REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

O PAPEL DA TRIMETAZIDINA NO TRATAMENTO DA ANGINA MICROVASCULAR: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE ROLE OF TRIMETAZIDINE IN THE TREATMENT OF MICROVASCULAR ANGINA: A LITERATURE REVIEW

Ciências da Saúde • 19/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/794963698

Yasmin Barros Corrêa[1]

Caio Nogueira Affiune Silva[2]

Arnaud Gabriel Louise Alexandrine Rosique[3]

Ana Laura de Deus Tavares[4]

Leticia Ferreira Soares Vely[5]

Natália Souza Mendonça Telho[6]

Karina Aparecida Resende[7]

Kécia Faria de Oliveira Amorim[8]

RESUMO

A angina microvascular constitui uma manifestação da disfunção microvascular coronariana, cujo tratamento farmacológico ainda apresenta limitações quanto à eficácia das estratégias disponíveis. Este estudo teve como objetivo analisar as evidências sobre os efeitos da trimetazidina nos desfechos clínicos e funcionais de pacientes com angina microvascular. Realizou-se uma revisão narrativa estruturada da literatura, com buscas nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e LILACS, incluindo publicações entre 2021 e 2026. Foram selecionadas 14 publicações, compreendendo 12 revisões, um consenso de especialistas e um estudo observacional. Após a identificação das sobreposições, sete investigações clínicas originais, juntamente ao estudo observacional, fundamentaram a síntese qualitativa dos desfechos. Os resultados favoráveis mais frequentes envolveram redução dos sintomas anginosos, melhora da tolerância ao exercício e dos parâmetros de isquemia miocárdica, além de benefícios relacionados à função endotelial, qualidade de vida e perfusão miocárdica. Entretanto, foram identificados resultados divergentes e limitações relacionadas à heterogeneidade metodológica, ao reduzido número de estudos primários independentes e à escassez de comparações diretas com outros antianginosos. Conclui-se que a trimetazidina apresenta potencial como terapia adjuvante na angina microvascular, embora sejam necessários estudos clínicos robustos para estabelecer sua eficácia e seu posicionamento terapêutico.

Palavras-chave: Trimetazidina; angina microvascular; disfunção microvascular coronariana; INOCA.

ABSTRACT

Microvascular angina is a manifestation of coronary microvascular dysfunction, for which pharmacological treatment remains limited

by uncertainties regarding the effectiveness of available therapeutic strategies. This study aimed to analyze the evidence on the effects of trimetazidine on clinical and functional outcomes in patients with microvascular angina. A structured narrative literature review was conducted using the PubMed/MEDLINE, Scopus, and LILACS databases, including publications from 2021 to 2026. Fourteen publications were selected, comprising 12 reviews, one expert consensus statement, and one observational study. After identifying overlapping evidence, seven original clinical investigations, together with the observational study, formed the basis for the qualitative synthesis of outcomes. The most frequently reported favorable findings included reduced anginal symptoms, improved exercise tolerance, and improvements in myocardial ischemia parameters, along with benefits related to endothelial function, quality of life, and myocardial perfusion. However, conflicting results and limitations associated with methodological heterogeneity, the small number of independent primary studies, and the scarcity of direct comparisons with other antianginal agents were identified. In conclusion, trimetazidine shows potential as an adjunctive therapy for microvascular angina, although robust clinical studies are needed to establish its efficacy and therapeutic role.

Keywords: trimetazidine; microvascular angina; coronary microvascular dysfunction; INOCA.

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de mortalidade no Brasil, destacando-se a síndrome coronariana crônica (SCC) por seu impacto clínico e socioeconômico (Virani et al., 2023; Cesar et al., 2025). A angina pectoris constitui uma manifestação clínica frequente da SCC, caracterizada tipicamente

por desconforto torácico desencadeado pelo esforço e aliviado pelo repouso, tradicionalmente associado à isquemia miocárdica decorrente de obstrução coronariana epicárdica (Cesar et al., 2025).

Embora a investigação da isquemia miocárdica tradicionalmente enfatize a presença de obstrução coronariana epicárdica, uma parcela dos pacientes apresenta isquemia demonstrável na ausência de lesões obstrutivas, condição denominada isquemia com artérias coronárias não obstrutivas (INOCA) (AlShaikh et al., 2024; Vrints et al., 2024). A INOCA é uma condição heterogênea e compreende diferentes mecanismos fisiopatológicos, incluindo disfunção microvascular coronariana (DMC), vasoespasmo coronariano ou a coexistência de ambos (Virani et al., 2023).

A DMC compromete a regulação do fluxo sanguíneo miocárdico por alterações funcionais e estruturais. As alterações funcionais incluem redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, aumento da atividade vasoconstritora e comprometimento da resposta vasodilatadora, enquanto as estruturais compreendem remodelamento vascular, fibrose perivascular e rarefação capilar. Esses mecanismos elevam a resistência microvascular e limitam o aumento do fluxo coronariano diante da demanda metabólica, resultando em isquemia miocárdica mesmo na ausência de obstrução epicárdica significativa (Marchini et al., 2024; Tang et al., 2025; Wen et al., 2026). Clinicamente, a DMC pode manifestar-se como angina microvascular (AMV), frequentemente associada a fatores de risco cardiovasculares tradicionais (Lee et al., 2022; Vrints et al., 2024).

Epidemiologicamente, a INOCA é mais prevalente em mulheres, especialmente entre 45 e 65 anos. No estudo *Women's Ischemia*

Syndrome Evaluation (WISE), cerca de 62% das mulheres encaminhadas à angiografia por suspeita de doença isquêmica não apresentavam obstrução coronariana significativa (AlShaikh et al., 2024; Cesar et al., 2025). A AMV também tem relevância prognóstica: em uma coorte de 686 pacientes, observou-se incidência de 7,7% de eventos cardiovasculares adversos maiores em um ano (Lee et al., 2022).

Segundo o Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS), o diagnóstico definitivo de AMV requer sintomas isquêmicos, ausência de obstrução coronariana significativa, evidência objetiva de isquemia e demonstração de disfunção microvascular (Chen et al., 2023; Marchini et al., 2024). Para a investigação desses critérios, utilizam-se métodos não invasivos, como PET e ressonância magnética de perfusão, e testes funcionais invasivos, incluindo a reserva de fluxo coronariano (CFR), que avalia a capacidade de aumento do fluxo, e o índice de resistência microcirculatória (IMR), que quantifica a resistência microvascular. A reserva fracionada de fluxo (FFR) auxilia na avaliação de estenoses epicárdicas, enquanto a provocação com acetilcolina permite identificar alterações vasomotoras, contribuindo para a diferenciação dos fenótipos da INOCA (Tang et al., 2025).

O tratamento da DMC combina mudanças no estilo de vida, controle dos fatores de risco e terapia antianginosa, que inclui betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, ivabradina, ranolazina e trimetazidina. Persistem, contudo, limitações nas evidências sobre estratégias dirigidas especificamente à disfunção microvascular (Marchini et al., 2024; Cesar et al., 2025; Khandkar et al., 2025).

Nesse contexto, a trimetazidina (TMZ) é um antianginoso com ação predominantemente metabólica, cuja inibição da 3-cetoacil-CoA tiolase favorece a oxidação da glicose em detrimento dos ácidos graxos. Essa mudança aumenta a eficiência do metabolismo miocárdico, uma vez que a oxidação da glicose requer menor consumo de oxigênio para a produção energética, contribuindo para a manutenção da disponibilidade de ATP e para maior tolerância celular em condições de isquemia (Marchini et al., 2024; Chomaničová; Silva; Alemany, 2023). Adicionalmente, evidências experimentais sugerem efeitos vasculoprotetores mediados pela ativação da via AMPK, com aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico e preservação da integridade endotelial (Qu et al., 2025).

Embora não constitua tratamento de primeira linha para a angina microvascular, A TMZ pode ser considerada como terapia adjuvante em pacientes selecionados (Cesar et al., 2025; Khandkar et al., 2025). No ensaio randomizado ATTRACT, em pacientes com doença coronariana obstrutiva e angina persistente, a TMZ proporcionou maior melhora na frequência de angina e na pontuação global do *Seattle Angina Questionnaire* que o alopurinol (Viana et al., 2024). No estudo observacional V-GOOD, com 1.026 pacientes brasileiros com SCC, a adição de TMZ 80 mg/dia à terapia habitual associou-se à redução progressiva das crises anginosas (Gowdak et al., 2025). Como ambos incluíram predominantemente pacientes com SCC obstrutiva, seus resultados não podem ser extrapolados diretamente para a AMV (Viana et al., 2024; Gowdak et al., 2025).

Diante da escassez de evidências específicas para essa população, este estudo tem como objetivo analisar os efeitos da TMZ nos desfechos clínicos e funcionais em adultos com AMV.

2. METODOLOGIA

2.1. Tipo de Estudo e Pergunta de Pesquisa

Este estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa estruturada da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa. A investigação foi orientada pela estrutura PICO, considerando como população (P) adultos com angina microvascular, no contexto de isquemia com artérias coronárias não obstrutivas (INOCA) e disfunção microvascular coronariana; como intervenção (I), a trimetazidina, isolada ou associada a outras terapias; como comparador (C), quando disponível, placebo, tratamento convencional ou outros antianginosos; e como desfechos (O), sintomas anginosos, capacidade funcional, tolerância ao exercício, qualidade de vida, parâmetros de isquemia, perfusão miocárdica e função microvascular. A pergunta norteadora foi: “Quais são as evidências disponíveis sobre o papel da trimetazidina, isoladamente ou em comparação a outras terapias antianginosas, na melhora dos sintomas e dos desfechos clínicos de pacientes com angina microvascular associada à disfunção microvascular coronariana?”

2.2. Estratégia de Busca e Seleção dos Estudos

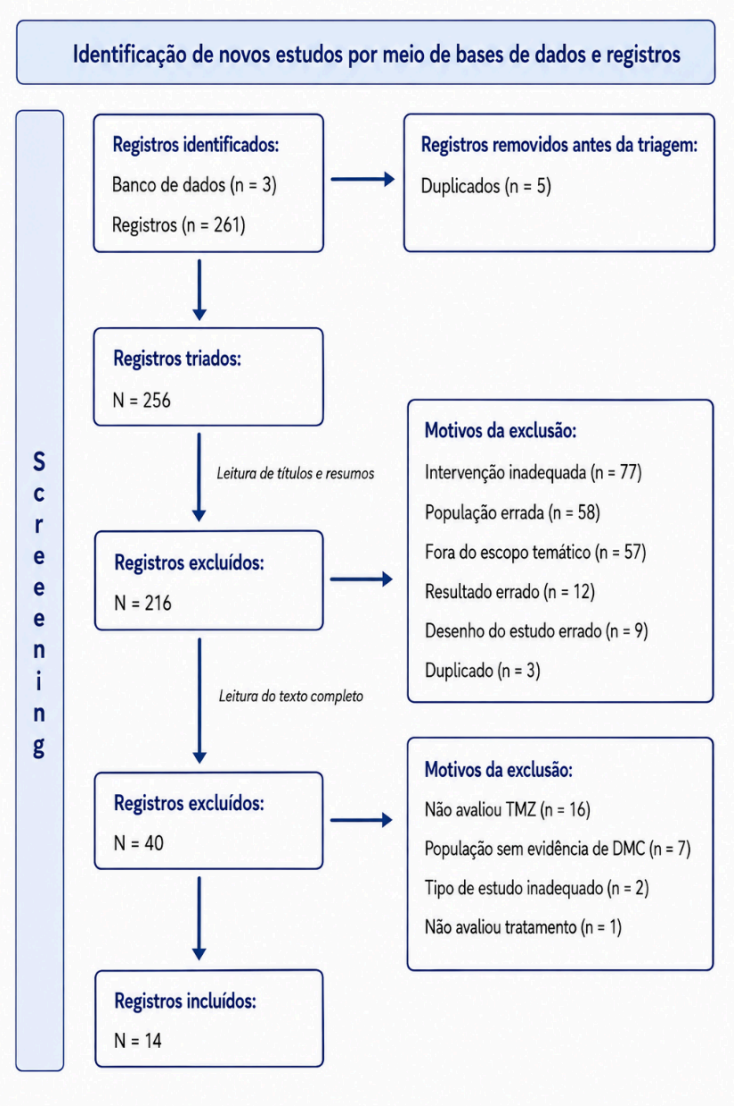
A busca bibliográfica foi realizada nas bases *PubMed/MEDLINE*, *Scopus* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no período de maio a julho de 2026, utilizando combinações dos termos “trimetazidine”, “microvascular angina”, “coronary microvascular dysfunction” e “INOCA”, associados pelos operadores booleanos AND e OR. Foram consideradas publicações entre 2021 e 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol, com texto completo disponível.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados ou não, meta-análises, artigos de revisão que abordassem pacientes com angina microvascular, INOCA ou disfunção microvascular coronariana e apresentassem evidências sobre a trimetazidina como estratégia terapêutica. Diante da escassez e heterogeneidade das evidências específicas, a presença de grupo comparador, dose definida ou duração determinada do tratamento não constituiu requisito obrigatório de elegibilidade, sendo essas características analisadas quando disponíveis.

Foram excluídas publicações duplicadas, fora do escopo temático, com população incompatível, foco exclusivo em doença coronariana obstrutiva ou ausência de informações específicas sobre a trimetazidina. Também foram excluídos estudos que apenas mencionassem o fármaco incidentalmente, sem resultados ou discussão passíveis de extração.

A seleção foi conduzida por um único revisor (a autora) e ocorreu mediante leitura dos títulos e resumos, seguida de avaliação integral das publicações potencialmente elegíveis. O processo de identificação, triagem e elegibilidade foi adaptado do PRISMA 2020 e está apresentado na Figura 1.

FIGURA 1. Triagem de dados



2.3. Extração e Síntese dos Dados

A extração dos dados foi padronizada em planilha própria e contemplou identificação e delineamento do estudo, estudos de referência e principais resultados abordando população, intervenção (dose e duração), comparador, desfechos avaliados, quando disponíveis.

Foram considerados como estudos primários os registros de pesquisas clínicas originais referenciados nas publicações selecionadas, incluindo estudos randomizados e não randomizados, mencionados em mais de uma publicação, e seus achados foram contabilizados uma única vez na síntese de resultados, evitando duplicação e sobreposição das evidências. As referências incluídas foram comparadas quanto aos desfechos clínicos e funcionais.

Não foi aplicada ferramenta formal de risco de viés. As limitações metodológicas das evidências foram consideradas na interpretação e constituem limitação do estudo.

Os resultados foram sintetizados de forma descritiva e qualitativa, considerando delineamento, intervenções e desfechos avaliados. Os achados foram organizados por domínios de resposta terapêutica e classificados como (a) favoráveis, quando apresentou melhora atribuída a TMZ no desfecho avaliado; (b) neutros, quando ausência de diferença demonstrada ou de melhora identificada no desfecho; (c) desfavorável, quando resultado significativamente pior atribuído a TMZ; e (d) inconclusivo/conflitante, quando evidência insuficiente, imprecisa ou resultados divergentes entre investigações. A interpretação considerou a consistência e independência das evidências, suas limitações metodológicas e a aplicabilidade dos resultados à população com angina microvascular.

3. RESULTADOS

A estratégia de busca identificou 261 publicações potencialmente elegíveis. Após a etapa de triagem, 40 foram selecionadas para leitura do texto completo, das quais 14 atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídas na síntese dos resultados. Quanto ao delineamento das publicações, tem-se 12 artigos de revisão (85,7%), dos quais cinco foram classificados como revisões sistemáticas (35,7%) e sete como revisões não sistemáticas (50,0%), além de um consenso de especialistas (7,1%) e um estudo observacional (7,1%). As principais características das publicações incluídas estão apresentadas na Tabela 1.

TABELA 1. Características das publicações incluídas

Tipo de estudo	Autor e ano	Metodologia	Estudo de referência	Resultado
Artigos de revisão	Khandkar et al., 2025	Revisão sistemática	Nalbantigal et al., 1999	TMZ melhorou o desempenho no teste de esforço vs. placebo, porém apresentou resultado inferior ao atenolol em comparação direta.
	Boerhout C.K.M. et al., 2023	Revisão	F. Leonardo, 1999;	Em 16 pacientes com ANOCA, a TMZ não reduziu significativamente os episódios de angina.
	Abouelnour A., 2021	Revisão sistemática	Nalbantigal et al., 1999; Rogacka D., 2000	TMZ prolongou o tempo total de exercício e o tempo até depressão de ST de 1 mm, além de reduzir a depressão máxima de ST; em estudo comparativo, o atenolol apresentou melhores resultados.
	Toleva O., 2025	Revisão	Leonardo F., 1999; Nalbantigal et al., 1999;	Resultados conflitantes: um estudo não mostrou

			Rogacka D., 2000;	melhora da angina ou do tempo até depressão de ST, enquanto outros dois demonstraram melhora da angina, do tempo de exercício e do tempo até depressão de ST.
	Silva R., 2025	Revisão	Nalbantigal et al., 1999	TMZ prolongou o tempo total de exercício e o tempo até depressão de ST de 1 mm vs. placebo.
	Marchini F., 2024	Revisão sistemática	Bairey Merz CN., 2020; Dézsi CA, 2026; Leonova IA, 2017;	TMZ associada à terapia habitual por 3 meses melhorou sintomas, qualidade de vida e tolerância ao exercício, com melhora da perfusão miocárdica e função endotelial.
	Al Bitar M., 2025	Revisão	Nalbantigal et al., 1999	Em 35 pacientes com DMC, TMZ aumentou o tempo de

				exercício e o tempo até alterações do segmento ST vs. placebo.
	Pompeia G., 2024	Revisão narrativa	Topal E., 2006	Em pacientes com fluxo coronário lento, TMZ melhorou ET-1/NO e os sintomas de angina após 4 semanas vs. Placebo.
	Abramik J., 2025	Revisão	Giannopoulos AA., 2016; Nalbantigal et al., 1999; Rogacka D., 2000	Dois pequenos ECRs mostraram aumento do tempo de exercício e redução da isquemia no teste de esforço após TMZ.
	Vervaat FE., 2025	Revisão sistemática	Boldueva, 2020; Galin, 2016; F. Leonardo, 1999; Nalbantigal et al., 1999; Rogacka D., 2000;	Em meta-análise de 80 estudos, 5 com TMZ, houve redução significativa da frequência de angina, com o segundo maior efeito entre os tratamentos avaliados, além de aumento do tempo de exercício.

	Tang N., 2025	Revisão sistemática	Rogacka D., 2000	TMZ aumentou a tolerância ao exercício e reduziu a duração da depressão de ST; também foi associada a maior atividade de eNOS e menor estresse oxidativo.
	Soleymani M., 2022	Revisão	Leonova et al. 2017; Leonardo F., 1999; Nalbantigal et al., 1999;	Resultados conflitantes: estudos relataram aumento do tempo de exercício e melhora de sintomas, qualidade de vida, perfusão miocárdica e função endotelial.
Consensos / Diretrizes	Chen W., 2023	Consenso de especialistas	Ferrari R., 2019	TMZ aumentou a tolerância ao exercício e reduziu significativamente a duração da depressão de ST em pacientes com INOCA e DMC.
Estudo clínico	Grigorov R., 2025	Estudo observacional unicêntrico	N/A	Não houve diferença nas cinco escalas do SAQ;

		com 102 pacientes.		usuários de TMZ apresentaram maior classe CCS média (2,10 vs. 1,69; p=0,032).

Inicialmente, a análise das 12 revisões evidenciou sobreposição das evidências clínicas, caracterizada pela utilização recorrente de referências previamente publicadas. Entre as mais frequentes, destacaram-se Nalbantgil et al. (1999), citado em oito revisões, Rogacka (2000), em cinco, e Leonardo (1999), em quatro. Após a identificação e consolidação das referências repetidas, foram reconhecidas dez referências distintas relacionadas aos resultados apresentados. Destas, sete corresponderam a investigações primárias originais, enquanto três foram identificadas como publicações secundárias de revisão: Giannopoulos (2016), Bairey Merz (2020) e Dézsi (2026).

O conjunto de estudos primários, considerando as sete investigações clínicas originais referenciadas nas publicações incluídas em conjunto com o estudo observacional de Gregório et al. 2025, foram utilizadas como base para a síntese qualitativa dos desfechos, considerando os resultados reportados nas publicações incluídas e contabilizadas uma única vez, independentemente da frequência com que foram citadas nas revisões. As publicações secundárias não foram consideradas novas fontes independentes de evidência clínica, uma vez que sintetizam resultados previamente publicados, cuja contabilização adicional poderia ocasionar duplicidade dos achados.

A síntese das oito investigações primárias, conforme os resultados reportados nas publicações incluídas, evidenciou predominância de achados favoráveis à trimetazidina em diferentes parâmetros clínicos e funcionais. A redução dos sintomas anginosos foi identificada em quatro investigações (50,0%), seguida pelo aumento da tolerância ao exercício, reportado em três (37,5%), e pela melhora dos parâmetros eletrocardiográficos de isquemia, observada em duas (25,0%). Benefícios relacionados à função endotelial foram identificados em duas investigações (25,0%), enquanto melhorias na qualidade de vida, perfusão miocárdica e parâmetros de estresse oxidativo foram individualizadas em uma investigação cada (12,5%). A distribuição dos desfechos e a direção dos resultados encontram-se sintetizadas na Figura 2 e 3.

FIGURA 2. Frequência dos resultados favoráveis nas evidências primárias



FIGURA 3. Evidências primárias e direção dos resultados por desfecho avaliado

Investigação / ano	Tolerância ao exercício	Alterações de ST	Sintomas anginosos	Função endotelial	Qualidade de vida	Perfusão miocárdica	Estresse oxidativo
Nalbantgil (1999)	+	+	+	·	·	·	·
Leonardo (1999)	·	=	=	·	·	·	·
Rogacka (2000)	+	+	+	·	·	·	+
Topal (2006)	·	·	+	+	·	·	·
Galin (2016)	?	?	?	·	·	·	·
Leonova (2017)	+	·	+	+	+	+	·
Boldueva (2020)	?	?	?	·	·	·	·
Grigorov (2025) observacional	·	·	= –	·	·	·	·
Resultados favoráveis identificados (n = 8)	**3/8** 37,5%	**2/8** 25,0%	**4/8** 50,0%	**2/8** 25,0%	**1/8** 12,5%	**1/8** 12,5%	**1/8** 12,5%

+ Favorável = Neutro – Desfavorável ? Não individualizado · Sem dado específico na tabela

Grigorov: SAQ neutro e classe CCS mais elevada entre usuários de TMZ; associação observacional, sem inferência causal.
Frequências = estudos com benefício individualizável / oito investigações; não representam taxa de eficácia clínica.
Fonte: resultados reportados nas publicações incluídas na revisão narrativa. Resultados agregados não foram atribuídos aos estudos individuais.

A análise das evidências secundárias complementou os achados clínicos identificados, destacando benefícios da trimetazidina em diferentes parâmetros. As sínteses referenciadas por Marchini et al. (2024), relataram efeitos favoráveis sobre sintomas anginosos, tolerância ao exercício, qualidade de vida, perfusão miocárdica, função endotelial e perfil inflamatório. O consenso de Chen et al. (2023) também destacou melhora da tolerância ao exercício e redução da duração da depressão do segmento ST.

Entre as evidências mais recentes, destaca-se a meta-análise de (Vervaat et al., 2025) que avaliou 80 estudos envolvendo diferentes modalidades terapêuticas para INOCA, dos quais cinco investigaram a trimetazidina. Na análise da frequência de angina ela apresentoou a segunda maior estimativa de efeito entre as intervenções avaliadas (SMD = -1,74; IC95% -2,63 a -0,85), atrás apenas do tratamento com neuromodulação. Quanto à capacidade de exercício, apresentou estimativa numericamente favorável (SMD = 0,71; IC95%: -0,39 a 1,81), sendo numericamente inferior apenas pelas estatinas (SMD = 0,90; IC95%: 0,43 a 1,37), entre os tratamentos farmacológicos convencionais da AMV, e superior às estimativas reportadas para IECAs, BCCs, ranolazina e betabloqueadores. Entretanto, é importante pontuar que o intervalo de confiança associado à trimetazidina incluiu a ausência de efeito, indicando imprecisão da

estimativa para esse desfecho. Além deste, apresentou a maior diversidade de desfechos favoráveis associados à trimetazidina, reunindo evidências relacionadas à melhora da função endotelial e da perfusão miocárdica, além de benefícios clínicos sobre a qualidade de vida e a tolerância ao exercício.

Em contraste com a predominância de resultados favoráveis observada nas revisões, (Grigorov et al., 2025) apresentou a evidência clínica primária mais recente entre as publicações incluídas. Nesse estudo observacional unicêntrico, foram avaliados 102 pacientes com INOCA, com média de idade de 61 anos, dos quais 59% eram mulheres. O tratamento antianginoso foi heterogêneo, sendo utilizados BB em 59,8% dos pacientes, BCC em 44,1%, TMZ em 20,6% e nitratos em 16,7%. A gravidade da angina foi avaliada pela classificação da Canadian Cardiovascular Society (CCS), com 54,4% dos pacientes classificados como CCS II ou superior, enquanto os diferentes domínios relacionados a angina foram avaliados pelo SAQ. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos escores do SAQ entre pacientes que utilizaram ou não TMZ. Por outro lado, os usuários de TMZ apresentaram maior classe média de angina pela CCS em comparação aos não usuários (2,10 vs. 1,69; p = 0,032).

Além disso, três revisões (Khandkar et al., 2025; Soleymani et al., 2022; Toleva et al., 2025) ressaltaram limitações na consistência e robustez das evidências disponíveis. Entre as principais fragilidades apontadas pelos autores estiveram o número reduzido de estudos primários, o pequeno tamanho amostral, a heterogeneidade metodológica e a ocorrência de resultados divergentes entre alguns estudos clínicos, particularmente nas comparações da trimetazidina com outras terapias antianginosas.

4. DISCUSSÃO

Os achados desta revisão evidenciam uma importante concentração da literatura em um número restrito de estudos primários, com recorrente reutilização de evidências provenientes de trabalhos clássicos. Embora parte das publicações mais recentes tenha incorporado dados clínicos ou interpretações adicionais, parcela expressiva das conclusões disponíveis permanece fundamentada em estudos conduzidos há mais de duas décadas. Assim, o crescimento do número de revisões e sínteses sobre o tema não foi acompanhado de uma expansão proporcional das investigações clínicas originais. Essa sobreposição é particularmente relevante, pois a recorrência de resultados favoráveis em diferentes publicações não representa, necessariamente, a existência de múltiplas evidências independentes. A relevância epidemiológica e clínica atualmente reconhecida da doença microvascular contrasta, portanto, com a limitada renovação de sua base de evidências terapêuticas.

Apesar dessas limitações, os resultados são instigantes quanto ao potencial da trimetazidina. Os desfechos mais frequentemente identificados apresentam coerência com o mecanismo farmacológico do fármaco. Diferentemente dos antianginosos cuja ação depende predominantemente de modificações hemodinâmicas, a trimetazidina atua sobre o metabolismo energético miocárdico, favorecendo a oxidação da glicose em relação à utilização de ácidos graxos e aumentando a eficiência da produção de ATP. Essa propriedade oferece plausibilidade biológica aos achados relacionados ao aumento da tolerância ao exercício, à redução de parâmetros associados à isquemia e ao controle dos

sintomas anginosos, uma vez que a otimização energética pode aumentar a tolerância do cardiomiócito ao contexto isquêmico.

Paralelamente às evidências clínicas, estudos experimentais recentes têm buscado estabelecer uma relação mais direta entre os efeitos da trimetazidina e os mecanismos envolvidos na disfunção microvascular coronariana. Nesse contexto, Qu et al. (2025) demonstraram, em modelos de isquemia-reperfusão, que a trimetazidina promoveu ativação da via AMPK, com efeitos sobre a função endotelial, a biodisponibilidade de óxido nítrico e a integridade da barreira microvascular, resultando em melhora da perfusão coronária. Esses achados sugerem potencial atuação sobre componentes fisiopatológicos da disfunção microvascular, além da modulação do metabolismo energético miocárdico. Entretanto, por se tratar de evidência experimental obtida em um contexto de lesão por isquemia-reperfusão, sua aplicabilidade à angina microvascular permanece incerta.

Nesse contexto, evidências fisiológicas contemporâneas de que a TMZ pode modular parâmetros da microcirculação coronariana tem sido exploradas, embora no contexto fisiopatológico do mecanismo obstrutivo. O estudo PATMOS randomizou 71 pacientes com DAC estável submetidos à ICP para terapia padrão isolada ou associada a TMZ. Após a ICP, o grupo TMZ apresentou IMR significativamente menor (18 ± 9 vs. 24 ± 12; p=0,028) e FFR maior, embora sem diferença no CFR. A interpretação desses resultados exige cautela no contexto da DMC uma vez que a população estudada apresentava DAC epicárdica e a alteração microvascular foi avaliada no contexto pós-ICP, não correspondendo necessariamente ao fenótipo de angina microvascular. Ainda assim, o estudo acrescenta plausibilidade à investigação de efeitos da trimetazidina sobre a

microcirculação e reforça a necessidade de que esses desfechos sejam avaliados diretamente em populações com DMC.

Entre as evidências contemporâneas, meta-análise de Vervaat et al. (2025) acrescenta uma perspectiva comparativa relevante ao posicionar a trimetazidina entre as intervenções com maiores estimativas de efeito sobre a frequência de angina. Apesar de apenas cinco estudos avaliarem a trimetazidina, o fármaco apresentou uma das maiores estimativas de benefício na redução da frequência de angina e desempenho superior à maioria das terapias farmacológicas convencionais em relação à capacidade funcional. Esses achados reforçam o potencial da trimetazidina como estratégia adjuvante para controle sintomático, sobretudo considerando seu mecanismo de ação voltado à otimização do metabolismo energético miocárdico.

Os achados de Grigorov et al. (2025) contrastam com a tendência predominantemente favorável observada na literatura, uma vez que não foram identificadas diferenças significativas nos domínios do SAQ entre usuários e não usuários de trimetazidina, enquanto os pacientes tratados com o fármaco apresentaram classe CCS discretamente superior. Porém, a interpretação desse resultado levanta importantes considerações a serem reportadas.

Um aspecto particularmente relevante dos resultados de Grigorov et al. (2025) é que a ausência de diferenças significativas nos domínios do SAQ não foi exclusiva da trimetazidina. Betabloqueadores e BCC, medicações consideradas de primeira linha, também não apresentaram diferenças significativas neste instrumento. Embora o delineamento observacional não permita concluir a ausência de eficácia dessas terapias, a falta de uma resposta clínica claramente

diferenciada entre as estratégias avaliadas chama atenção para uma dificuldade mais ampla no tratamento farmacológico da INOCA.

Outra importante lacuna identificada foi a escassez de ensaios clínicos randomizados que comparem diretamente a trimetazidina com outras estratégias terapêuticas. A maior parte das evidências disponíveis deriva de estudos controlados por placebo ou de revisões baseadas em um número reduzido de ensaios clínicos, limitando a avaliação da eficácia relativa da trimetazidina em relação aos tratamentos atualmente recomendados para a angina microvascular. Até mesmo a comparação direta com atenolol, frequentemente citada nas revisões, deriva essencialmente de um único estudo clínico, repetidamente utilizado como base para diferentes revisões. Essa limitação mantém incerto o posicionamento do fármaco dentro das recomendações terapêuticas da doença.

De forma geral, os achados desta revisão indicam que a trimetazidina apresenta potencial benefício no tratamento da angina microvascular, principalmente pela melhora da capacidade funcional, redução da isquemia induzida pelo exercício e controle dos sintomas anginosos, resultados compatíveis com seu mecanismo de ação como modulador metabólico. Entretanto, a consistência dessas evidências permanece limitada pela escassez de ensaios clínicos randomizados, pela predominância de estudos com pequenas amostras, pela reutilização dos mesmos estudos primários em diferentes revisões e pela heterogeneidade dos fenótipos incluídos sob o diagnóstico de INOCA. Dessa forma, embora os resultados sejam promissores e apoiem a utilização da trimetazidina como terapia adjuvante em pacientes selecionados, as evidências atuais ainda não permitem definir com segurança seu

papel no tratamento da angina microvascular, reforçando a necessidade de estudos clínicos prospectivos e comparativos que estratifiquem os pacientes de acordo com o mecanismo fisiopatológico predominante.

Nesse contexto, os resultados favoráveis observados para a trimetazidina devem ser interpretados como promissores, porém ainda dependentes de confirmação em estudos especificamente desenhados para pacientes com angina microvascular e que avaliem o fármaco comparando aos demais tratamentos disponíveis, a fim de avaliar sua eficácia sintomática, se existe influência significativa na modulação da doença e seus potenciais benefícios.

5. CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão demonstrou que as evidências atualmente disponíveis sugerem um potencial benefício da trimetazidina como terapia adjuvante no tratamento da angina microvascular, principalmente quanto à melhora da capacidade funcional e frequência da angina. Esses achados mostram-se consistentes com o mecanismo de ação do fármaco como modulador metabólico, favorecendo maior eficiência energética do miocárdio durante episódios de isquemia.

Entretanto, a força dessas evidências permanece limitada pela escassez de estudos primários independentes e robustos, que estabeleça plausibilidade e comparação da trimetazidina com terapias farmacológicas convencionais e pela heterogeneidade dos fenótipos incluídos sob o diagnóstico de INOCA, dificultando a extrapolação dos resultados especificamente para pacientes com angina microvascular.

A literatura contemporânea demonstra a ausência de evidências suficientemente robustas para definir, com segurança, o papel da trimetazidina no tratamento da angina microvascular. Contudo, os resultados indicam que a trimetazidina representa uma estratégia terapêutica promissora para o controle sintomático da angina microvascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOUELNOUR, Amr; GORI, Tommaso. Vasomotor Dysfunction in Patients with Ischemia and Non-Obstructive Coronary Artery Disease: Current Diagnostic and Therapeutic Strategies. **Biomedicines,** v. 9, n. 12, p. 1774, 26 nov. 2021.

ABRAMIK, Joanna; MARIATHAS, Mark; FELEKOS, Ioannis. Coronary Microvascular Dysfunction and Vasospastic Angina—Pathophysiology, Diagnosis and Management Strategies. **Journal of Clinical Medicine,** v. 14, n. 4, p. 1128, 10 fev. 2025.

AL BITAR, Mohammad *et al.* Ischemia with no obstructed coronary arteries and microvascular testing procedures: a review of utility, pharmacotherapy, and current challenges. **Frontiers in Cardiovascular Medicine,** v. 12, 18 fev. 2025.

ALSHAIKH, Shereen *et al.* INOCA: Ischemia in non-obstructive coronary arteries. **American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice,** v. 42, p. 100391, jun. 2024.

AVTAAR SINGH, Sanjeet Singh; NAPPI, Francesco. Pathophysiology and Outcomes of Endothelium Function in Coronary Microvascular Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Multicenter Study. **Biomedicines,** v. 10, n. 12, p. 3010, 23 nov. 2022.

BOERHOUT, C. K. M. *et al.* Pharmacotherapy in patients with vasomotor disorders. **IJC Heart & Vasculature,** v. 48, p. 101267, out. 2023.

CESAR, Luiz A. Machado *et al.* Diretriz de Síndrome Coronariana Crônica – 2025. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** v. 122, n. 09, p. e20250619, 16 set. 2025.

CHEN, Wenqiang *et al.* Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of coronary microvascular diseases (2023 Edition). **MedComm,** v. 4, n. 6, p. e438, dez. 2023.

CHOMANIČOVÁ, Kamila; SILVA, Élida Alechaga; ALEMANY, Rosa Ventura. Metabolic study of trimetazidine using ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences,** v. 59, p. e22453, 2023.

DE SILVA, Ranil *et al.* Refractory angina: mechanisms and stratified treatment in obstructive and non-obstructive chronic myocardial ischaemic syndromes. **European heart journal,** p. ehaf284, jan. 2025.

GOWDAK, Luís Henrique Wolff *et al.* Effectiveness and Tolerability of Trimetazidine 80 mg Once Daily in Patients with Chronic Coronary Syndrome in Brazil: The V-GOOD Observational Study. **Cardiology and Therapy,** v. 14, n. 2, p. 249–265, jun. 2025.

GRIGOROV, R. *et al.* Pharmacological management of patients with ANOCA in Bulgaria: insights from a single-center registry. **Bulgarian Cardiology,** v. 31, n. 3, p. 111–115, 4 dez. 2025.

ILIC, Ivan *et al.* The imPAct of Trimetazidine on MicrOcirculation after Stenting for stable coronary artery disease (PATMOS study).

Frontiers in Cardiovascular Medicine, v. 10, p. 1112198, 2023.

JI, Bing; LIU, Xue-Bo. Patogênese, Avaliação e Tratamento da Disfunção da Microcirculação Coronariana. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** v. 121, n. 8, p. e20230767, ago. 2024.

KHANDKAR, Chinmay *et al.* An updated review on therapeutic strategies in coronary microvascular dysfunction. **International Journal of Cardiology,** v. 428, p. 133128, jun. 2025.

LEE, Seung Hun *et al.* Clinical Relevance of Ischemia with Nonobstructive Coronary Arteries According to Coronary Microvascular Dysfunction. **Journal of the American Heart Association,** v. 11, n. 9, p. e025171, 3 maio 2022.

MARCHINI, Federico *et al.* Shedding Light on Treatment Options for Coronary Vasomotor Disorders: A Systematic Review. **Cardiovascular Drugs and Therapy,** v. 38, n. 1, p. 151–161, fev. 2024.

ODANOVIĆ, Natalija *et al.* Long-term outcomes of ischaemia with no obstructive coronary artery disease (INOCA): a systematic review and meta-analysis. **Open Heart,** v. 11, n. 2, p. e002852, out. 2024.

POMPEI, Graziella *et al.* Novel diagnostic approaches and management of coronary microvascular dysfunction. **American Journal of Preventive Cardiology,** v. 19, p. 100712, set. 2024.

QU, Xiaolong *et al.* Trimetazidine: Activating AMPK Signal to Ameliorate Coronary Microcirculation Dysfunction after Myocardial Infarction. **Frontiers in Bioscience-Landmark,** v. 30, n. 1, p. 25565, 20 jan. 2025.

SOLEYMANI, Mosayeb *et al.* Updates on Pharmacologic Management of Microvascular Angina. **Cardiovascular Therapeutics,** v. 2022, p. 1–19, 25 out. 2022.

TANG, Nan *et al.* Advances in the diagnosis and management of post-percutaneous coronary intervention coronary microvascular dysfunction: Insights into pathophysiology and metabolic risk interactions. **World Journal of Cardiology,** v. 17, n. 2, 26 fev. 2025.

TOLEVA, Olga *et al.* Current Evidence-Based Treatment of Angina With Nonobstructive Coronary Arteries (ANOCA). **Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions,** v. 4, n. 7, p. 102633, jul. 2025.

VERVAAT, Fabienne E. *et al.* Treatment Modalities for Angina with Non-Obstructive Coronary Arteries (ANOCA): A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Medicine,** v. 14, n. 12, p. 4069, 9 jun. 2025.

VIANA, Tainá *et al.* Alopurinol Versus Trimetazidina para o Tratamento da Angina: Ensaio Clínico Randomizado. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** v. 121, n. 8, p. e20230659, ago. 2024.

VIRANI, Salim S. *et al.* 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. **Circulation,** v. 148, n. 9, 29 ago. 2023.

VRINTS, Christiaan *et al.* 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. **European Heart Journal,** v. 45, n. 36, p. 3415–3537, 29 set. 2024.

WEN, Wei *et al.* Exploring coronary microvascular dysfunction from functional impairment and structural damage. **Frontiers in Cardiovascular Medicine,** v. 12, p. 1600947, 29 jan. 2026.

---

[1] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Mineiros *Campus* Trindade. ORCID: https://orcid.org/0009-0004-5582-6042. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail.

[2] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Mineiros *Campus* Trindade. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[3] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Mineiros *Campus* Trindade. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[4] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Mineiros *Campus* Trindade. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[5] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Mineiros *Campus* Trindade. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[6] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Mineiros *Campus* Trindade. ORCID: https://orcid.org/0009-0002-1938-684X. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail.

[7] Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[8] Cardiologista pelo Hospital São Francisco de Assis. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail