-38.
5. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000; 21(18):1502-13.
6. Antman EM. ST-Elevation Myocardial Infarction: management. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease.* Philadelphia: Saunders; 2008. p.1233-99.
7. Ulgen MS, Akdemir O, Toprak N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal-averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2001; 77(2-3):255-62.
8. Guler N, Eryonucu B, Gunes A, Guntekin U, Tuncer M, Ozbek H. Effects of trimetazidine on submaximal exercise test in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003; 17(4):371-4.
9. Katz AM. Is the failing heart energy depleted? *Cardiol Clin.* 1998; 16(4):633-44.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Sushamakumari S, Jayadeep A, Kumar JS, Menon VP. Effect of carnitine on malondialdehyde, taurine and glutathione levels in heart of rats subjected to myocardial stress by isoproterenol. *Indian J Exp Biol.* 1989; 27(2):134-7.
14. Nair PS, Shyamala Devi CS. Efficacy of mangiferin on serum and heart tissue lipids in rats subjected to isoproterenol induced cardiotoxicity. *Toxicology.* 2006; 228(2-3):135-9.
15. Goldstein JL, Brown MS. Progress in understanding the LDL receptor and HMG-CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. *J Lipid Res.* 1984; 25(13):1450-61.
16. Acikel M, Buyukokuroglu ME, Erdogan F, Aksoy H, Bozkurt E, Senocak H. Protective effects of dantrolene against myocardial injury induced by isoproterenol in rats: biochemical and histological findings. *Int J Cardiol.* 2005 2; 98(3):389-94.

17. Lopatin Y. Metabolic cardiac protection is beneficial in patients undergoing coronary revascularization: is it necessary afterwards? *Heart Metab.* 2013; 58:25-30.
18. Xu H, Zhang WJ, Zhou YJ, Zhou ZM, Ma HY, Hu B, et al. Effects of trimetazidine therapy on left ventricular function after percutaneous coronary intervention, *Chin. J. Cardiol.* 2013; 41(3):205-9.
19. Zhang N, Lei J, Liu Q, Huang W, Xiao H, Lei H. The effectiveness of preoperative trimetazidine on myocardial preservation in coronary artery by-pass graft analysis. *Cardiol.* 2015; 131(2):86-96.
20. Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2005; 91(2):161-5.
21. Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P, Silipigni C, Rossodivita A, Pala M, et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor in patients with heart failure, *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(5):922-98.
22. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Någren K, Scheinin M, Hesse B. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circul.* 2008; 118(12):1250-8.
23. Lopatin YM, Rosano GM, Fragasso G, Lopaschuk GD, Seferovic PM, Gowdak LH. Rationale and benefits of trimetazidine by acting on cardiac metabolism in heart failure. *Internat J Cardiol.* 2016; 203:909-15.
24. Mathias W Jr, Tsutsui JM, Andrade JL, Kowatsch I, Lemos PA, Leal SM. Value of Rapid Beta-Blocker Injection at Peak Dobutamine-Atropine Stress Echocardiography for Detection of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(9):1583-9.
25. Salustri A, Fioretti PM, McNeill AJ, Pozzoli MM, Roelandt JR. Pharmacological stress echocardiography in the diagnosis of coronary artery disease and myocardial ischaemia: a comparison between dobutamine and dipyridamole. *Eur Heart J* 1992; 13(10):1356-62.
26. Severi S, Picano E, Michelassi C, Lattanzi F, Landi P, Distanto A, et al. Diagnostic and prognostic value of dipyridamole echocardiography in patients with suspected coronary artery disease. Comparison with exercise electrocardiography. *Circul* 1994; 89:1160-73.
27. Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, Djordjevic-Dikic A, Stojkovic S, Nedeljkovic M. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. Head-to-head comparison of exercise, dobutamine, and dipyridamole tests. *Circul.* 1994 9; 90(3):1168-76.
28. Braile DM. In: *Cardioplegia sanguínea isotérmica anterógrada e retrógrada de baixo volume.* São José do Rio Preto;1997.

29. Herrmann JLV, Stefanini E. Drug therapy. Choosing the best schedule. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo*. 2003; 13(2):196-203.
30. Pichon G, Rousseau D, Helies C. Control by Trimetazidine of the energy substrate balance in ventricular myocyte. *J Moll Cell Cardiol*. 1999; 31:A88.
31. Brofman PR, Carvalho KA, Guarita-Souza LC, Rebelatto C, Hansen P, Senegaglia AC, et al. Transplante celular: análise funcional, imunocitoquímica e histopatológica em modelo experimental de miocardiopatia isquêmica utilizando diferentes células. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2004;19(3):261-6.
32. Guarita-Souza LC, Carvalho KA, Rebelatto C, Senegaglia AC, Hansen P, Furuta M. A comparação entre o transplante de células tronco mononucleares e mesenquimais no infarto do miocárdio. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2005; 20(3):270-8.
33. Goldman S, Raya TE. Rat infarct model of myocardial infarction and heart failure. *J Card Fail*. 1995;1(2):169-77.
34. Ahmed KK, Rana AC, Dixit VK. Effect of Calotropis procera latex on isoproterenol induced myocardial infarction in albino rats. *Phytomedicine*. 2004; 11(4):327-30.