

O Uso Da Trimetazidina Na Cardiopatia

Isquêmica

Enrico Lobão Brentano¹

João Pedro Calixto Sardenberg¹

Laura Santos Tarré²

Thaís Sampayo Ferreira¹

Mauro Pereira de Carvalho Salek³

Resumo: A cardiopatia isquêmica é uma das principais causas de morbimortalidade no Brasil e no mundo. Entre sua apresentação mais grave, a morte súbita ocorre em mais de 40% dos casos e, entre esses, metade não consegue sequer chegar ao hospital. Devido a tal gravidade e prevalência dessa doença na população, o clínico deve estar preparado para tratar e identificar pacientes com doença arterial coronariana em todas as suas formas de apresentação, a fim de evitar o pior desfecho. Neste sentido, diversos fármacos são utilizados para tratar a cardiopatia isquêmica. Entre eles, há a trimetazidina, um fármaco metabólico que atua inibindo a enzima 3-acetil-CoA tiolase de cadeia longa, última enzima da beta-oxidação. Por esse mecanismo ocorre um desvio da metabolização dos ácidos graxos para oxidação da glicose, o que leva a um menor consumo de oxigênio pelo miocárdio e melhor aporte de ATP. É evidente, então, que a trimetazidina reduz os sintomas e a ocorrência da isquemia miocárdica, melhorando a qualidade de vida do paciente. **Palavras chave:** Trimetazidina; Cardiopatia isquêmica; Tratamento

Abstract: Ischemic heart disease is one of the main causes of morbidity and mortality in Brazil and worldwide. Among its

¹ Graduanda(o) do 4º ano do curso de Medicina da FTESM

² Graduanda do 3º ano do curso de Medicina da FTESM e monitora da disciplina de Iniciação à Prática Médica I

³ Professor da disciplina Iniciação à Prática Médica I

most severe presentation, sudden death occurs in more than 40% of cases and, among these, half cannot even reach the hospital. Due to such severity and prevalence of this disease in the population, the clinician must be prepared to treat and identify patients with coronary artery disease in all its forms of presentation, in order to avoid the worst outcome. In this sense, several drugs are used to treat ischemic heart disease. Among them, there is trimetazidine, a metabolic drug that acts by inhibiting the long-chain 3-acetyl-CoA thiolase enzyme, the last beta-oxidation enzyme. By this mechanism, there is a shift from the metabolism of fatty acids to the oxidation of glucose, which leads to a lower consumption of oxygen by the myocardium and a better supply of ATP. It is evident, then, that trimetazidine reduces the symptoms and the occurrence of myocardial ischemia, improving the patient's quality of life. **Keywords:** Trimetazidine; Ischemic heart disease; Treatment

Caso Clínico

M. F. 55 anos, masculino, dá entrada no setor de emergência relatando dor precordial que irradiava para membro superior esquerdo durante a prática de atividade física. Relata melhora da dor após o término do exercício. Paciente apresenta obesidade, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) há 6 anos e pai com histórico de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) aos 48 anos. Nega tabagismo e patologias renais. Foram solicitados exames que, associados ao histórico clínico, levaram ao diagnóstico de Angina Estável. O tratamento foi iniciado com administração de betabloqueadores. No entanto, dois meses depois o paciente retornou ao hospital relatando manutenção dos sintomas anginosos, mesmo com os betabloqueadores na dose máxima, sendo então a trimetazidina associada a terapêutica.

Cardiopatia Isquêmica

A cardiopatia isquêmica ocorre quando há um desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Em geral essa oferta está prejudicada devido a uma obstrução arterial, frequentemente causada por placa de ateroma (CARVALHO & SOUSA, 2001). O coração é um órgão aeróbico e na falta/diminuição da oferta de O₂ surgem complicações, ele-

vando a morbimortalidade do paciente. Como o fluxo sanguíneo cardíaco vai pelas coronárias, essas patologias representam situações ligadas à circulação coronariana. Podem ser crônicas ou agudas. As crônicas são a Angina estável, clássica ou de esforço e a Angina variante ou de Prinzmetal. As agudas são a Angina instável, IAM sem supra de ST e IAM com supra ST. O prognóstico, nas duas formas depende da idade, do sexo, da função ventricular, de comorbidades associadas, da carga isquêmica a qual o miocárdio foi submetido, além da viabilidade miocárdica (SANTOS & BIANCO, 2018). Neste trabalho focaremos na Angina estável, que corresponde a situação clínica na qual indica-se o uso da trimetazidina.

Circulação Coronariana Normal

Há um equilíbrio entre a oferta e a demanda. A oferta está relacionada ao fluxo coronariano e a demanda ao MVO_2 – volume de O_2 demandado pelo miocárdio. A demanda está especialmente relacionada ao inotropismo (contratilidade), FC, pré-carga (retorno venoso, volume) e pós-carga (pressão aórtica). Esses 4 fatores fazem o coração aumentar/diminuir a demanda metabólica. A oferta deve ser exatamente proporcional, para mais e para menos (FELICIANO & HENNING, 1999; BOUDOULAS & LEIER, 2000). Quando há aumento do metabolismo da célula miocárdica há aumento da produção de adenosina, que sai da musculatura cardíaca e migra para a microcirculação coronariana, onde faz vasodilatação coronariana. Por consequência há um aumento do fluxo coronariano, ou seja, em momentos de maior demanda o organismo é capaz de aumentar a oferta. A adenosina só é capaz de vasodilatar a coronária pois ela não estava plenamente dilatada – em repouso ela está contraída por exemplo, havendo uma reserva vasodilatadora capaz de, com o aumento da adenosina, dilatar as coronárias (FELICIANO & HENNING, 1999). Dessa forma, só consegue manter o equilíbrio quando há aumento da demanda devido a essa reserva vasodilatadora.

Angina Clássica, Estável Ou De Esforço

Fisiopatologia

A fisiopatologia está ligada às placas lipídicas, que se iniciam com uma placa de cálcio, em que se depositam lipídios, as LDL-oxidada. Essa placa de ateroma será responsável por diminuir o fluxo coronariano. Em repouso pode não ter dor precordial pois embora haja uma placa de ateroma na coronária e conseqüente baixo fluxo, há um MVO₂ reduzido. Nessa situação ele já está usando a reserva vasodilatadora para manter o fluxo basal, evitando a dor em repouso. Já no esforço, há um aumento do MVO₂ enquanto o fluxo sanguíneo não pode aumentar, uma vez que as coronárias já estão plenamente dilatadas para manter o fluxo de repouso. Então nesse momento há aumento da demanda sem conseguir aumentar o fluxo, gerando um desequilíbrio que causa a dor precordial (MONTALESCOT et al., 2013). A célula miocárdica fica em hipóxia, desviando o metabolismo de aeróbico para anaeróbico, produz pouca adenosina trifosfato (ATP), libera substâncias que alteram o limiar do nociceptor (prostaglandinas, leucotrienos) e o paciente sente a dor. Essa dor faz com que ele pare o exercício ou tente se acalmar a fim de retornar ao equilíbrio.

Sintomas

Paciente apresenta uma dor em aperto no peito, em opressão, por vezes em queimação, tem uma distribuição por todo o dimídio superior esquerdo, podendo irradiar para mandíbula, epigástrio, escápula, dorso, ombro esquerdo e braço esquerdo, sendo desencadeada por um esforço físico ou estresse e aliviada com o repouso ou medicamentos. (ALVES et al., 2010; CESAR et al., 2014). Paciente apresenta o sinal de Levine, em que o paciente coloca o punho fechado no peito e dobra o tronco, demonstrando a dor anginosa.

Fatores de risco

Por se originar de uma placa de ateroma existem fatores de risco associados, como hereditariedade (parentes homens de 1º grau < 55 anos e mulheres < 65 anos), obesidade, sedentarismo, dislipidemia HDL < 40 e elevação de LDL, resistência insulínica, HAS e síndrome metabólica. Além desses, a idade também interfere, sendo maiores de 45 anos nos homens e

55 anos nas mulheres. A presença de 3 ou mais fatores é indicativo de pior prognóstico (ANTMAN et al, 2000).

Desenvolvimento

O quadro clínico da cardiopatia isquêmica é variado de acordo com a síndrome clínica que o paciente está apresentando. Entretanto a dor anginosa está frequentemente presente e é caracterizada pela sensação de aperto, compressão, constrição, estrangulamento ou queimação espalhada na região precordial (retroesternal). Habitualmente o paciente relata essa sensação com a mão espalmada sobre essa região. Essa dor constantemente irradia para região de braço esquerdo, nuca, mandíbula, região epigástrica (CARVALHO & SOUSA, 2001).

O tratamento da cardiopatia isquêmica se dá, classicamente, pelo uso de fármacos do grupo dos hemodinâmicos que alteram a relação de oferta e demanda de oxigênio no coração. Entre eles, encontram-se os betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio e nitratos. Dessa forma, diminuem o consumo de oxigênio pelo miocárdio ou aumentam o fluxo sanguíneo para o coração. Entretanto, há também os fármacos do grupo dos metabólicos que possuem um diferente mecanismo de ação. No coração adulto, cerca de 70 % da produção de ATP é fornecida pelos ácidos graxos em aerobiose (FRÁGOLA & AZZOLA, 2018). Esse órgão é o maior consumidor de oxigênio por grama de tecido (com extração máxima de oxigênio a partir do sangue arterial, mesmo em repouso), em razão da sua alta necessidade de ATP (PEREIRA et al, 2007). Nesse sentido, o uso de um substrato capaz de oferecer uma maior quantidade de energia é o ideal.

Em uma comparação rápida, podemos utilizar o ácido palmítico como referência de um ácido graxo livre, uma vez que a maioria dos ácidos graxos do nosso organismo possuem 16 carbonos e o ácido palmítico representa 50% deles. O ácido palmítico, antes de participar da beta-oxidação, deverá ser ativado para entrar na mitocôndria, processo que consome 2 ATPs. Já na mitocôndria, ele sofrerá 7 beta-oxidações, com a produção de 1 NAD e 1 FAD reduzidos em cada uma, para dar origem a 8 moléculas de acetil-CoA. Essas moléculas de acetil-CoA participarão do ciclo de Krebs, produzindo 3 NAD reduzidos, 1 FAD reduzido e 1 GTP. Por fim, essas co-

enzimas reduzidas irão se encaminhar para a cadeia respiratória. Nela, cada NAD reduzido formará o equivalente a 3 ATPs (Uma vez que passa pelos 3 complexos nos quais são feitas as reações exergônicas com maior liberação de energia e a energia livre restante é capaz de proporcionar o bombeamento de prótons para matriz), o FAD reduzido gerará o equivalente a 2 ATPs (só passa por dois dos três complexos onde há as reações mais exergônicas). Portanto, ao final desse processo, teremos para cada ácido palmítico 1 preparação para entrar na mitocôndria = -2 ATPs; 7 beta-oxidações = 7 NAD e 7 FAD reduzidos; 8 ciclos de Krebs = 24 (8x3) NAD reduzidos, 8 FAD reduzidos e 8 GTPs. Dessa forma, temos 31 NADs (3 ATPs cada) + 15 FADs (2 ATPs cada) + 8 GTPs (um ATP cada) - 2 ATPs → 93 ATPs + 30 ATPs + 8 ATPs - 2 ATPs = 129 ATPs.

Por outro lado, utilizando a glicose como substrato de fonte energética, teremos um saldo líquido de 2 ATPs na glicólise (4 formados e 2 utilizados) + 2 NAD ou FAD reduzidos dependendo da lançadeira utilizada em aerobiose + 2 NAD reduzidos na transformação de dois piruvatos para dois acetil-CoA + 2 ciclos de krebs (3 NAD + 1 FAD + 1 GTP) → 2 ATPs + 6 (2 x 3) ou 4 (2x2) ATPs + 6 (2x3) ATPs + 24 ATPs (2x (3x3 + 2x1 + 1x1)) = 38 ou 36 ATPs dependendo da lançadeira (NELSON & COX, 2019).

Tendo em vista que o ácido palmítico possui 16 carbonos e produz 129 ATPs, então ele é capaz de produzir aproximadamente 8 ATPs por carbono. A glicose, por sua vez, tem 6 carbonos e produz 38 ou 36 ATPs, ou seja, produz cerca de 6 ATPs por molécula de carbono. Dessa forma, é possível concluir que há uma maximização da produção de ATPs por substrato quando utilizado o ácido graxo.

Em uma eventual hipóxia, o metabolismo aeróbico residual do coração utilizado é fundamentalmente o dos ácidos graxos livres (FRÁGOLA & AZZOLA, 2018). Porém, como prevalece a anaerobiose, o miocárdio realizará muita glicólise. Dessa forma, encontramos um quadro de diminuição do pH plasmático e intracelular por dois diferentes mecanismos:

1) Reoxidação do NAD reduzido:

Ao final da glicólise, o piruvato é capaz de seguir diferentes cami-

nhos metabólicos dependendo da disponibilidade de oxigênio. Em aerobiose, o piruvato irá até a mitocôndria, onde sofrerá ação da enzima piruvato desidrogenase se transformando em acetil-CoA. Os 2 NAD reduzidos, coenzimas derivadas da vitamina B e, portanto, não armazenáveis, produzidas na glicólise precisarão ser reoxidadas. Dessa forma, será utilizada uma das duas lançadeiras (Glicerol-Fosfato ou malato) para essa finalidade. Por sua vez, em anaerobiose, o piruvato se transformará em lactato. Essa reação é catalisada pela LDH, a qual possui como coenzima o NAD reduzido que é reoxidado ao doar dois hidrogênios ao piruvato (NELSON & COX, 2019).

2) Inibição alostérica da enzima piruvato desidrogenase:

A beta-oxidação será a via metabólica preferencial do coração na aerobiose, como já explicado. Diante desse quadro, produzirá acetil-CoA. Essa molécula modula negativamente a piruvato desidrogenase. Portanto, a relativa alta taxa de beta-oxidação suprime o caminho da oxidação da glicose por realizar um efeito inibitório direto nessa enzima (FRÁGOLA & AZZOLA, 2018). O piruvato, produto final da glicólise, por sua vez, será ainda mais destinado no sentido metabólico da anaerobiose, formando mais lactato.

Em um cenário de baixa de oxigênio, a produção de ATP inevitavelmente será afetada, o que terá consequências na função contrátil e na homeostasia cardíaca, o que eleva as concentrações internas de cálcio e sódio. A beta-oxidação, ainda que seja a via aeróbica preferencial, também será afetada. Tendo em vista que os níveis de oxigênio estão reduzidos, as vias metabólicas que levam à fosforilação oxidativa serão afetadas, conseqüentemente, há o acúmulo de metabólitos dos ácidos graxos (FRÁGOLA & AZZOLA, 2018).

Dessa forma, com a soma desses fatores (aumento da concentração de lactato, cálcio, sódio e metabólitos do ácido graxo), haverá um cenário de diminuição da capacidade de contração do coração e do limiar energético para a formação de uma arritmia ventricular (FRÁGOLA & AZZOLA, 2018).

Mecanismo DE AÇÃO

As células cardíacas têm como sua principal fonte energética a oxidação dos ácidos graxos de cadeia longa, proveniente de um processo conhecido como beta-oxidação. Esta via de oxidação ocorre na mitocôndria e forma grandes concentrações de acetil-CoA, as quais vão elevar a velocidade do ciclo do ácido cítrico e, conseqüentemente, da cadeia respiratória, consumindo grandes concentrações de oxigênio e formando altas quantidades de ATP (NELSON & COX, 2019).

A alta demanda de oxigênio resultante da beta-oxidação pode ser prejudicial em pacientes que apresentem doença arterial coronariana (DAC), uma cardiopatia isquêmica. Este quadro de DAC será, então, resultante de uma má perfusão das coronárias frente à demanda das células cardíacas, sendo que, em geral, ocorre um estreitamento dos vasos decorrente de doença aterosclerótica (KUMAR et al., 2021). Com isso, diante deste processo em que ocorre a redução do fluxo sanguíneo no miocárdio, isto é, uma isquemia cardíaca, a oxidação da glicose e do lactato é reduzida enquanto a dos ácidos graxos é aumentada, resultando, portanto, em uma maior demanda de oxigênio (GUNES et al., 2009).

Tendo em vista que a cardiopatia isquêmica é uma das principais causas de morbimortalidade no Brasil e no mundo, é evidente a necessidade da diminuição dos episódios isquêmicos, sendo essencial que o paciente controle os fatores de risco e inicie o tratamento medicamentoso (RIBEIRO et al., 2005). Diante disso, com a finalidade de reverter a elevada demanda de oxigênio frente ao quadro isquêmico, foi desenvolvida a Trimetazidina – nome comercial Vastarel® - um medicamento que atua independente dos efeitos hemodinâmicos. Sua ação se dá a partir da inibição da 3-acetil-CoA tiolase de cadeia longa, enzima final da beta-oxidação. Assim, ocorre um desvio do metabolismo dos ácidos graxos para a oxidação da glicose no coração, o que fornece menos ATP, entretanto exige menos oxigênio, sendo benéfico diante de um cenário isquêmico (BRUNTON et al., 2019).

Além de inibir a beta-oxidação, a trimetazidina aumenta a atividade da piruvato desidrogenase, restabelecendo a homeostase entre a oxidação da glicose e glicólise, que se apresenta desequilibrada durante a isquemia.

Nessa terapêutica, ocorre a redução do consumo de oxigênio durante a síntese de ATP, redução do acúmulo de cálcio e diminuição da produção de prótons, o que acabaria por limitar o aumento da acidez intracelular. Ademais, a correção do desequilíbrio energético faz com que ocorra um acúmulo reduzido de sódio no citoplasma dos cardiomiócitos, diminuição da formação de espécies reativas de oxigênio e redução da infiltração de neutrófilos, tendo como resultado a estabilização da membrana celular (CHRUSCIEL et al., 2014).

Cabe comentar, que a melhora da resistência mecânica do sarcolema compreende uma ação da trimetazidina que apresenta relevante papel na isquemia miocárdica aguda. Após um episódio isquêmico, quando ocorre a reperfusão da região, o sarcolema acaba sofrendo um estresse oxidativo, o que leva à lesão celular. Dessa forma, com a ação da trimetazidina, a resistência do sarcolema das células vivas da região reperfundida aumenta, de modo a auxiliar na redução da lesão tecidual, ou seja, diminui a área de necrose além de proteger as células contra apoptose. Ademais, este medicamento poderá também restaurar a função mitocondrial, prejudicada pelo quadro de isquemia, o que confere à droga mais uma característica anti-isquêmica (CHRUSCIEL et al., 2014).

É válido ressaltar, ainda, a importância da ação da trimetazidina para pacientes com insuficiência cardíaca de origem isquêmica. Foi observado que neste quadro ocorre uma exacerbação da atividade simpática em detrimento da parassimpática. Diante disso, a trimetazidina age reduzindo essa hiperatividade simpática e aumentando as influências vagais, o que melhora a classe funcional e a função ventricular esquerda nestes pacientes (GUNES et al, 2009).

Por fim, apesar dos efeitos benéficos da trimetazidina nas cardiopatias isquêmicas, este fármaco pode causar desconforto gastrointestinal, náuseas e vômitos, estando eventualmente relacionado a episódios de trombocitopenia, agranulocitose e disfunção hepática. Além disso, também foi relatado que o medicamento em questão pode aumentar o risco de doença de Parkinson, especialmente em pacientes idosos que apresentem algum comprometimento da função renal. Por esta razão, a European Medicines Agency (EMA) limitou o uso da trimetazidina sendo recomendado somente

como tratamento de segunda escolha da angina estável para os pacientes que apresentassem um controle inadequado por agentes antianginosos de primeira escolha, ou que de alguma forma mostrassem intolerância a estes fármacos (BRUNTON et al., 2019).

Conclusão

Tendo em vista o seu modelo de atuação, atualmente a trimetazidina é recomendada como segunda linha de atuação em associação com drogas de efeito hemodinâmico. A sua vantagem é por atuar através de outro mecanismo de ação, em sinergismo, mas sem sobreposição de efeitos. Estudos clínicos demonstraram o aumento da capacidade funcional (conforme classificação da New York Heart Association), aumento da capacidade física (conforme teste ergométrico em esteira), redução nos volumes ventriculares e aumento da contratilidade cardíaca (conforme ecocardiograma) e redução dos níveis séricos de BNP- Brain Natriuretic Peptide (conforme dosagem sanguínea) em pacientes portadores de insuficiência cardíaca. Além disso, outro estudo (TRIMPOL II) realizado em 426 pacientes com angina estável, induzida pelo esforço, tratados com metoprolol foram distribuídos aleatoriamente para trimetazidina (20 mg três vezes ao dia) ou placebo. Ao fim de 12 semanas, a terapia com trimetazidina mostrou associação com tempo maior para o aparecimento da depressão do segmento ST durante o exercício, maior tempo para o aparecimento de angina, com aumento da carga de exercício e menor média semanal de episódios anginosos (ROSO et al., 2008). Dessa forma, torna-se evidente que sua utilização pode se apresentar benéfica ao paciente na redução da isquemia e alívio dos sintomas.

Referências Bibliográficas

ALVES, L.; CESAR, J. & HORTA, B. **Prevalence of Angina Pectoris in Pelotas (south of Brazil)**. Arq Bras Cardiol. 95(2):179-85, 2010.

ANTMAN, E.M.; COHEN, M; BERNINK, P.J.; MCCABE, C.H.; HORACEK, T.; PAPUCHIS, G. et al. **The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making**. JAMA. 284(7):835-42, 2000.

BOUDOULAS, H. & LEIER, C.V. **Clinical perspective: myocardial perfusion pressure in the age of af-**

terload reduction. ACC Current Journal Review 9: 27-31, 2000.

BRUNTON, L.; HILAL-DANDAN, R. & KNOLLMAN, B. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman.** 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.

CARVALHO, A.C.C. & SOUSA, J.M.A. **Cardiopatia isquêmica.** Rev Bras Hipertens vol 8(3): julho/setembro de 2001.

CESAR, L.; FERREIRA, J.; ARMAGANIJAN, D.; GOWDAK, L.; MANSUR, A. & BODANESE, L. et al. **Diretriz de Doença Coronária Estável.** Arq Bras Cardiol. 103(2 Supl. 2):1-59, 2014.

CHRUSCIEL, P.; RYSZ, J. & BANACH, M. **Defining the role of trimetazidine in the treatment of cardiovascular disorders: some insights on its role heart failure and peripheral artery Disease.** Drugs. 74, 971-980, 2014.

FELICIANO, L. & HENNING, R.J. **Coronary artery blood flow: physiologic and pathophysiologic regulation.** Clin Cardiol 22: 775-86, 1999.

FRÁGOLA, J.P.O. & AZZATO, F. **Trimetazidina y angina crónica estable: del metabolismo cardíaco al uso actual: trimetazidine and coronary stable heart disease. Trimetazidine and coronary stable heart disease.** 2018. Disponível em: http://adm.meducatium.com.ar/contenido/articulos/15700850087_1096/pdf/15700850087.pdf. Acesso em: 19 out. 2021.

GUNES, Y. et al. **Os efeitos da trimetazidina na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em pacientes com insuficiência cardíaca.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]. 2009, v. 93, n. 2 [Acessado 12 Outubro 2021], pp. 154-158. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2009000800014>>. Epub 13 Out 2009.

KUMAR, V.; ABBAS, A. & ASTER, J. **Robbins Patologia Básica.** 10. ed. Rio de Janeiro: GEN | Grupo Editorial Nacional, 2021

MONTALESCOT, G.; SECHTEM, U. & ACHENBACH, S. et al. **ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology.** Eur Heart J. 2013;34(38):2949-3003, 2013.

NELSON, D. & COX, M. **Princípios da Bioquímica de Lehninger.** 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

PEREIRA, G.; MOTA, P. & LOUREIRO, J. **Isquemia do miocárdio.** 2007. Actas Bioquímica. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/1119/19/18128_ulsd_20_Actas_Bioquimica_8_Seminario_XVIII.pdf. Acesso em: 19 out. 2021.

RIBEIRO, L.; RIBEIRO, J.; STEIN, R. & POLANCZYK, C. **Trimetazidina em pacientes com angina estável de difícil controle e diabetes melito tipo 2: um ensaio clínico randomizado.** Pós-graduação em ciências da saúde da Universidade federal do Rio Grande do Sul: cardiologia e ciências cardiovasculares. Porto Alegre, dezembro de 2005.

ROSO, D. C.; MOSSMANN, M. & KÖHLER, I. **Novos medicamentos: trimetazidina, ivabradina, rimonabanto, vareniclina e alisquireno.** 2008. Disponível em: http://sociedades.cardiol.br/sbc-rs/revista/2008/13/Novos_medicamentos_trimetazidina_ivabradina.pdf. Acesso em: 19 out. 2021.

SANTOS, E. & BIANCO, H. **Atualizações em doença cardíaca isquêmica aguda e crônica.** Rev Soc Bras Clin Med. 16(1):52-8, 2018.

TRIMETAZIDINA. Bula do medicamento Vastarel® MR. Laboratórios Servier do Brasil Ltda. e Les Laboratoires Servier Industries - França. Disponível em: <https://static-webv8.jet.com.br/drogaosuper/Bulas/7898029558809.pdf>.