

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA**

FELIPE GALLEGO LIMA

Estudo PREMIER-COVID-19: estudo randomizado e aberto da eficácia de trimetazidina na prevenção de injúria miocárdica aguda em pacientes hospitalizados por síndrome respiratória aguda moderada a grave causada por SARS-CoV-2

São Paulo

2026

FELIPE GALLEGO LIMA

Estudo PREMIER-COVID-19: estudo randomizado e aberto da eficácia de trimetazidina na prevenção de injúria miocárdica aguda em pacientes hospitalizados por síndrome respiratória aguda moderada a grave causada por SARS-CoV-2

Versão original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luís Henrique Wolff Gowdak

Coorientador: Prof. Dr. José Carlos Nicolau

São Paulo

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Lima, Felipe Gallego

Estudo PREMIER-COVID-19 : estudo randomizado e aberto da eficácia de trimetazidina na prevenção de injúria miocárdica aguda em pacientes hospitalizados por síndrome respiratória aguda moderada a grave causada por SARS-CoV-2 / Felipe Gallego Lima; Luís Henrique Wolff Gowdak, orientador; José Carlos Nicolau, coorientador. -- São Paulo, 2026.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2026.

1.COVID-19 2.SARS-CoV-2 3.Trimetazidina 4.Injúria miocárdica
5.Troponina 6.Síndrome respiratória aguda grave I.Gowdak, Luís Henrique Wolff, orient. II.Nicolau, José Carlos, coorient. III.Título

USP/FM/DBD-126/26

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese à minha esposa e aos meus filhos, pelo amor, apoio e compreensão ao longo desta jornada, especialmente nos quase dois anos de afastamento impostos pela pandemia. Aos meus pais, pelo investimento, incentivo e apoio incondicionais, desde a minha escolha profissional até os dias atuais.

AGRADECIMENTOS

Aos 80 pacientes e familiares que, em um momento de tantas dúvidas, incertezas e sofrimento diante da pandemia de COVID-19, acreditaram neste projeto e aceitaram participar desta pesquisa. Minha mais profunda gratidão pela confiança depositada. Este trabalho somente foi possível graças à generosidade de cada um de vocês.

De modo muito especial, manifesto meu respeito, minha solidariedade e meu reconhecimento aos familiares dos 15 pacientes que faleceram durante a internação. Em meio à dor da perda, suas trajetórias conferem a este estudo um significado que ultrapassa o campo acadêmico, lembrando-nos, de forma permanente, do sentido maior da pesquisa clínica: buscar conhecimento que possa aliviar o sofrimento humano e melhorar o cuidado aos pacientes.

Ao Professor Dr. José Carlos Nicolau, com quem tenho a honra de trabalhar há 21 anos, minha mais sincera gratidão. Ao longo de toda essa trajetória, sempre me inspirou, apoiou e ofereceu oportunidades fundamentais para o meu crescimento profissional e acadêmico. Sua confiança, generosidade e disponibilidade permanente foram essenciais para que eu me tornasse doutor e para a construção final desta tese.

Ao Professor Dr. Luís Henrique Wolff Gowdak, minha profunda gratidão por ter me apresentado com este projeto e por ter me acompanhado ao longo de todo esse processo. Sua excelência acadêmica, seu conhecimento e sua reconhecida experiência com a trimetazidina foram decisivos para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo ambiente acadêmico estimulante e pelas discussões que contribuíram para o amadurecimento desta pesquisa e para a minha formação.

Aos colegas e colaboradores envolvidos na condução deste estudo, cujo empenho e dedicação foram essenciais para a realização desta pesquisa. Meu agradecimento especial a toda a equipe multiprofissional diretamente envolvida na assistência aos pacientes internados nas unidades dedicadas à COVID-19, pelo comprometimento, pela coragem e pelo cuidado dispensado em um dos períodos mais difíceis da nossa história recente.

Ao Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo suporte acadêmico e estrutural oferecido ao longo desta trajetória. Mais do que o local onde este trabalho foi desenvolvido, o InCor é o lugar onde trabalho e me realizo profissionalmente todos os dias, há 23 anos, e ao qual devo parte fundamental da minha formação e identidade profissional.

RESUMO

Lima FG. Estudo PREMIER-COVID-19: estudo randomizado e aberto da eficácia de trimetazidina na prevenção de injúria miocárdica aguda em pacientes hospitalizados por síndrome respiratória aguda moderada a grave causada por SARS-CoV-2 [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

A injúria miocárdica, identificada pela elevação de troponina, é frequente na COVID-19 e associa-se a pior prognóstico, porém não há terapias direcionadas especificamente à cardioproteção nesse contexto. Este estudo avaliou se a adição de trimetazidina à terapia usual reduz a magnitude da injúria miocárdica em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda moderada a grave por SARS-CoV-2. Trata-se de ensaio prospectivo, randomizado e aberto, conduzido em unidade dedicada à COVID-19, no qual 80 participantes foram incluídos por intenção de tratar (40 alocados para terapia usual e 40 para trimetazidina de liberação prolongada 35 mg a cada 12 horas, com ajustes conforme função renal, durante a internação na unidade dedicada). O desfecho primário foi o pico de troponina I ultrasensível (cTnI), analisado na escala logarítmica; desfechos secundários incluíram necessidade de UTI, suporte ventilatório mecânico, mortalidade em 30 dias, tempos livres de UTI e de hospital em 30 dias, além de marcadores laboratoriais (CK-MB, BNP, dímero-D, INR e plaquetas). Entre dezembro de 2020 e fevereiro de 2021, 194 pacientes foram triados, e 80 foram randomizados sem perdas de seguimento. Não houve diferença entre os grupos no desfecho primário: mediana do log(pico de troponina) 1,24 [0,89–1,81] no grupo trimetazidina versus 1,30 [0,94–2,05] no controle ($p = 0,654$), com resultados semelhantes na análise restrita às primeiras 120 horas (1,20 [0,83–1,54] vs 1,22 [0,89–1,71]; $p = 0,441$). Também não foram observadas diferenças nos principais desfechos clínicos e laboratoriais secundários, incluindo necessidade de UTI, ventilação mecânica e mortalidade. Em análise exploratória, a elevação de troponina acima do percentil 99 identificou subgrupo com pior prognóstico, reforçando seu papel como marcador de gravidade na COVID-19. Conclui-se que, nas condições estudadas, a trimetazidina como adjuvante à terapia usual não reduziu a magnitude da injúria miocárdica mensurada por troponina em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave.

Palavras-chave: COVID-19. SARS-CoV-2. Trimetazidina. Injúria miocárdica. Troponina. Síndrome respiratória aguda grave.

ABSTRACT

Lima FG. PREMIER-COVID-19 Study: an open-label randomized trial of trimetazidine efficacy in preventing acute myocardial injury in patients hospitalized with moderate-to-severe acute respiratory syndrome caused by SARS-CoV-2. [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Myocardial injury, identified by troponin elevation, is frequent in COVID-19 and is associated with worse prognosis; however, no therapies are specifically targeted at cardioprotection in this setting. This study evaluated whether adding trimetazidine to usual care reduces the magnitude of myocardial injury in hospitalized patients with moderate-to-severe acute respiratory syndrome due to SARS-CoV-2. This was a prospective, open-label, randomized trial conducted in a dedicated COVID-19 unit. Eighty participants were included in the intention-to-treat population (40 allocated to usual care and 40 to trimetazidine modified-release 35 mg every 12 hours, with renal-function–based dose adjustments, during the dedicated unit stay). The primary endpoint was peak high-sensitivity troponin I (hs-cTnI), analyzed on the logarithmic scale. Secondary endpoints included ICU admission, mechanical ventilatory support, 30-day mortality, ICU-free days and hospital-free days at 30 days, and laboratory markers (CK-MB, BNP, D-dimer, INR, and platelet count). Between December 2020 and February 2021, 194 patients were screened and 80 were randomized, with no loss to follow-up. There was no difference between groups for the primary endpoint: median log(peak troponin) 1.24 [0.89–1.81] in the trimetazidine group versus 1.30 [0.94–2.05] in the control group ($p = 0.654$), with similar findings in the analysis restricted to the first 120 hours (1.20 [0.83–1.54] vs 1.22 [0.89–1.71]; $p = 0.441$). No differences were observed in major clinical or laboratory secondary outcomes, including ICU admission, mechanical ventilation, and mortality. In an exploratory analysis, troponin elevation above the 99th percentile identified a subgroup with worse prognosis, reinforcing its role as a severity marker in COVID-19. In conclusion, under the conditions studied, trimetazidine as an adjunct to usual care did not reduce the magnitude of troponin-measured myocardial injury in hospitalized patients with moderate-to-severe COVID-19.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Trimetazidine; Myocardial injury; Cardiac troponin; acute respiratory distress syndrome.

		Pág.
Figura 1	Envolvimento cardiovascular na COVID-19.....	17
Figura 2	Metabolismo cardíaco em condições normais.....	21
Figura 3	Alterações metabólicas durante períodos sustentados de isquemia e mecanismo de ação de trimetazidina (TMZ).....	21
Figura 4	Visão geral do Estudo PREMIER COVID-19.....	34
Figura 5	Fluxo de participantes.....	44
Figura 6	Boxplot para comparação do logaritmo do pico da troponina ao longo do seguimento.....	47
Figura 7	Boxplot para comparação do logaritmo do pico da troponina até 120 horas da randomização.....	48
Figura 8	Diagrama de vitórias para desfechos hierárquicos, Win Ratio..	54
Figura 9	Logaritmo da troponina ultrasensível durante o seguimento dos pacientes.....	75
Figura 10	Boxplot para o logaritmo da troponina ultrasensível durante seguimento dos pacientes até 120h.....	76

		Pág.
Tabela 1	Características basais da população global	45
Tabela 2	Medicações concomitantes da população global.....	46
Tabela 3	Pico de troponina ultrasensível por grupo.....	49
Tabela 4	Comparação de desfechos clínicos e laboratoriais entre os grupos.....	51
Tabela 5	Análise de subgrupos para o logaritmo do pico de troponina.....	53
Tabela 6	Comparação de desfechos clínicos e laboratoriais entre os participantes acima e abaixo do percentil 99 para pico de troponina cardíaca.....	56
Tabela 7	Mediana e quartis para o logaritmo da troponina ultrasensível por grupo.....	77
Tabela 8	Comparações múltiplas para o log(troponina) entre os grupos para 24h, 72h, 96h e 120h.....	77

Sumário

Lista de figuras**Lista de tabelas****Resumo****Abstract**

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	Injúria miocárdica na COVID-19: implicações prognósticas.....	14
1.2	Mecanismos de injúria miocárdica na COVID-19.....	15
1.3	Possíveis abordagens terapêuticas para a injúria miocárdica na COVID-19.....	18
1.4	Trimetazidina: mecanismos de ação.....	19
1.5	Trimetazidina e redução de injúria miocárdica.....	22
1.6	Trimetazidina na miocardite viral.....	24
1.7	Trimetazidina na COVID-19.....	26
2	OBJETIVOS.....	28
2.1	Objetivo primário.....	29
2.2	Objetivos secundários.....	29
3	HIPÓTESE.....	30
4	MÉTODOS.....	32
4.1	Desenho do estudo.....	33
4.2	Definições operacionais e variáveis basais.....	35
4.2.1	Síndrome respiratória aguda moderada a grave.....	35
4.2.2	Diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2.....	35
4.2.3	Fase aguda da COVID-19.....	35
4.2.4	Suporte ventilatório mecânico.....	35
4.2.5	Doença renal crônica (DRC) estágio G4.....	36
4.2.6	Síndrome Coronariana Aguda.....	36
4.2.7	Embolia pulmonar.....	36

4.2.8	Troponina acima do percentil 99.....	36
4.2.9	Definições de comorbidades e condições clínicas basais.....	36
4.3	Seleção dos participantes.....	37
4.4	Análises estatísticas.....	37
4.4.1	Cálculo amostral.....	40
4.5	Critérios de Inclusão.....	41
4.6	Critérios de Exclusão.....	41
4.7	Metodologia dos exames.....	41
4.8	Questões éticas.....	42
5	RESULTADOS.....	43
5.1	Fluxo de seleção e inclusão dos pacientes.....	44
5.2	Características dos pacientes selecionados.....	45
5.3	Desfecho primário.....	47
5.4	Desfechos secundários.....	50
5.5	Análise de subgrupos pré-especificados.....	52
5.6	Análises pós-hoc.....	54
5.6.1	Win Ratio.....	54
5.6.2	Comparação entre pacientes acima e abaixo do percentil 99.....	55
5.6.3	Segurança.....	56
6	DISCUSSÃO.....	57
6.1	Desfecho primário.....	58
6.2	Implicações clínicas.....	60
6.3	Desfechos secundários.....	61
6.4	Sugestões para novos estudos.....	62
7	LIMITAÇÕES.....	64
8	CONCLUSÃO.....	66
9	REFERÊNCIAS.....	68
10	APÊNDICE.....	74

1. Introdução

A infecção pelo SARS-CoV-2 está associada a elevada frequência de injúria miocárdica, especialmente em pacientes com formas moderadas e graves da COVID-19, configurando importante determinante de pior prognóstico clínico (1). Evidências acumuladas ao longo da pandemia sugerem que o comprometimento cardíaco não representa fenômeno isolado, mas sim manifestação de um processo fisiopatológico sistêmico e multifatorial (2,3).

1.1 Injúria miocárdica na COVID-19: implicações prognósticas

A injúria miocárdica aguda, definida pela elevação da troponina I cardíaca de alta sensibilidade (cTnI) acima do percentil 99 do limite superior de referência, foi detectada precocemente em 12,2% dos primeiros pacientes diagnosticados com COVID-19 em Wuhan (4). Relatórios subsequentes expandiram essa prevalência, indicando que entre 7% e 36% dos pacientes hospitalizados pela patologia apresentavam injúria miocárdica aguda (5–8).

A correlação entre a magnitude dessa injúria e o prognóstico clínico foi evidenciada em coortes iniciais. Em análise conduzida com 138 pacientes hospitalizados em Wuhan, observou-se que os níveis de biomarcadores cardíacos eram significativamente superiores naqueles que evoluíram para cuidados intensivos em comparação aos pacientes de enfermagem, com elevações significativas tanto na CK-MB quanto na cTnI ($p = 0,004$) (6). Complementarmente, dados obtidos em coorte de 191 pacientes ratificaram que a elevação da cTnI atua como um marcador significativamente associado ao aumento da mortalidade nessa população (5).

Com o aumento da experiência, a relevância da injúria miocárdica como preditor de desfechos fatais passou a ser corroborada por evidências globais multicêntricas. Em estudo de Shi et al. (9), envolvendo 671 pacientes com quadro

grave de COVID-19, a cTnI demonstrou superioridade prognóstica em comparação com CK-MB e mioglobina, mantendo uma associação robusta com óbito mesmo após ajustes para colinearidade (HR: 11,18).

Alinhados a esses achados, Lala et al. (1) analisaram registros eletrônicos de 2.736 pacientes em Nova Iorque, observando que 36% da coorte incluída apresentava troponina elevada. Neste estudo, que registrou 506 óbitos (18,5%), demonstrou-se que mesmo elevações discretas da cTnI se associavam significativamente a maior risco de morte (HR ajustado: 1,75; $p < 0,001$). A magnitude do risco foi proporcional ao grau de injúria: pacientes com níveis três vezes acima do limite superior da normalidade apresentaram risco três vezes maior de desfecho fatal (HR ajustado: 3,03), independentemente da gravidade clínica e de comorbidades prévias (1). A concordância entre os achados de Shi et al. e Lala et al. estabelece a cTnI como um marcador biológico essencial para estratificação de risco, variando de injúrias leves a danos miocárdicos graves (1,9).

Em meta-análise de Parohan et al. (10), que incluiu 22 estudos e 3.684 pacientes, os níveis de troponina I foram significativamente mais elevados entre os não sobreviventes quando comparados aos sobreviventes, com diferença média ponderada de 26,35 pg/mL (IC95% 14,49–38,20; $p < 0,001$). Esses achados reforçam que a elevação de troponina — frequentemente utilizada para definir injúria miocárdica quando acima do percentil 99 do limite superior de referência — se associa de forma consistente a pior desfecho, sustentando seu uso como marcador de estratificação de risco e como variável de interesse em estudos que investigam mecanismos e intervenções voltadas à redução de injúria miocárdica.

1.2 Mecanismos de injúria miocárdica na COVID-19

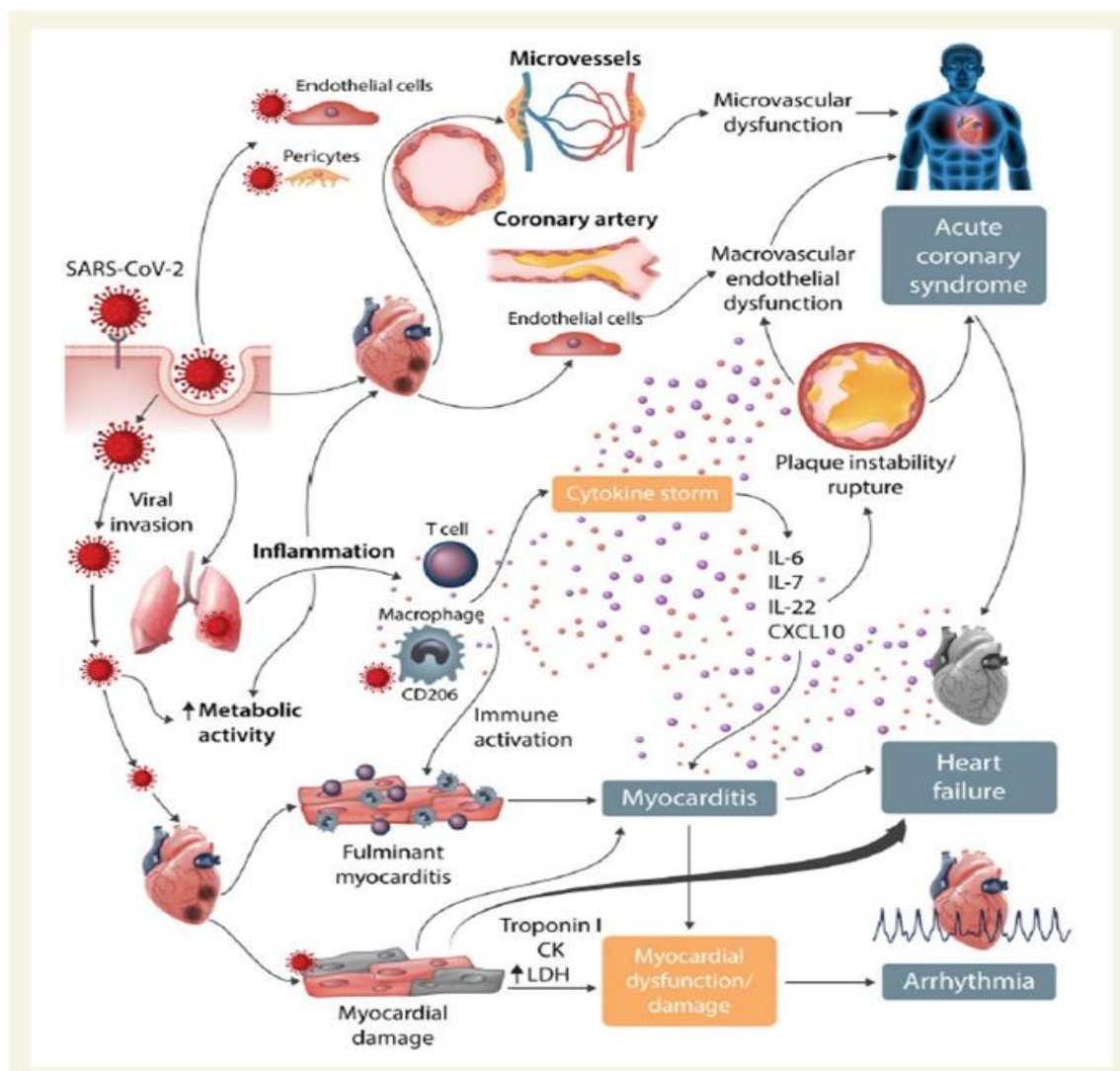
Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar a injúria miocárdica associada à COVID-19. Entre eles, destaca-se a possibilidade de infecção direta de células cardiovasculares mediada pela ligação viral ao receptor ACE2, amplamente expresso em tecido miocárdico e endotelial, o que fornece plausibilidade biológica

para dano celular direto e envolvimento cardiovascular primário (2,11). Além disso, a ativação exacerbada da resposta imune com inflamação sistêmica, recrutamento de células inflamatórias e produção de citocinas pró-inflamatórias, constitui um dos principais determinantes de dano miocárdico indireto (3,11).

Por sua vez, a disfunção endotelial associada à infecção viral e ao estado inflamatório sistêmico promove ativação de vias pró-trombóticas e formação de microtrombos, comprometendo a perfusão microvascular coronariana e contribuindo para lesão miocárdica isquêmica e inflamatória (2,12). Paralelamente, hipóxia sistêmica, instabilidade hemodinâmica e aumento da demanda metabólica cardíaca podem gerar desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio, caracterizando mecanismo adicional de injúria miocárdica secundária, principalmente em pacientes com formas mais graves da doença (1,11).

A interação entre esses processos sugere que a injúria miocárdica na COVID-19 resulta da convergência de vias inflamatórias, vasculares e metabólicas, cuja contribuição relativa pode variar conforme a gravidade da doença e as características clínicas do paciente (2,3,11,12), conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1 - Envolvimento cardiovascular na COVID-19: manifestações principais e mecanismos propostos. Adaptada de Guzik et al. (2). O SARS-CoV-2 se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) transmembrana para entrar nas células do hospedeiro, incluindo pneumócitos tipo 2, macrófagos, células endoteliais, pericitos e miócitos cardíacos, levando à inflamação e à falência de múltiplos órgãos. Em particular, a infecção de células endoteliais ou pericitos pode resultar em disfunção microvascular e macrovascular grave. Além disso, em conjunto com a hiper-reatividade imune, pode potencialmente desestabilizar placas ateroscleróticas e explicar o desenvolvimento de síndromes coronarianas agudas. A infecção do trato respiratório, especialmente de pneumócitos tipo 2, pelo SARS-CoV-2 manifesta-se pela progressão da inflamação sistêmica e pela hiperativação de células imunes, levando a uma “tempestade de citocinas”, com elevação de citocinas como IL-6, IL-7, IL-22 e CXCL10. Subsequentemente, é possível que linfócitos T e macrófagos ativados infiltram o miocárdio infectado, resultando no desenvolvimento de miocardite fulminante e dano cardíaco grave; esse processo pode ser intensificado pela tempestade de citocinas. De modo semelhante, a invasão viral pode causar dano direto aos miócitos cardíacos, levando à disfunção miocárdica e contribuindo para o desenvolvimento de arritmias.



1.3 Possíveis abordagens terapêuticas para a injúria miocárdica na COVID-19

Considerando a natureza multifatorial da injúria miocárdica na COVID-19, as abordagens terapêuticas propostas concentram-se na modulação da resposta inflamatória sistêmica, na prevenção/tratamento do estado pró-trombótico e da disfunção endotelial, no manejo do desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio por meio de suporte ventilatório e hemodinâmico, e, de forma complementar, na modulação de mecanismos celulares ligados ao metabolismo energético e à função mitocondrial; até o momento, entretanto, não há terapia especificamente direcionada ao dano miocárdico induzido pelo SARS-CoV-2, de modo que as intervenções disponíveis se baseiam sobretudo em interferir nos processos fisiopatológicos subjacentes e no manejo das complicações cardiovasculares associadas, buscando reduzir a lesão indireta mediada por citocinas, preservar a perfusão microvascular (mitigando isquemia tecidual e remodelamento fibrótico) e limitar a injúria secundária por hipóxia e aumento da demanda metabólica (1,2).

A modulação metabólica cardíaca tem sido proposta como abordagem terapêutica em diversas condições cardiovasculares associadas à isquemia e disfunção energética celular, reforçando a plausibilidade biológica de sua aplicação em cenários de injúria miocárdica associada à COVID-19 (13).

Nesse contexto, a otimização da eficiência metabólica miocárdica emerge como estratégia potencialmente relevante em quadros com hipóxia, inflamação e disfunção mitocondrial, e agentes citoprotetores metabólicos, como a trimetazidina, podem contribuir promovendo maior tolerância do miócito ao estresse isquêmico-metabólico observado na COVID-19 grave (12,14).

1.4 Trimetazidina: mecanismos de ação

A trimetazidina (TMZ) é considerada um modulador metabólico com ação principalmente citoprotetora, isto é, sua principal contribuição mecanística é otimizar o metabolismo energético celular em condições de estresse (como hipóxia/isquemia e reperfusão), com impacto favorável sobre eficiência energética, acidose, homeostase iônica, função mitocondrial e estresse oxidativo (15).

O mecanismo mais aceito envolve a inibição parcial da β -oxidação de ácidos graxos de cadeia longa, atribuída à interação com a enzima mitocondrial long-chain 3-ketoacyl-CoA thiolase (LC 3-KAT) (16) (Figura 3).

Ao reduzir a oxidação de ácidos graxos, a TMZ favorece um “shift” metabólico, com aumento relativo da oxidação de glicose, processo compatível com maior atividade funcional da piruvato desidrogenase (PDH), e maior entrada de piruvato no metabolismo oxidativo mitocondrial (16), conforme ilustrado na Figura 3.

Esse redirecionamento tem importância especial quando o oxigênio (O_2) está limitado: a oxidação de glicose é mais eficiente em termos de ATP por O_2 do que a oxidação de lipídios (15).

Além disso, a TMZ é associada a melhor acoplamento entre glicólise e oxidação de glicose, o que reduz a produção de prótons (H^+) e, conseqüentemente, contribui para menor acidose durante isquemia e reperfusão (16).

Como a acidose e os distúrbios iônicos aumentam o consumo de ATP para restaurar a homeostase (com efeitos negativos sobre função celular), essa redução de H^+ /alterações iônicas é um componente relevante da proteção metabólica (15,16).

A TMZ também é relacionada a efeitos na mitocôndria, incluindo melhora funcional da cadeia respiratória e redução da abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial (mPTP), um evento-chave associado a perda de potencial mitocondrial e morte celular em estresse intenso (15).

Por fim, há evidências mecanísticas de modulação do estresse oxidativo e de vias de sinalização associadas à proteção celular. Em modelos experimentais, a TMZ aumentou a atividade de SOD e reduziu MDA, sugerindo menor dano por espécies reativas (15).

Em modelos experimentais, a trimetazidina foi associada à ativação do eixo Akt/eNOS, com aumento de NO (15), e à ativação de vias antioxidantes adaptativas envolvendo Nrf2/HO-1 (17), sugerindo efeitos citoprotetores mediados por sinalização pró-sobrevivência e por resposta antioxidante.

Além disso, foi descrita ativação do eixo Akt/eNOS, com aumento de NO, e possível envolvimento de Nrf2/HO-1, conectando a TMZ a respostas antioxidantes adaptativas (15,17).

Em síntese, a trimetazidina atua predominantemente ao reduzir a oxidação de ácidos graxos e favorecer a oxidação de glicose, tornando a produção de energia mais eficiente sob hipóxia, com menor acidose, melhor preservação da homeostase celular e efeitos adicionais de proteção mitocondrial com redução de estresse oxidativo (15,16).

Figura 2 - Metabolismo cardíaco em condições normais

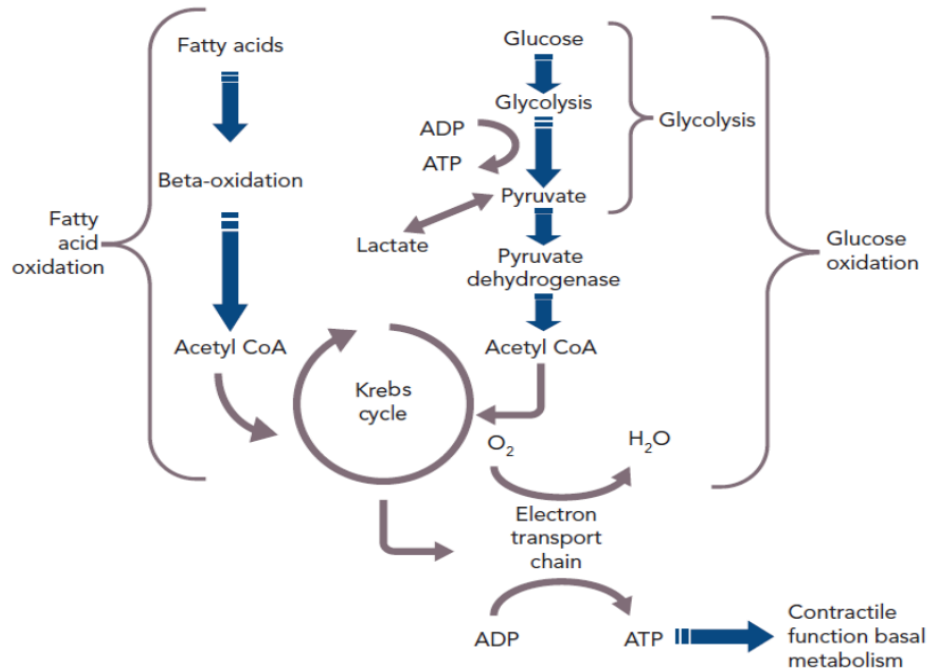
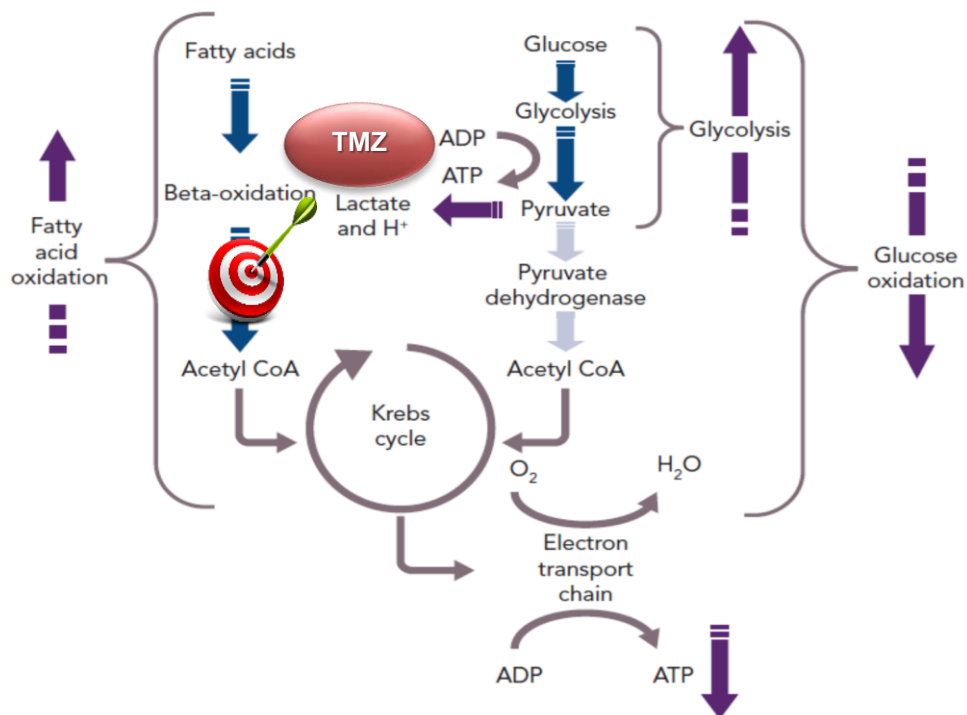


Figura 3 - Alterações metabólicas durante períodos sustentados de isquemia e mecanismo de ação de trimetazidina (TMZ)



1.5 Trimetazidina e redução de injúria miocárdica

Diversas linhas de evidência clínica, em diferentes cenários de isquemia/reperfusão e de injúria miocárdica periprocedimento, sustentam o racional de empregar a trimetazidina (TMZ) como estratégia “citoprotetora” para atenuar dano miocárdico. Na intervenção coronariana percutânea (ICP), a TMZ reduz a intensidade e retarda o aparecimento de alterações isquêmicas no eletrocardiograma, sem modificar variáveis hemodinâmicas relevantes, o que sugere efeito direto de proteção celular frente ao estresse isquêmico agudo (18).

Em termos de necrose subclínica avaliada por biomarcadores após ICP, estudos randomizados mostraram redução na elevação de marcadores de injúria miocárdica no pós-procedimento em pacientes que receberam TMZ no periprocedimento. Estudo com dose de ataque oral antes da ICP observou menor liberação de troponina ao longo das primeiras horas após o procedimento, coerente com menor injúria miocárdica relacionada à manipulação coronariana e microembolização distal (19).

Em outra estratégia de administração, com TMZ iniciada antes da ICP e mantida após o procedimento, também se descreveu menor elevação de biomarcadores (incluindo troponina e CK-MB) e sinais de melhora funcional em na evolução clínica, compatíveis com redução de injúria de reperfusão e de disfunção miocárdica pós-intervenção (20).

Resultados na mesma direção foram reportados em pacientes com angina instável submetidos à ICP, nos quais a TMZ atenuou a elevação de marcadores de dano miocárdico após o procedimento e, adicionalmente, se associou a um perfil mais favorável de marcadores sistêmicos relacionados à disfunção endotelial no período peri-intervenção, reforçando a ideia de proteção em um cenário de inflamação e estresse oxidativo aumentados (21).

Em populações de maior risco, como diabéticos com disfunção renal leve a moderada submetidos à ICP eletiva, a TMZ também se associou a menor injúria

miocárdica detectada por troponina no pós-procedimento, reforçando a consistência do sinal cardioprotetor em subgrupos vulneráveis (22).

A síntese desse conjunto de publicações foi resumida em 2 metanálises que demonstraram redução de troponina (e de alterações isquêmicas ST-T durante o procedimento) e sugeriram melhora na fração de ejeção em curto prazo em alguns estudos, embora com heterogeneidade entre protocolos e qualidade variável dos estudos (23,24).

O racional de redução de injúria miocárdica com TMZ também se estende a cenários em que a isquemia/reperfusão é intensa e previsível, como na cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) com circulação extracorpórea e pinçamento aórtico. Nessa situação, estudos randomizados e controlados avaliaram a TMZ como pré-tratamento e observaram menores níveis pós-operatórios de marcadores de agressão miocárdica (troponinas e CK-MB), sugerindo atenuação do dano de reperfusão no período imediato ao desclameamento e nas horas subsequentes (25,26).

Em linha semelhante, outro estudo em cirurgia cardíaca relatou redução de marcadores (incluindo troponina T, CK/CK-MB e mioglobina) e em variáveis metabólicas como extração de lactato, consistentes com melhor preservação metabólica do miocárdio sob estresse de isquemia/reperfusão (27).

A literatura também sistematizou esse achado em metanálise de ensaios em CRM, apontando redução de CK, CK-MB, troponina T e troponina I em pacientes que receberam TMZ no pré-operatório, interpretada como maior preservação miocárdica frente à injúria de isquemia/reperfusão inerente ao procedimento cirúrgico (28).

Finalmente, há dados em outros contextos perioperatórios: em idosos com doença isquêmica submetidos a cirurgia não cardíaca, estudo randomizado e duplo-cego testou a administração pré-operatória de TMZ e reportou menor ocorrência de isquemia miocárdica monitorizada (alteração do segmento ST no eletrocardiograma) e menor elevação de troponina no período hospitalar, sugerindo que a estratégia pode mitigar injúria miocárdica mesmo quando o gatilho é o estresse cirúrgico sistêmico e não um evento coronariano primário (29).

Em conjunto esses resultados clínicos, analisando procedimentos percutâneos e cirúrgicos, convergem para um mesmo eixo: a TMZ, ao atuar como moduladora metabólica e citoprotetora, associa-se a menor expressão bioquímica e/ou eletrocardiográfica de injúria miocárdica em situações de isquemia e reperfusão, fornecendo a base conceitual para explorar seu potencial na prevenção de injúria miocárdica aguda em contextos de alto estresse inflamatório e hipóxico, como as síndromes respiratórias graves.

1.6 Trimetazidina na miocardite viral

Na miocardite viral, a lesão miocárdica é consequência de uma interação dinâmica entre agressão viral inicial, resposta imune e amplificação por estresse oxidativo e disfunção metabólica/mitocondrial, que sustentam um fenótipo de “inflamação miocárdica” com liberação de citocinas, infiltração celular e injúria de cardiomiócitos. Nesse cenário, além do suporte clínico, ganha relevância o conceito de terapias citoprotetoras que atuem em vias comuns de dano (especialmente metabolismo energético e estresse oxidativo), potencialmente reduzindo necrose/apoptose e a expressão bioquímica de injúria (30,31).

Dentro desse racional, a trimetazidina (TMZ) tem sido explorada em miocardite viral por seu perfil de modulação metabólica e de proteção celular, com potencial impacto em desfechos intermediários típicos desse processo inflamatório: marcadores de dano miocárdico (troponinas e “enzimas miocárdicas”), parâmetros ecocardiográficos de função sistólica e marcadores sistêmicos relacionados a inflamação e estresse oxidativo. Estudo randomizado e cego em pacientes com miocardite viral aguda avaliou a TMZ como monoterapia e também em combinação, comparando três braços (coenzima Q10, TMZ e a combinação de ambos os medicamentos). Nesse estudo, tanto a TMZ quanto a coenzima Q10, quando utilizadas isoladamente, reduziram significativamente marcadores de inflamação e de estresse oxidativo em relação ao basal; na mesma linha, também houve queda significativa de marcadores de injúria miocárdica ao longo do período de tratamento. A combinação, por sua vez, apresentou superioridade em relação a cada um dos

medicamentos isoladamente, em termos de parâmetros inflamatórios/oxidativos, biomarcadores de lesão e função ventricular esquerda (30).

A maior parte das publicações mais recentes em miocardite viral utiliza a TMZ como “terapia de base” adicionada a outras intervenções, o que precisa ser interpretado com cautela pois causalidade entre benefício e TMZ fica parcialmente limitada pelo desenho combinado e pela heterogeneidade metodológica. Um exemplo é o conjunto de estudos que associam TMZ à coenzima Q10. Há trabalhos observacionais/retrospectivos mostrando que a associação CoQ10+TMZ foi acompanhada por maiores reduções de citocinas inflamatórias (p.ex., TNF- α , IL-8, PCR) e por melhora de marcadores de estresse oxidativo (como SOD/MDA/NO), com queda mais acentuada de marcadores de injúria miocárdica e melhora de função ventricular esquerda quando comparada à CoQ10 isolada (31).

Similarmente, metanálise agregando ensaios randomizados comparou CoQ10+TMZ versus CoQ10, encontrou melhora significativa na “taxa de efetividade” clínica (desfecho composto categórico), redução significativa nos níveis de biomarcadores de injúria miocárdica, além de melhor recuperação da função sistólica, com incidências similares de eventos adversos; entretanto, os próprios autores descrevem que a base de evidência é predominantemente composta por ensaios de um único país, com variabilidade de desenho e qualidade metodológica, o que significa que os resultados da publicação devem ser vistos com cautela (32).

Outras publicações avaliaram a associação de TMZ com terapias tradicionais chinesas (fitoterápicos injetáveis ou formulações orais). Metanálise analisando diferentes injeções fitoterápicas combinadas à TMZ, sugere melhor desempenho global dessas combinações, em comparação com tratamento convencional (com ou sem TMZ), levando em conta, por exemplo, redução de CK/CK-MB/LDH; entretanto, essa publicação apresenta limitações relevantes relacionadas à qualidade e ao monitoramento de segurança em parte dos estudos incluídos (33).

De modo análogo, revisão sistemática (focada no uso de QY oral, um fitoterápico composto da Medicina Tradicional Chinesa) identificou ensaios em que a adição do fitoterápico a esquemas com TMZ (por exemplo, TMZ com antiviral) foi associada a maior “efetividade” e redução de biomarcadores de injúria miocárdica,

mas, como em outras publicações sobre o tema, enfatizam os autores a baixa qualidade metodológica da maioria dos estudos, com consequente necessidade de ensaios maiores e mais robustos (34).

Ainda nesse espectro de combinações, há estudo comparando o fármaco fitoterápico QY, utilizado isoladamente na sua formulação injetável, versus sua associação com TMZ ou levocarnitina. O grupo fitoterápico + TMZ apresentou níveis significativamente menores de biomarcadores de injúria miocárdica (incluindo cTnl/CK-MB e H-FABP) e de citocinas inflamatórias (redução de TNF- α e IL-18 e aumento de IL-35) (35).

Em síntese, no cenário de miocardite, a evidência disponível sugere que a TMZ pode se associar à redução de marcadores de inflamação/estresse oxidativo e de injúria miocárdica, com possível repercussão favorável na função ventricular esquerda em curto prazo quando utilizada como monoterapia; entretanto, a maior parte da literatura contemporânea concentra-se em esquemas combinados (especialmente com coenzima Q10 e intervenções fitoterápicas), nos quais o sinal global de redução de injúria miocárdica aparentemente é mais pronunciado. Entretanto, é importante salientar que no geral as publicações sobre o assunto são insuficientes do ponto de vista metodológico.

1.7 Trimetazidina na COVID-19

A utilização da trimetazidina (TMZ) no contexto da COVID-19 fundamenta-se em sua ação como moduladora metabólica e citoprotetora, o que poderia levar a menor injúria miocárdica independentemente de variáveis hemodinâmicas. Em um cenário onde hipóxia, inflamação sistêmica e disfunção microvascular coexistem, a TMZ atuaria na preservação da homeostase energética e na redução da disfunção mitocondrial. Além do suporte metabólico, a plausibilidade biológica do fármaco estende-se ao controle do estresse oxidativo e da sinalização inflamatória, atenuando mecanismos de apoptose frequentemente implicados na lesão cardíaca aguda associada ao SARS-CoV-2 (36–39).

Até a conclusão da presente revisão bibliográfica, não foram identificados estudos clínicos que tenham avaliado a trimetazidina com o objetivo específico de prevenir ou reduzir injúria miocárdica em pacientes com COVID-19, objetivo primário do presente estudo.

Objetivos

2. Objetivos

2.1 Objetivo primário

Determinar se a adição de trimetazidina à terapia usual reduz a extensão da injúria miocárdica, avaliada pelo pico de troponina, em comparação à terapia usual isolada na fase aguda da COVID-19.

2.2 Objetivos secundários

- Taxa de admissão em unidade de terapia intensiva dos pacientes inicialmente em enfermaria
- Necessidade de suporte ventilatório mecânico (invasivo ou não invasivo)
- Tempo livre de terapia intensiva em 30 dias a partir da randomização
- Tempo livre de hospital em 30 dias a partir da randomização
- Mortalidade em 30 dias a partir da randomização
- Pico de liberação de CK-MB, BNP, Dímero-D
- Maior valor do tempo de protrombina
- Menor valor de contagem de plaquetas
- Análises de subgrupos

Hipótese

3. Hipótese

A trimetazidina reduz a injúria miocárdica, analisada pela curva de troponina, em pacientes hospitalizados com diagnóstico de síndrome respiratória aguda moderada a grave causada pelo SARS-CoV-2.

4. Metodologia

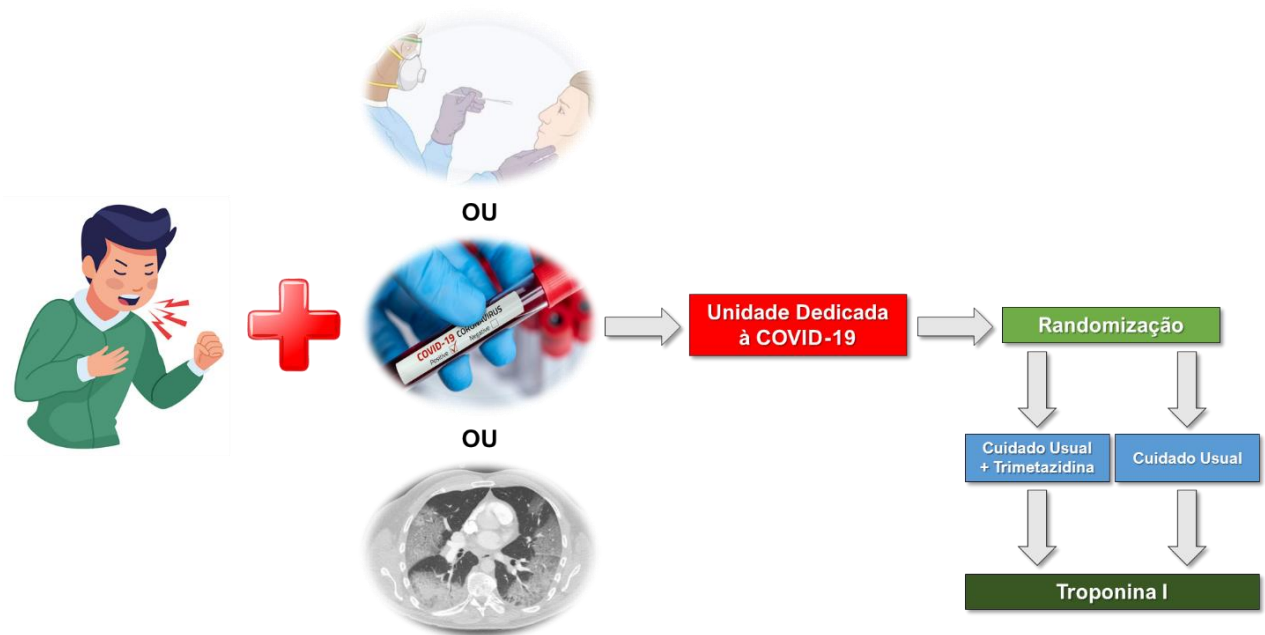
4.1 Desenho do estudo

Estudo prospectivo, randomizado e aberto no qual foram comparados 2 grupos de pacientes hospitalizados com diagnóstico de síndrome respiratória aguda moderada a grave causada pelo SARS-CoV-2.

O grupo controle recebeu a terapia de suporte habitual praticada pela unidade. O grupo intervenção recebeu trimetazidina de liberação prolongada (oral ou por sonda gástrica/enteral), durante o tempo de internação na unidade dedicada, na dose de 35 mg a cada 12 horas, iniciando-se a primeira dose dentro de 72 horas da admissão. A dose foi reduzida para 35 mg a cada 24 horas quando a taxa de filtração glomerular (TFG) estava entre 30 e 60 mL/min/1,73m², e foi suspensa quando a TFG estava abaixo de 30 mL/min/1,73m². O tratamento foi mantido enquanto o paciente esteve hospitalizado na unidade dedicada, ou seja, durante a fase da doença que exigia isolamento respiratório (Figura 4).

Os pacientes foram admitidos mediante critérios clínicos pela equipe assistente, sem influência da equipe do estudo, e em seguida encaminhados à unidade dedicada ao tratamento de pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de infecção pelo SARS-CoV-2. Os protocolos estabelecidos para investigação etiológica (swab nasal e de orofaringe, sorologia para SARS-CoV-2 ou tomografia computadorizada de tórax) foram implementados conforme rotina do serviço.

Os níveis de troponina ultrasensível (cTnI) foram utilizados como marcadores de injúria miocárdica aguda para construção da cinética de liberação desse biomarcador para definição do valor-pico, desfecho primário do estudo. As dosagens foram realizadas em intervalos de 12 horas durante o período de internação na unidade dedicada, definido pelos critérios clínicos da comissão de controle de infecção hospitalar (CCIH) do hospital.

Figura 4 - Visão geral do Estudo PREMIER COVID-19

Os outros exames laboratoriais utilizados nas análises secundárias deste estudo (CK-MB, BNP, Dímero-D, Tempo de Protrombina e contagem de plaquetas) foram colhidos de acordo com o protocolo da unidade, assim como os exames de imagem (pulmonares ou cardiológicos).

Os pacientes foram acompanhados durante, pelo menos, 30 dias após a inclusão no estudo, e os seguintes parâmetros clínicos foram coletados:

- Admissão em unidade de terapia intensiva;
- Tempo de internação em terapia intensiva;
- Necessidade de suporte ventilatório mecânico (invasivo ou não invasivo);
- Tempo de internação hospitalar;
- Mortalidade por todas as causas;

4.2 Definições operacionais e variáveis basais

4.2.1 Síndrome respiratória aguda moderada a grave

Definida pela presença de um ou mais dos seguintes critérios:

- taquipneia: > 24 inspirações respiratórias por minuto
- hipoxemia: saturação arterial de oxigênio < 94% pela oximetria de pulso

4.2.2 Diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2

Definido pela presença de um ou mais dos seguintes critérios:

- RT-PCR positivo para o SARS-CoV-2
- teste sorológico positivo (IgM) para o SARS-CoV-2
- tomografia computadorizada de tórax com achados sugestivos do diagnóstico de COVID-19 na presença de quadro clínico compatível – avaliada por 2 médicos

4.2.3 Fase aguda da COVID-19

Tempo de isolamento definido pelo CCIH:

- casos respiratórios moderados: no mínimo 10 dias após o início dos sintomas
- casos respiratórios graves: no mínimo 20 dias após o início dos sintomas

4.2.4 Suporte ventilatório mecânico

- Definido pela necessidade de ventilação com pressão positiva, invasiva ou não (catéter nasal de alto fluxo, BIPAP, CPAP e ventilação associada a tubo orotraqueal)

4.2.5 Doença renal crônica (DRC) estágio G4

- definida pela taxa de filtração glomerular (TFG) $< 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, estimada pela equação CKD-EPI.

4.2.6 Síndrome Coronariana Aguda

- segundo a Quarta Definição Universal de Infarto do Miocárdio 2018 (40).

4.2.7 Embolia pulmonar

- segundo a definição internacional de embolia pulmonar (41).

4.2.8 Troponina acima do percentil 99

- definição: significa que a concentração medida de troponina cardíaca (cTnI) está acima do valor de referência correspondente ao 99º percentil observado em uma população saudável usada pelo fabricante (ou por estudos de validação) para estabelecer o limite superior de referência do ensaio. Em outras palavras, se você mede troponina em muitas pessoas sem doença cardíaca e ordena os resultados, o percentil 99 é o ponto abaixo do qual estão 99% desses indivíduos; valores acima dele são considerados anormais e, por consenso, configuram injúria miocárdica quando detectados no contexto clínico apropriado. No presente estudo, adotou-se como acima do percentil 99 troponina $>58\text{ ng/L}$ em homens e $>40\text{ ng/L}$ em mulheres.

4.2.9 Definições de comorbidades e condições clínicas basais

- As informações clínicas basais foram obtidas por anamnese no momento da inclusão e/ou por revisão do prontuário eletrônico na admissão hospitalar.

- Sobrepeso/obesidade: índice de massa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m².
- Síndrome coronariana crônica: definida como condição coronariana em fase não aguda, persistente ou recorrente, relacionada a doença da circulação coronária epicárdica e/ou microvascular, manifestando-se como doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva ou não obstrutiva, angina/isquemia crônica, doença pós-infarto do miocárdio e/ou pós-revascularização, na ausência de critérios de síndrome coronariana aguda no momento da avaliação (42,43).
- Insuficiência cardíaca fração de ejeção reduzida: definida por fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 40\%$ (44).
- Insuficiência cardíaca fração de ejeção preservada: definida por fração de FEVE $> 40\%$ (44).
- Doença renal crônica (DRC): taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1,73 m², estimada pela equação CKD-EPI.

4.3 Seleção dos participantes

Pacientes admitidos em unidade de internação hospitalar dedicada à COVID-19 (enfermaria ou terapia intensiva) e com diagnóstico confirmado de síndrome respiratória aguda (SRA) moderada a grave.

Todos os pacientes foram incluídos no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

4.4 Análises estatísticas

As variáveis categóricas serão apresentadas como frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas serão apresentadas como média \pm desvio padrão,

quando apresentarem distribuição normal, ou como mediana e intervalo interquartil (P25–P75), quando apresentarem distribuição não normal.

As características basais são apresentadas de forma descritiva, não tendo sido realizados testes de hipótese para comparação entre os grupos, conforme recomendado para ensaios clínicos randomizados.

A concentração de troponina apresenta, tipicamente, distribuição assimétrica à direita, com grande dispersão e presença de valores extremos, refletindo a própria natureza biológica do marcador (ampla variação interindividual e elevações em ordens de grandeza em contextos de injúria miocárdica). Essa característica tende a violar pressupostos usuais de modelos paramétricos baseados em normalidade dos resíduos e homocedasticidade, além de induzir forte influência de observações extremas nas estimativas. Para mitigar esses problemas e melhorar a adequação dos modelos inferenciais, os valores de troponina foram transformados para a escala logarítmica.

A comparação do desfecho primário foi realizada por teste de Mann-Whitney.

Como análises de sensibilidade, foram conduzidas avaliações adicionais da dinâmica da troponina incluindo: (i) a trajetória longitudinal e (ii) a área sob a curva (AUC). Para essas análises, as comparações bivariadas entre grupos foram realizadas por meio do teste de Mann–Whitney, em razão da distribuição assimétrica do biomarcador. Para o desfecho primário, ajustou-se um modelo de regressão linear tendo como variável dependente o logaritmo do pico de troponina, com ajuste pelo logaritmo da troponina basal (análise de covariância em escala logarítmica), de modo a controlar diferenças iniciais e aumentar a precisão das estimativas do efeito de grupo. A variação temporal do logaritmo da troponina foi modelada por modelo linear misto com intercepto aleatório por participante (para capturar a correlação intraindivíduo) e termo de tempo especificado como polinômio de quinto grau, incluindo interação tempo×grupo, permitindo flexibilidade para descrever padrões não lineares de resposta e diferenças de trajetória entre os grupos. A partir do modelo, foram estimados contrastes entre grupos para os dias 1 a 5, expressos como diferenças médias com seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

Os desfechos secundários clínicos binários (mortalidade, necessidade de terapia intensiva - para os pacientes inicialmente em enfermaria, e necessidade de suporte ventilatório mecânico) foram comparados entre os grupos por testes exatos

de Fisher. As variáveis de tempo livre de terapia intensiva e tempo livre de hospital aos 30 dias da randomização, e os desfechos laboratoriais foram descritos por média e desvio padrão e por mediana e quartis, e suas de comparações de distribuição entre os grupos realizada por teste não paramétrico de Mann-Whitney.

A análise pós-hoc do desfecho composto hierárquico por Win Ratio (WR) foi conduzida para complementar a interpretação dos resultados do estudo em um cenário clínico no qual os eventos relevantes apresentam importância prognóstica distinta e podem ocorrer com baixa frequência quando considerados isoladamente. Em ensaios com tamanho amostral moderado e desfechos clínicos “duros” relativamente raros (p.ex., mortalidade), a comparação componente a componente tende a ter poder estatístico limitado e pode não refletir adequadamente o efeito global do tratamento ao longo de diferentes dimensões de gravidade. O método do Win Ratio, conforme proposto por Pocock et al. (45), permite integrar múltiplos desfechos clinicamente relevantes em um único estimador, preservando uma hierarquia pré-especificada de importância clínica, evitando que componentes menos relevantes (p.ex., duração de internação) “sobreponham” componentes críticos (p.ex., morte) na conclusão do efeito.

Na análise pós-hoc do desfecho composto hierárquico por Win Ratio (WR) foram realizadas comparações pareadas entre todos os participantes dos grupos Intervenção e Controle, totalizando 1.600 pares (40×40), em análise não estratificada. Para cada par, aplicou-se uma regra sequencial e hierárquica de comparação: (1) mortalidade, (2) necessidade de terapia intensiva, (3) necessidade de suporte ventilatório mecânico e (4) tempo de internação hospitalar. A comparação foi interrompida no primeiro nível em que se observasse diferença, definindo-se um “vencedor” (win) e um “perdedor”; se não houvesse diferença em todos os níveis, o par era classificado como empate. O Win Ratio foi então estimado como a razão entre o número total de vitórias acumuladas no grupo Intervenção e o número total de vitórias acumuladas no grupo Controle, sendo $WR > 1$ interpretado como favorecimento da intervenção e $WR < 1$ como favorecimento do controle. Adicionalmente, os percentuais apresentados por nível hierárquico foram calculados em relação ao número de comparações ainda “em disputa” naquele nível (isto é, após exclusão dos

pares empatados nos níveis anteriores), permitindo visualizar em que componente(s) a diferenciação entre grupos foi mais frequente.

Como se trata de uma análise pós-hoc e a distribuição amostral do WR pode ser não trivial em amostras pequenas, a incerteza foi quantificada por reamostragem bootstrap com 10.000 replicações para estimativa do intervalo de confiança de 95% do WR global. O valor de p foi obtido a partir da distribuição empírica bootstrap, adotando-se teste bicaudal. Essa análise deve ser interpretada como exploratória e geradora de hipótese, destinada a oferecer uma medida integrada do efeito do tratamento em desfechos clínicos ordenados por relevância, sem substituir a análise confirmatória do desfecho primário previamente definido no protocolo.

As análises foram realizadas com auxílio do software R 4.2.0 (R Core Team, 2022) (46). Para os testes de hipótese considerou-se nível de significância de 5%.

4.4.1 Cálculo amostral

Para o cálculo do tamanho amostral foi utilizado como desfecho primário pico de troponina ultrasensível (cTnI). O valor médio de cTnI assumido para o grupo controle foi 26,35 (95% CI 14,54–38,15) pg/mL, de acordo com metanálise prévia que analisou o referido parâmetro (cTnI) em pacientes com COVID-19 (10).

A hipótese a ser testada foi uma redução de 31% (RR: 0.69, 95% CI: [0.48, 0.99]) do pico de cTnI no grupo trimetazidina, considerando-se publicação prévia que analisou o efeito da trimetazidina em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea (23).

O tamanho amostral foi calculado para detectar diferença no pico de troponina ultrasensível (cTnI) entre dois grupos independentes, assumindo-se comparação de médias por teste t bilateral. Considerou-se média de 26,35 pg/mL no grupo controle e redução esperada de 31% no grupo intervenção. Admitindo-se poder de 80% e nível de significância de 5%, estimou-se necessidade de 66 pacientes (33 por grupo). O

tamanho final da amostra foi ajustado para 80 pacientes considerando possível perda de 20%.

4.5 Critérios de Inclusão

- Idade \geq 18 anos
- Síndrome respiratória aguda moderada a grave
- Diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2
- Admissão em unidade dedicada ao tratamento da COVID-19, dentro de 72 horas da admissão hospitalar.
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

4.6 Critérios de Exclusão

- Doença Renal Crônica (DRC) estágio G4
- Paciente em terapia de substituição renal por diálise
- Gestantes e lactantes
- Uso prévio de trimetazidina há menos de duas semanas da admissão hospitalar
- Síndrome Coronariana Aguda
- Embolia pulmonar

4.7 Metodologia dos exames

- **Troponina I, BNP e CKMB:** método quimioluminescência, equipamento Advia Centaur, fabricante Siemens Healthcare Diagnostics® (Tarrytown, NY, USA).

- **Contagem de plaquetas totais:** equipamento XN2000 Sysmex, fabricante Roche® (Kobe, Japão).
- **INR:** método coagulométrico, equipamento ACL550, fabricante Werfen® (Barcelona, Espanha).
- **D-Dímero:** método imunoturbidimétrico, equipamento Star Max, fabricante Stago® (Genevilliers, França).

4.8 Questões éticas

Este estudo foi conduzido de acordo com as normas descritas na Declaração de Helsinki. Todos os participantes (ou familiar responsável) assinaram o TCLE antes da realização de qualquer procedimento do estudo, de acordo com as normas de boas práticas clínicas em pesquisa e seres humanos.

O presente estudo “**Estudo PREMIER-COVID-19. Estudo randomizado e aberto da eficácia de trimetazidina na prevenção de injúria miocárdica aguda em pacientes hospitalizados por síndrome respiratória aguda moderada a grave causada por SARS-CoV-2**” foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP - CAPPesq processo nº38964720.8.0000.0068, e foi enviado para a Coordenação de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por se tratar de um projeto de tese de doutorado (SDC 5100/20/129). Está registrado ClinicalTrials.gov (NCT04760821).

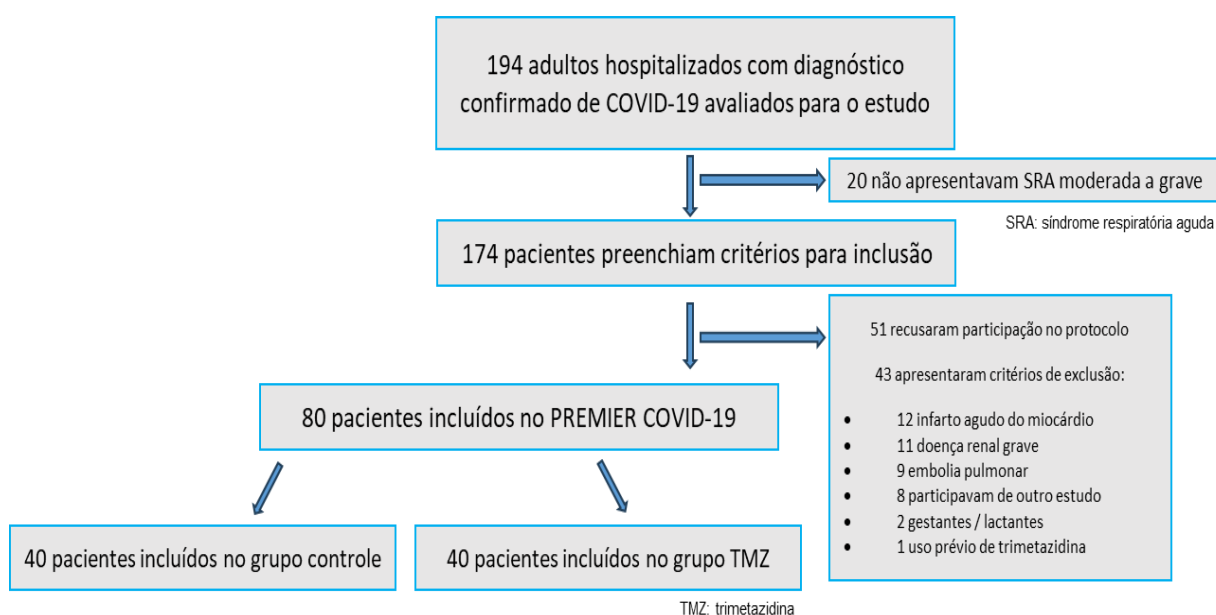
Resultados

5 Resultados

5.1 Fluxo de seleção e inclusão dos pacientes

Um total de 194 pacientes foram triados entre dezembro de 2020 e fevereiro de 2021 (79 dias de inclusão). Destes, 20 não preenchiam critérios de síndrome respiratória aguda moderada a grave, 43 apresentavam outros critérios de exclusão e 51 recusaram participação. Ao final, 80 participantes assinaram o TCLE e foram incluídos no presente estudo (Figura 5). Na randomização 1:1, 40 participantes foram alocados ao grupo de terapia usual e 40 ao grupo trimetazidina associada à terapia usual. Todos os participantes receberam o tratamento conforme a alocação original e foram incluídos na análise por intenção de tratar. Não houve retirada de consentimento nem perdas de seguimento durante o estudo.

Figura 5. Fluxo de participantes



5.2 Características dos pacientes selecionados

A Tabela 1 demonstra as características basais dos participantes; como esperado, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação aos parâmetros analisados.

Tabela 1- Características basais da população global

Características de base	Intervenção (n=40)	Controle (n=40)	Total (n=80)
Idade, anos, média ± DP	64,7 ± 16,0	66,4 ± 8,1	65,5 ± 12,7
Sexo			
Feminino, n (%)	15 (37,5)	22 (55,0)	37 (46,2)
Local de internação à admissão, n (%)			
Unidade de terapia intensiva, n (%)	17 (42,5)	12 (30,0)	29 (36,2)
Enfermaria, n (%)	23 (57,5)	28 (70,0)	51 (63,8)
Comorbidades			
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	22 (55,0)	24 (60,0)	46 (57,5)
Diabetes mellitus, n (%)	11 (27,5)	17 (42,5)	28 (35,0)
Sobrepeso / obesidade, n (%)	14 (35,0)	10 (25,0)	24 (30,0)
Doença pulmonar obstrutiva crônica / Asma, n (%)	7 (17,5)	5 (12,5)	12 (15,0)
Tabagismo ativo, n (%)	1 (2,5)	2 (5,0)	3 (3,8)
Síndrome coronariana aguda (histórico), n (%)	10 (25,0)	4 (10,0)	14 (17,5)
Insuficiência cardíaca (histórico), n (%)	6 (15,0)	12 (30,0)	18 (22,5)
FEVE reduzida, n (%)	4 (10,0)	4 (10,0)	8 (10,0)
FEVE preservada, n (%)	2 (5,0)	8 (20,0)	10 (12,5)
Doença renal crônica, n (%)	8 (20,0)	5 (12,5)	13 (16,2)
Troponina inicial acima do percentil 99, n (%)	4 (10,0)	2 (5,0)	6 (7,5)

A Tabela 2 demonstra as medicações concomitantes dos participantes;

Tabela 2- Medicações concomitantes da população global

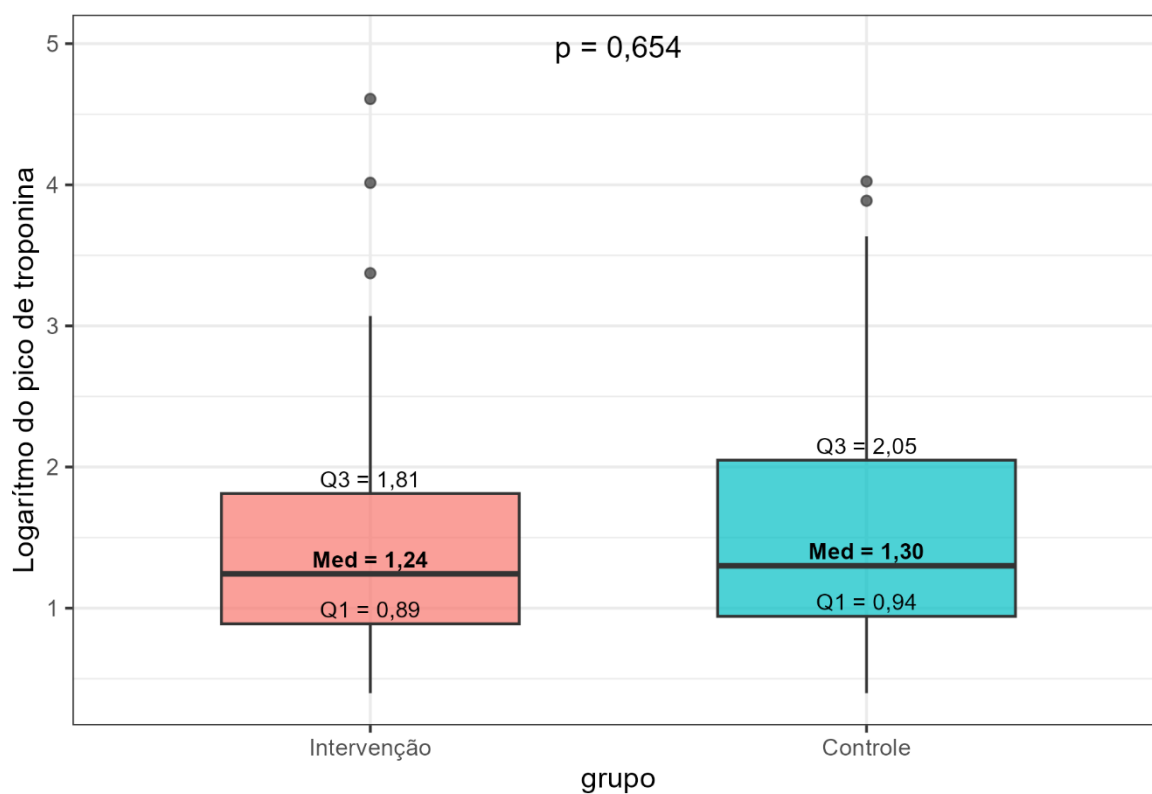
Medicamentos concomitantes	Intervenção (n=40)	Controle (n=40)	Total (n=80)	p
Antibióticos, n (%)	38 (95,0)	39 (97,5)	77 (96,25)	0.999 ¹
Corticóides n (%)	39 (97,5)	40 (100)	79 (98,8)	0.999 ¹
Anticoagulação, n (%)	40 (100)	39 (97,5)	79 (98,8)	0.999 ¹
Oral terapêutica, n (%)	2 (5)	2 (5)	4 (5,0)	-
Subcutânea profilática, n (%)	29 (72,5)	29 (74,4)	58 (73,4)	
Subcutânea terapêutica, n (%)	9 (22,5)	8 (20)	17 (21,25)	
Tocilizumabe, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Dobutamina, n (%)	3 (7,5)	4 (10)	7 (8,8)	0.999 ¹
Noradrenalina, n (%)	9 (22,5)	11 (27,5)	20 (25)	0.797 ¹
Plasma convalescente, n (%)	4 (10)	1 (2,5)	5 (6,2)	0.359 ¹

(1) Teste exato de Fisher

5.3 Desfecho primário

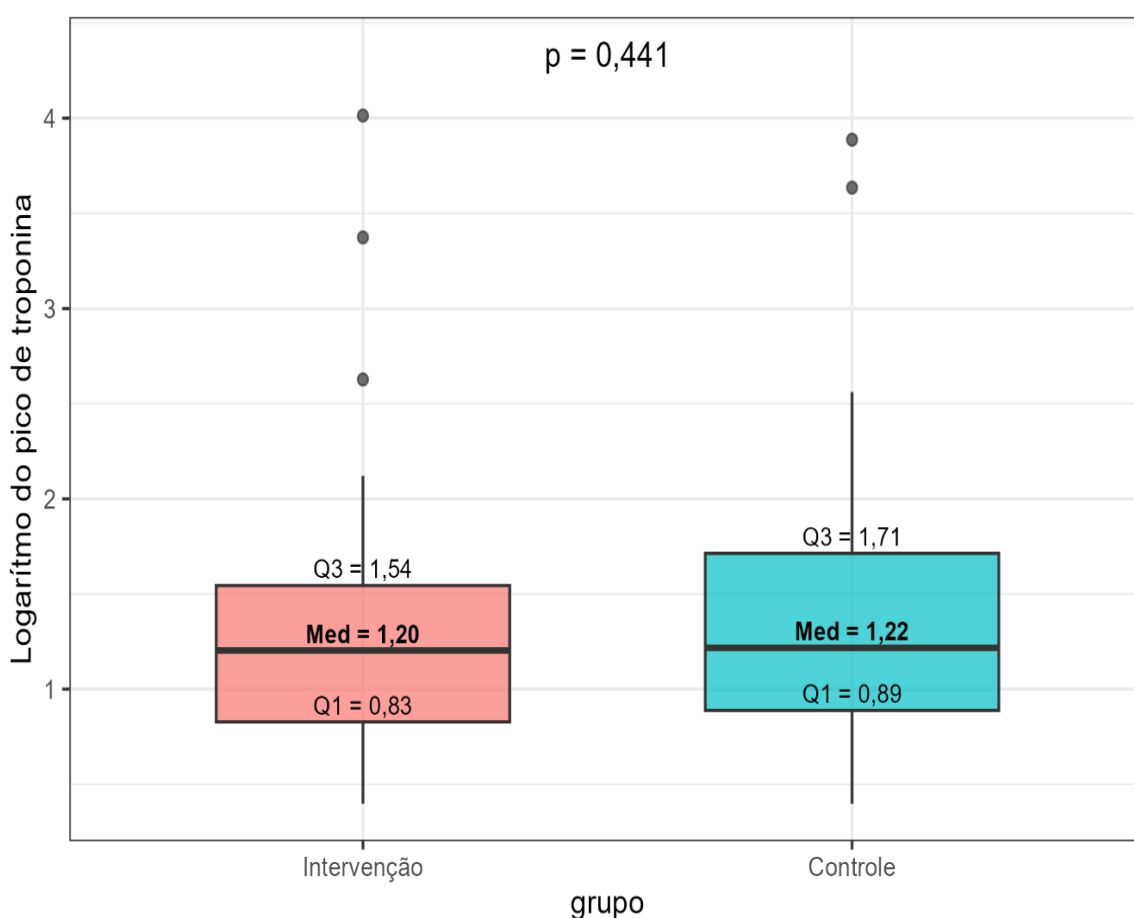
A Figura 6 apresenta a distribuição do logaritmo do pico de troponina ao longo do seguimento, comparando os grupos Intervenção e Controle por meio de boxplots. Observa-se ampla sobreposição entre as distribuições dos grupos. No grupo intervenção, a mediana foi de 1,24 (Q1–Q3: 0,89–1,81), enquanto no grupo controle foi de 1,30 (Q1–Q3: 0,94–2,05), $p = 0,654$.

Figura 6 - Boxplot para comparação do logaritmo do pico da troponina ao longo do seguimento



A Figura 7 apresenta a distribuição do logaritmo do pico de troponina considerando apenas as medições realizadas até 120 horas após a randomização, comparando os grupos Intervenção e Controle por meio de boxplots. Observa-se distribuição semelhante entre os grupos. No grupo intervenção, a mediana foi de 1,20 (Q1–Q3: 0,83–1,54), enquanto no grupo controle foi de 1,22 (Q1–Q3: 0,89–1,71), $p = 0,441$.

Figura 7 - Boxplot para comparação do logaritmo do pico da troponina até 120 horas da randomização



A Tabela 3 resume os resultados do desfecho primário e análises relacionadas, comparando o pico de troponina ultrassensível entre os grupos Intervenção e Controle. Observou-se distribuição semelhante do logaritmo do pico de troponina entre os grupos. No grupo intervenção, a mediana foi de 1,24 (Q1–Q3: 0,89–

1,81), enquanto no grupo controle foi de 1,30 (Q1–Q3: 0,94–2,05), $p = 0,654$. Em escala absoluta, no grupo intervenção, a mediana do pico foi de 17,50 ng/mL (Q1–Q3: 7,75–65,75), enquanto no grupo controle foi de 20,00 ng/mL (Q1–Q3: 8,75–113,00). A proporção de participantes com troponina acima do percentil 99 foi semelhante entre os grupos (30,0% vs. 32,5%; $p = 0,999$). Em análise restrita às primeiras 120 horas após a randomização, manteve-se o mesmo padrão: o logaritmo do pico de troponina até 120h foi semelhante entre os grupos (1,20 [0,83–1,54] vs. 1,22 [0,89–1,71]; $p = 0,441$), e os picos absolutos até 120h apresentaram medianas próximas (16,00 [6,75–35,50] vs. 16,50 [7,75–51,75]), novamente com distribuição assimétrica.

Tabela 3 - Pico de troponina ultrasensível por grupo

Medida	Intervenção (n=40)	Controle (n=40)	p
Log(pico troponina), n	1,24 (0,89–1,81)	1,30 (0,94–2,05)	0,654 ¹
Pico troponina, ng/mL	17,50 (7,75–65,75)	20,00 (8,75–113,00)	
Troponina percentil 99, n (%)	12/40 (30)	13/40 (32,5)	0,999 ²
Log(pico troponina) até 120h, n	1,20 (0,83–1,54)	1,22 (0,89–1,71)	0,441 ¹
Pico troponina até 120h, ng/mL	16,00 (6,75–35,50)	16,50 (7,75–51,75)	

Valores apresentados como mediana (intervalo interquartil; Q1–Q3) para variáveis com distribuição não normal e n (%) para variáveis categóricas.

(1) Teste de Mann-Whitney

(2) Teste exato de Fisher

No apêndice mais informações detalhadas sobre os resultados de troponina ao longo do tempo. Na Figura 9 estão apresentados todos os valores logarítmicos das troponinas coletadas. Na Figura 10 está o boxplot para o logaritmo da troponina ultrasensível até 120h. Na Tabela 7 estão demonstradas medianas e quartis para o logaritmo da troponina ultrasensível em períodos de 24 horas. E, por fim, na Tabela 8 estão as comparações múltiplas para o log(troponina) entre os grupos para 24h, 72h, 96h e 120h.

5.4 Desfechos secundários

A Tabela 4 apresenta a comparação de desfechos clínicos e laboratoriais entre os grupos Intervenção e Controle. De modo geral, observou-se distribuição semelhante dos desfechos clínicos entre os grupos, sem evidência de diferenças estatisticamente significativas: necessidade de terapia intensiva durante a internação (60,0% vs. 67,5%; $p = 0,642$), necessidade de terapia intensiva após permanência em enfermaria (30,4% vs. 53,6%; $p = 0,155$), necessidade de suporte ventilatório mecânico (55,0% vs. 57,5%; $p = 0,999$) e mortalidade (20,0% vs. 17,5%; $p = 0,999$). Os desfechos de tempo também foram comparáveis, com dias livres de terapia intensiva em 30 dias semelhantes (média $10,7 \pm 12,8$ vs. $10,4 \pm 12,0$; $p = 0,874$; mediana 26,0 (Q1–Q3: 0,0–30,0) vs. 25,5 (Q1–Q3: 12,0–30,0). e dias livres do hospital em 30 dias também sem diferença (média $16,3 \pm 10,5$ vs. $16,9 \pm 10,3$; $p = 0,853$; mediana 15,5 (Q1–Q3: 0,0–22,2) vs. 14,5 (Q1–Q3: 0,0–23,0). Em relação aos desfechos laboratoriais, não houve diferenças significativas entre os grupos para pico de CK-MB ($p = 0,712$), maior INR ($p = 0,958$), menor contagem de plaquetas ($p = 0,229$), pico de BNP ($p = 0,262$) e pico de dímero-D ($p = 0,878$).

Tabela 4 - Comparação de desfechos clínicos e laboratoriais entre os grupos

Desfechos	Intervenção (n=40)	Controle (n=40)	p
Desfechos clínicos			
Necessidade de terapia intensiva na internação³, n/n total (%)	24/40 (60)	27/40 (67,5)	0,642 ¹
Necessidade de terapia intensiva após enfermaria⁴, n/n total (%)	7/23 (30,4)	15/28 (53,6)	0,155 ¹
Dias livres de terapia intensiva em 30 dias, n (%)	26 (0-30)	25,5 (12,0-30)	0,874 ²
Necessidade de suporte ventilatório mecânico, n/n total (%)	22/40 (55)	23/40 (57,5)	0,999 ¹
Dias livres do hospital em 30 dias, n (%)	15,5 (0-22,2)	14,5 (0-23)	0,853 ²
Mortalidade, n/n total (%)	8/40 (20)	7/40 (17,5)	0,999 ¹
Desfechos laboratoriais			
Pico de liberação de CK-MB, ng/mL	1,7 (1,1-3,5) (n=39)	1,7 (0,9-3,2) (n=37)	0,712 ²
Maior valor do tempo de protrombina (INR), n	1,1 (1,0-1,3) (n=37)	1,1 (1,0-1,2) (n=39)	0,958 ²
Menor valor da contagem de plaquetas (x1.000), n	171,5 (148,5-221,5) (n=40)	205 (158-240) (n=40)	0,229 ²
Pico de liberação de BNP, pg/mL	70 (19,5-200) (n=39)	94,5 (42,2-162,5) (n=40)	0,262 ²
Pico de liberação de Dímero-D, ng/mL	1.197,5 (804-3.218) (n=40)	1.367 [822,8-3.226,2] (n=40)	0,878 ²

Valores apresentados como mediana (intervalo interquartil; Q1–Q3) para variáveis com distribuição não normal e n (%) para variáveis categóricas.

(1) Teste exato de Fisher

(2) Teste de Mann-Whitney

(3) Todos os pacientes randomizados

(4) Somente os pacientes randomizados na enfermaria

5.5 Análise de subgrupos pré-especificados

A Tabela 5 apresenta as análises de subgrupos para o desfecho primário (logaritmo do pico de troponina), estimadas a partir de modelos lineares com inclusão do termo de interação tratamento×subgrupo (ajustados pelo valor basal), com os efeitos expressos como diferença média no log(troponina) e respectivos IC 95%. De modo geral, as estimativas pontuais nos diferentes estratos (diabetes, DPOC/asma, doença renal crônica, hipertensão, insuficiência cardíaca, obesidade, síndrome coronariana crônica, tabagismo, idade, sexo e troponina basal acima do percentil 99) permaneceram próximas de zero, com intervalos de confiança amplos e sobreposição entre subgrupos, sem evidência de heterogeneidade relevante do efeito. Consistentemente, nenhum teste de interação atingiu significância estatística ao nível de 5%, indicando ausência de modificação de efeito detectável entre os subgrupos avaliados.

Tabela 5 - Análise de subgrupos para o logaritmo do pico de troponina

Subgrupo	Nível	Intervenção	Controle		Diferenças médias para o log(troponina) [IC 95%]	valor p para interação
Diabetes						
	Não	1,56 (1,04), n=29	1,51 (0,83), n=23	-	-0,02 [-0,45 – 0,41]	0,326
	Sim	1,47 (0,91), n=11	1,73 (1,07), n=17	-	-0,39 [-0,98 – 0,21]	
DPOC/Asma						
	Não	1,33 (0,83), n=33	1,54 (0,91), n=35	-	-0,16 [-0,52 – 0,20]	0,868
	Sim	2,53 (1,18), n=7	2,05 (1,05), n=5	-	-0,24 [-1,14 – 0,65]	
DRC						
	Não	1,41 (0,88), n=32	1,54 (0,89), n=35	-	-0,24 [-0,61 – 0,13]	0,356
	Sim	2,08 (1,28), n=8	2,04 (1,18), n=5	-	0,20 [-0,67 – 1,07]	
HAS						
	Não	1,42 (0,97), n=18	1,66 (0,87), n=16	-	-0,34 [-0,86 – 0,18]	0,327
	Sim	1,64 (1,03), n=22	1,57 (0,99), n=24	-	0,00 [-0,45 – 0,45]	
IC						
	IC FE preservada	2,09 (0,59), n=2	1,82 (0,75), n=8	-	-0,10 [-1,32 – 1,12]	0,516
	IC FE reduzida	2,59 (1,02), n=4	2,66 (1,51), n=4	-	-0,74 [-1,86 – 0,37]	
	Sem IC	1,38 (0,94), n=34	1,39 (0,79), n=28	-	-0,06 [-0,45 – 0,33]	
IC						
	Sem IC	1,38 (0,94), n=34	1,39 (0,79), n=28	-	-0,06 [-0,45 – 0,33]	0,531
	Com IC	2,42 (0,87), n=6	2,1 (1,07), n=12	-	-0,34 [-1,14 – 0,46]	
Obesidade						
	Não	1,63 (0,9), n=26	1,53 (0,85), n=30	-	-0,14 [-0,56 – 0,27]	0,775
	Sim	1,38 (1,17), n=14	1,82 (1,17), n=10	-	-0,25 [-0,89 – 0,38]	
Síndrome Coronariana Crônica						
	Não	1,51 (1,06), n=30	1,64 (0,94), n=36	-	-0,12 [-0,50 – 0,26]	0,925
	Sim	1,64 (0,8), n=10	1,3 (0,84), n=4	-	-0,07 [-0,98 – 0,84]	
Tabagismo						
	Não	1,55 (1,01), n=39	1,56 (0,92), n=38	-	-0,13 [-0,48 – 0,22]	0,841
	Sim	1,34 (NA), n=1	2,39 (0,98), n=2	-	-0,32 [-2,20 – 1,55]	
Idade						
	<60	1,01 (0,56), n=13	1,46 (1,07), n=9	-	-0,30 [-0,96 – 0,36]	0,527
	≥60	1,8 (1,06), n=27	1,65 (0,9), n=31	-	-0,05 [-0,46 – 0,35]	
Sexo						
	Feminino	1,61 (1,32), n=15	1,72 (0,96), n=22	-	-0,11 [-0,62 – 0,39]	0,968
	Masculino	1,5 (0,77), n=25	1,46 (0,9), n=18	-	-0,10 [-0,57 – 0,37]	
Troponina de base acima do perc. 99						
	Não	1,4 (0,9), n=36	1,52 (0,86), n=38	-	-0,08 [-0,44 – 0,27]	0,199
	Sim	2,77 (1,1), n=4	3,18 (1), n=2	-	-0,99 [-2,32 – 0,35]	

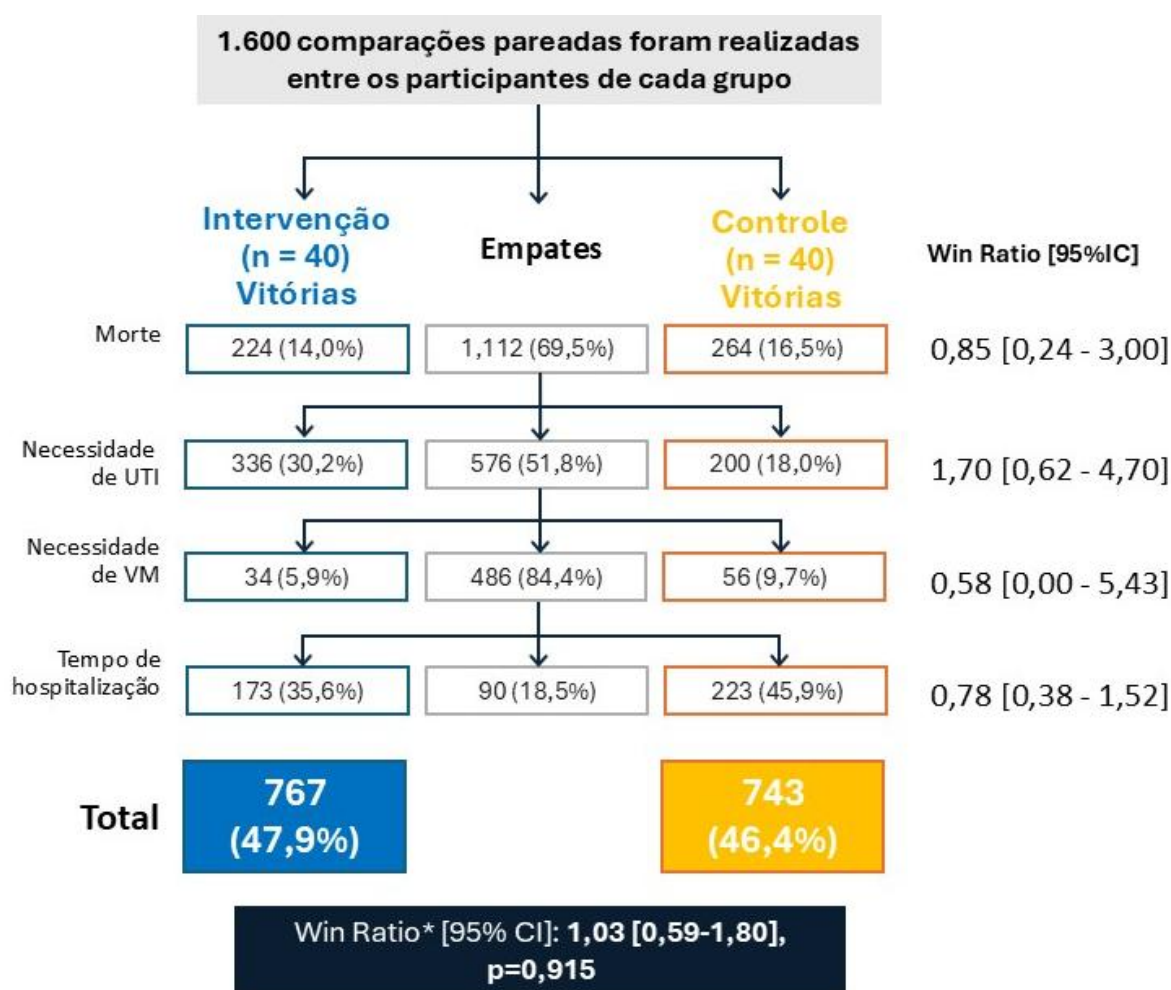
Diferenças médias estimadas a partir de modelos lineares para o log(pico troponina) com interação entre grupo e subgrupo ajustado pelo valor de base.

-2' -1' 0' 1' 2'
Favorece Intervenção Favorece Controle

5.6 Análises pós-hoc

5.6.1 Win Ratio

Figura 8- Diagrama de vitórias para desfechos hierárquicos, Win Ratio



(1) UTI: unidade de terapia intensiva

(2) VM: ventilação mecânica

5.6.2 Comparação entre pacientes acima e abaixo do percentil 99

Apesar do objetivo deste estudo ter sido comparar o efeito da trimetazidina sobre a magnitude da injúria miocárdica entre os grupos randomizados, foi conduzida uma análise exploratória pós-hoc, independente da alocação terapêutica, comparando desfechos clínicos e laboratoriais entre participantes que apresentaram troponina acima ou abaixo do percentil 99 (Tabela 6).

A Tabela 6 compara desfechos clínicos e laboratoriais entre participantes com pico de troponina abaixo versus acima do percentil 99, evidenciando que a elevação acima do percentil 99 se associa a um fenótipo de maior gravidade clínica. Em relação aos desfechos clínicos, o grupo com troponina acima do percentil 99 apresentou maior necessidade de terapia intensiva (UTI) durante a internação (88,0% vs. 52,7%; $p = 0,002$) e maior necessidade de UTI após internação em enfermaria (75,0% vs. 33,3%; $p = 0,018$). De forma consistente, esse grupo teve menos dias livres de UTI em 30 dias (média $9,0 \pm 12,2$ vs. $24,2 \pm 9,1$; $p < 0,001$; mediana 0,0 [0,0–23,0] vs. 28,0 [22,0–30,0]) e maior necessidade de suporte ventilatório mecânico (84,0% vs. 43,6%; $p < 0,001$). Também apresentou menos dias livres do hospital em 30 dias, refletindo maior morbidade (média $3,7 \pm 6,6$ vs. $17,3 \pm 8,7$; $p < 0,001$; mediana 0,0 [0,0–6,0] vs. 21,0 [13,0–24,0]). A mortalidade foi substancialmente maior no grupo com troponina acima do percentil 99 (44,0% vs. 7,3%; $p < 0,001$).

Nos desfechos laboratoriais, a elevação de troponina acima do percentil 99 também se associou a um perfil compatível com maior injúria miocárdica e maior gravidade sistêmica, incluindo pico de CK-MB mais elevado (mediana 4,2 [2,8–9,3] vs. 1,3 [0,8–1,8]; $p < 0,001$), INR máximo superior (mediana 1,3 [1,2–1,9] vs. 1,1 [1,0–1,1]; $p < 0,001$), BNP mais elevado (mediana 184,0 [88,5–386,5] vs. 49,0 [23,0–122,0]; $p < 0,001$) e dímero-D marcadamente maior (mediana 3908,0 [1727,0–13920,0] vs. 992,0 [649,0–1805,5]; $p < 0,001$). A contagem mínima de plaquetas não diferiu significativamente entre os grupos ($p = 0,271$). Em conjunto, os achados sustentam que a troponina acima do percentil 99 funciona como marcador de maior gravidade clínica e pior prognóstico na coorte estudada, associando-se a maior necessidade de suporte intensivo/ventilatório, maior tempo de internação e maior mortalidade, além

de maiores níveis de biomarcadores de injúria cardíaca e ativação trombo-inflamatória.

Tabela 6 - Comparação de desfechos clínicos e laboratoriais entre os participantes acima e abaixo do percentil 99 para pico de troponina cardíaca

Desfechos	Troponina abaixo do	Troponina acima do	p
	percentil 99 (n=55)	percentil 99 (n=25)	
Desfechos clínicos			
Necessidade de UTI na internação ³ , n/n total (%)	29/55 (52,7)	22/25 (88)	0.002 ¹
Necessidade de UTI após enfermaria ⁴ – n ^o /n ^o total (%)	13/39 (33,3)	9/12 (75)	0.018 ¹
Dias livres de terapia intensiva em 30 dias – n ^o (%)	28 (22-30)	0 (0-23)	< 0.001 ²
Necessidade de suporte ventilatório ⁵ – n ^o /n ^o total (%)	24/55 (43,6)	21/25 (84)	< 0.001 ¹
Dias livres do hospital em 30 dias, n (%)	21 (13-24)	0 (0-6)	< 0.001 ²
Mortalidade, n/n total	4/55 (7,3)	11/25 (44)	< 0.001 ¹
Desfechos laboratoriais			
Pico de liberação de CK-MB, ng/mL	1,3 (0,8-1,8) (n= 52)	4,2 (2,8-9,3) (n=24)	< 0.001 ²
Maior valor do tempo de protrombina (INR), n	1,1 (1-1,1) (n=52)	1,3 (1,2-1,9) (n=24)	< 0.001 ²
Menor valor de contagem de plaquetas (x1.000), n	200 (153,5-242,5) (n=55)	172 (147-213) (n=25)	0.271 ²
Pico de liberação de BNP. pg/mL	49 (23-122) (n=55)	184 (88,5-386,5) (n=24)	< 0.001 ²
Pico de liberação de Dímero-D, ng/mL	992 (649-1.805,5) (n=55)	3.908 (1.727-13.920) (n=25)	< 0.001 ²

Valores apresentados como mediana (intervalo interquartil; Q1–Q3) para variáveis com distribuição não normal e n (%) para variáveis categóricas.

- (1) Teste exato de Fisher
- (2) Teste de Mann-Whitney
- (3) Todos os pacientes randomizados
- (4) Somente os pacientes randomizados na enfermaria
- (5) Suporte ventilatório mecânico

5.6.3 Segurança

Durante o período de acompanhamento, não foram registrados eventos trombóticos clinicamente diagnosticados (p.ex., tromboembolismo pulmonar, infarto agudo do miocárdio ou trombose venosa profunda) entre os 80 participantes incluídos.

Discussão

6 Discussão

6.1 Desfecho primário

No estudo PREMIER COVID-19, a trimetazidina não se associou à redução do pico de troponina ultrasensível em comparação ao grupo controle. Em escala logarítmica, as distribuições do logaritmo do pico de troponina foram semelhantes entre os grupos, com ampla sobreposição. Achados consistentes foram observados na análise restrita às primeiras 120 horas após a randomização. Em contraste, Bonello et al. demonstraram que uma dose de ataque de TMZ antes de ICP reduziu significativamente os níveis de cTnI em todos os tempos pós-procedimento e também a área sob a curva de liberação de cTnI (AUC). (19). Em diabéticos com disfunção renal submetidos a ICP eletiva, Shehata et al. observaram níveis de cTnI significativamente menores no grupo TMZ nas primeiras 24 horas após o procedimento. (22)

Metanálise mais recente de Wang et al. (24) reforça achados previamente publicados, demonstrando redução dos níveis de cTnI, menor ocorrência de alterações isquêmicas do segmento ST-T e melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, embora com heterogeneidade significativa entre os estudos para o desfecho relacionado à cTnI. (24)

A divergência entre o efeito neutro no PREMIER COVID-19 e o “sinal” positivo em ICP é coerente com diferenças de fenótipo fisiopatológico da injúria. Nos estudos de ICP, a injúria miocárdica é frequentemente atribuída a mecanismos como espasmo coronariano, microembolização distal, trauma endotelial e fenômenos de isquemia-reperfusão, isto é, um cenário no qual a modulação metabólica pode ter maior plausibilidade translacional. Essa lógica é explicitada, por exemplo, pela própria metanálise de Zhang et al., ao discutir a injúria periprocedimento (espasmo, lesão endotelial e embolização distal) e o potencial papel da TMZ como moduladora do metabolismo em contexto isquêmico. (23)

Assim, enquanto a literatura em intervenção coronariana percutânea de pacientes coronarianos crônicos suporta um efeito da TMZ em um contexto de injúria predominantemente isquêmica/periprocedimento, os resultados do PREMIER COVID-19 sugerem que, em COVID-19 moderada a grave, o pico de troponina pode estar mais relacionado a determinantes heterogêneos e frequentemente não epicárdico-isquêmicos (p.ex., inflamação sistêmica, disfunção endotelial/microvascular, hipóxia e desbalanço oferta-demanda), o que tenderia a diluir o impacto de uma intervenção primariamente metabólica quando o desfecho é um biomarcador integrador de múltiplas vias de dano.

A ausência de diferença no desfecho bioquímico primário é biologicamente plausível, considerando que a injúria miocárdica na COVID-19 é multifatorial e pode decorrer de: inflamação sistêmica/citocinas, disfunção endotelial e microvascular, hipóxia e desbalanço oferta–demanda, trombose microvascular, estresse adrenérgico e, em subgrupos, miocardite e síndromes coronarianas agudas (por desestabilização de placa). (1)

Em particular, a literatura enfatiza que poucos pacientes preenchem critérios estritos para infarto agudo do miocárdio, sugerindo que grande parte da elevação de troponina possa ocorrer por mecanismos não coronarianos (p. ex., inflamação/lesão endotelial/microtrombose/hipóxia). (1)

Do ponto de vista mecanístico, a TMZ é um modulador metabólico com efeito primário na inibição seletiva da 3-cetoacil-CoA tiosolase mitocondrial de cadeia longa, reduzindo a oxidação de ácidos graxos e favorecendo maior atividade do complexo piruvato desidrogenase, com aumento da oxidação de glicose e melhor acoplamento glicólise–oxidação de glicose, reduzindo produção de prótons e potencialmente preservando a homeostase energética em cenários de oferta limitada de oxigênio. (14)

Entretanto, na COVID-19 grave, a injúria miocárdica pode ser dominada por vias inflamatórias e microvasculares (endotélio/pericitos), com tempestade de citocinas (incluindo IL-6) e potencial infiltração imune no miocárdio, além de disfunção micro e macrovascular, o que pode reduzir a “alavancagem” de uma intervenção predominantemente metabólica em um desfecho de necrose/injúria medido por troponina. (2)

Outro ponto relevante é que, embora a injúria miocárdica possa ocorrer em associação a apresentações compatíveis com miocardite, revisões sugerem que a prevalência “verdadeira” de miocardite em autópsias é baixa, e que achados de ressonância (edema, alterações de mapeamento e realce tardio) podem refletir tanto inflamação quanto cicatriz/isquemia, com heterogeneidade de definições e momentos de avaliação. (12)

Ainda assim, há preocupação com potenciais desfechos estruturais tardios, como cicatriz miocárdica do tipo miocardite like e padrões de isquemia/injúria em pacientes recuperados, o que sustenta a relevância de investigar terapias cardioprotetoras e estratégias de mitigação de dano. (12)

Por fim, no presente estudo, não foram registrados eventos trombóticos clinicamente diagnosticados durante o seguimento. Esse dado é importante para contextualizar a segurança e o perfil de eventos da coorte, mas não exclui a ocorrência de infarto agudo do miocárdio, tromboembolismo pulmonar ou miocardite subclínicos, particularmente em um cenário em que microtrombose e disfunção microvascular são postuladas como mecanismos relevantes de injúria miocárdica na COVID-19. (1)

6.2 Implicações clínicas

Os achados do presente estudo sugerem que, em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave, a TMZ não modificou de forma detectável a magnitude do pico de troponina em comparação ao controle. Clinicamente, isso indica que a TMZ, isoladamente, não deve ser utilizada no sentido de reduzir injúria miocárdica avaliada por troponina, embora permaneça plausível que efeitos metabólicos possam ser mais relevantes em subfenótipos específicos (p. ex., predomínio de hipóxia/desbalanço oferta–demanda), ao contrário de fenótipos relacionados a inflamação sistêmica e disfunção endotelial/microvascular. (1)

Ainda assim, a justificativa biológica para investigar moduladores metabólicos em COVID-19 é coerente com o modelo fisiopatológico de injúria, no qual hipóxia e aumento de demanda energética se somam a inflamação e lesão microvascular. (1)

Além disso, autores já propuseram, de forma conceitual, que terapias adjuvantes como TMZ e coenzima Q10 poderiam ser consideradas para mitigar dano miocárdico associado a disfunção microvascular e inflamação, embora essa hipótese careça de confirmação em ensaios clínicos dedicados. (36)

Saliente-se que os pacientes do presente estudo foram incluídos em um período em que a vacinação contra COVID-19 ainda não estava disponível para a população brasileira, uma vez que a campanha nacional foi oficialmente iniciada em 18/01/2021 (com registros a partir de 17/01 em alguns estados). Assim, os resultados podem refletir a história natural e o manejo hospitalar de uma coorte não vacinada, potencialmente com maior carga inflamatória sistêmica e risco basal de injúria em comparação a cenários posteriores.

Além disso, há evidência de que a variante Gamma (P.1) emergiu no fim de 2020 e se disseminou rapidamente pelo Brasil no início de 2021, tornando-se dominante em diferentes estados durante a segunda onda. Portanto, os achados deste ensaio devem ser interpretados como representativos de um contexto específico de variantes e de prática clínica do período, e não podem ser automaticamente extrapolados para cenários com outras variantes predominantes e/ou ampla imunização populacional.

6.3 Desfechos secundários

Os desfechos clínicos e laboratoriais secundários, em geral, também não diferiram entre os grupos, sugerindo que a TMZ não apresenta benefício clínico mensurável na evolução intra-hospitalar e de curto prazo. Essa neutralidade clínica é compatível com a noção de que, em COVID-19, a gravidade e os desfechos decorrem

de múltiplos eixos fisiopatológicos, incluindo inflamação, hipóxia, disfunção endotelial e complicações arrítmicas. (2)

Por outro lado, em cenários não-COVID, há um corpo de evidência sugerindo que a TMZ pode atenuar marcadores bioquímicos de injúria miocárdica em situações de isquemia/reperfusão perioperatória. Em cirurgia de revascularização miocárdica, revisão sistemática e metanálise mostrou menores níveis pós-operatórios de CK, CK-MB e troponinas em pacientes tratados com TMZ no pré-operatório. (28)

De modo semelhante, em cirurgia cardíaca, estudo randomizado observou níveis pós-operatórios de troponina T e outros marcadores menores no grupo TMZ. (27)

Em cirurgia não-cardíaca de pacientes com doença isquêmica, TMZ pré-operatória foi associada a menor ocorrência de isquemia miocárdica e menor elevação de cTnl em comparação a placebo. (29)

Esse contraste entre “sinal” em modelos perioperatórios predominantemente isquêmicos e neutralidade em COVID-19 reforça a hipótese de que, no seu ensaio, a troponina tenha refletido majoritariamente injúria não dominada por isquemia epicárdica, mas por mecanismos inflamatórios e microvasculares, para os quais o benefício metabólico isolado pode ser insuficiente. (1)

6.4 Sugestões para novos estudos

Os resultados do PREMIER COVID-19 sustentam várias direções para pesquisa futura:

1. Estratificação fenotípica de injúria miocárdica na COVID-19: integrar troponina com marcadores inflamatórios, evidência de disfunção ventricular, parâmetros de microcirculação e, quando possível, imagem cardíaca (p. ex., CMR) para separar fenótipos com maior probabilidade de resposta a terapias metabólicas. O reconhecimento de que troponina se associa a inflamação sistêmica e

disfunção cardíaca sugere que estratégias de abordagem universal podem diluir efeitos em subgrupos. (8)

2. Desfechos compostos hierárquicos e centrados no paciente: dado que a COVID-19 grave envolve múltiplos eventos clínicos relevantes, abordagens que considerem hierarquias de eventos e o peso clínico relativo (mortalidade, UTI, ventilação mecânica, tempo de internação) podem capturar efeitos globais mesmo quando um biomarcador específico não se altera.
3. Janelas terapêuticas e tempo: avaliar se intervenções metabólicas seriam mais efetivas quando iniciadas muito precocemente (antes de pico inflamatório) ou em fases específicas em que hipóxia/desbalanço oferta–demanda predominem.
4. Combinações racionais: embora o foco do presente estudo seja TMZ isolada, dados de miocardite viral sugerem que TMZ pode reduzir biomarcadores inflamatórios/estresse oxidativo e marcadores de lesão quando usada isoladamente, e que combinações (p. ex., com CoQ10) podem potencializar esses efeitos em alguns estudos, ainda que a qualidade e a heterogeneidade variem. (30)

Estudos futuros poderiam testar combinações guiadas por biomarcadores (inflamação/estresse oxidativo) em subfenótipos de pacientes portadores de síndromes respiratórias agudas, como a COVID-19, com maior assinatura inflamatória.

Limitações

7 Limitações

Este estudo apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos achados. Primeiro, embora randomizado e com seguimento completo, o tamanho amostral foi dimensionado para detectar diferença no desfecho laboratorial (pico de troponina) e, portanto, tem poder limitado para identificar efeitos modestos em desfechos clínicos (mortalidade, ventilação mecânica) e para detectar heterogeneidade de efeito em análises de subgrupos. Segundo, o desenho aberto pode introduzir viés de desempenho; ainda que o desfecho primário seja biomarcador objetivo, decisões assistenciais (p.ex., admissão em UTI) podem sofrer influência do manejo clínico. Terceiro, apesar de não terem sido registrados eventos trombóticos clinicamente diagnosticados nos 80 participantes, não houve rastreamento sistemático por métodos de imagem ou adjudicação central de eventos, de modo que não é possível excluir IAM (incluindo tipo 2), tromboembolismo pulmonar ou miocardite subclínicos, bem como fenômenos de microtrombose/microdisfunção vascular, potencialmente relevantes para a elevação de troponina na COVID-19. Quarto, o estudo foi conduzido em período pré-vacinal no Brasil, o que limita a extrapolação para populações amplamente imunizadas; adicionalmente, a inclusão ocorreu durante fase epidemiológica marcada pela rápida disseminação da variante Gamma (P.1), restringindo a validade externa para cenários com outras variantes predominantes e práticas assistenciais distintas. Por fim, a injúria miocárdica na COVID-19 é multifatorial, e a troponina representa um marcador integrador de diferentes vias de dano (inflamatória, microvascular, hipóxica e, eventualmente, coronariana), o que pode diluir o efeito de uma intervenção predominantemente metabólica quando aplicada a uma população heterogênea.

Conclusão

8 Conclusão

No estudo PREMIER COVID-19, a administração de trimetazidina como adjuvante à terapia usual em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda moderada a grave por SARS-CoV-2 não reduziu a magnitude da injúria miocárdica, sugerindo a necessidade de estratégias terapêuticas futuras alinhadas aos mecanismos predominantes do dano miocárdico na COVID-19 e de estudos direcionados a subfenótipos específicos, com melhor caracterização fisiopatológica e desfechos clínicos apropriados.

Referências

9 Referências

1. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Mount Sinai COVID Informatics Center. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):533-546. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.007.
2. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666-1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
3. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci*. 2020;253:117723. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117723.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Erratum in: *Lancet*. 2020;395(10223):496. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30252-X.
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062
6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 ;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1113. doi: 10.1001/jama.2021.2336.
7. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
8. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):848. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1722.
9. Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2070-2079. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa408.
10. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A. Cardiac injury is associated with severe outcome and death in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(6):665-677. doi: 10.1177/2048872620937165.

11. Yuan Y, Jiao B, Qu L, Yang D, Liu R. The development of COVID-19 treatment. *Front Immunol.* 2023;14:1125246. doi: 10.3389/fimmu.2023.1125246.
12. Del Prete A, Conway F, Della Rocca DG, Biondi-Zoccai G, De Felice F, Musto C, et al. COVID-19, Acute Myocardial Injury, and Infarction. *Card Electrophysiol Clin.* 2022 ;14(1):29-39. doi: 10.1016/j.ccep.2021.10.004.
13. Horowitz JD, Chirkov YY, Kennedy JA, Sverdlov AL. Modulation of myocardial metabolism: an emerging therapeutic principle. *Curr Opin Cardiol.* 2010;25(4):329-34. doi: 10.1097/HCO.0b013e328339f191.
14. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res.* 2000;86(5):580-8. doi: 10.1161/01.res.86.5.580.
15. Lopaschuk GD, Barr R, Thomas PD, Dyck JR. Beneficial effects of trimetazidine in ex vivo working ischemic hearts are due to a stimulation of glucose oxidation secondary to inhibition of long-chain 3-ketoacyl coenzyme a thiolase. *Circ Res.* 2003;93(3):e33-7. doi: 10.1161/01.RES.0000086964.07404.A5.
16. Liang Y, Ren K, Xu XD, Zhao GJ. Trimetazidine attenuates diabetic inflammation via Nrf2 activation. *Int J Cardiol.* 2020;307:153. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.10.003.
17. Zhang H, Liu M, Zhang Y, Li X. Trimetazidine Attenuates Exhaustive Exercise-Induced Myocardial Injury in Rats via Regulation of the Nrf2/NF-κB Signaling Pathway. *Front Pharmacol.* 2019;10:175. doi: 10.3389/fphar.2019.00175.
18. Kober G, Buck T, Sievert H, Vallbracht C. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effects of trimetazidine. *Eur Heart J.* 1992;13(8):1109-15. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060322.
19. Bonello L, Sbragia P, Amabile N, Com O, Pierre SV, Levy S, Paganelli F. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2007;93(6):703-7. doi: 10.1136/hrt.2006.107524.
20. Labrou A, Giannoglou G, Zioutas D, Fragakis N, Katsaris G, Louridas G. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007;7(2):143-50. doi: 10.2165/00129784-200707020-00006.
21. Shao S, Shi Z, Tse G, Wang X, Ni Y, Liu H, Liu T, Li G. Effects of Trimetazidine Pretreatment on Endothelial Dysfunction and Myocardial Injury in Unstable Angina Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiol Res Pract.* 2019;2019:4230948. doi: 10.1155/2019/4230948.
22. Shehata M. Impact of trimetazidine on incidence of myocardial injury and contrast-induced nephropathy in diabetic patients with renal dysfunction undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2014;114(3):389-94. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.04.052.

-
23. Zhang Y, Ma XJ, Shi DZ. Effect of Trimetazidine in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137775. doi: 10.1371/journal.pone.0137775.
 24. Wang C, Chen W, Yu M, Yang P. Efficacy of Trimetazidine in Limiting Periprocedural Myocardial Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2021;72(6):511-523. doi: 10.1177/0003319720987745.
 25. Tünerir B, Colak O, Alataş O, Beşoğul Y, Kural T, Aslan R. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(6):2173-6. doi: 10.1016/s0003-4975(99)01126-1.
 26. Martins GF, Siqueira Filho AG, Santos JB, Assunção CR, Bottino F, Carvalho KG, Valência A. Trimetazidine on ischemic injury and reperfusion in coronary artery bypass grafting. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(3):209-16. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0066-782x2011005000079.
 27. Iskesen I, Kurdal AT, Eserdag M, Cerrahoglu M, Sirin BH. Trimetazidine may protect the myocardium during cardiac surgery. *Heart Surg Forum*. 2009;12(3):E175-9. doi: 10.1532/HSF98.20081133.
 28. Zhang N, Lei J, Liu Q, Huang W, Xiao H, Lei H. The effectiveness of preoperative trimetazidine on myocardial preservation in coronary artery bypass graft patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology*. 2015;131(2):86-96. doi: 10.1159/000375289.
 29. Dai ZL, Song YF, Tian Y, Li Y, Lin M, Lin J, Wang Q, Wang P, Gao WL. Trimetazidine offers myocardial protection in elderly coronary artery disease patients undergoing non-cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):473. doi: 10.1186/s12872-021-02287-w.
 30. Shao L, Ma A, Figtree G, Zhang P. Combination Therapy With Coenzyme Q10 and Trimetazidine in Patients With Acute Viral Myocarditis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016 ;68(2):150-4. doi: 10.1097/FJC.0000000000000396.
 31. Yin YJ, Zeng SL, Li YW, Wu Z, Huang DJ, Tang HZ. The effect of coenzyme Q10 plus trimetazidine on acute viral myocarditis treatment. *Am J Transl Res*. 2021;13(12):13854-13861.
 32. Zeng M, Chen Z, Zhang Y, Pang Y. Combination of trimetazidine and coenzyme Q10 for the treatment of acute viral myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dev Ctries*. 2024;18(5):658-665. doi: 10.3855/jidc.18776.
 33. Wu K, Deng D, Yu B, Han Z, Huang L, He Y, et al. Evaluation of the Efficacy and Safety of Chinese Herbal Injection Combined With Trimetazidine for Viral Myocarditis: A Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:630896. doi: 10.3389/fphar.2021.630896.
 34. Hu J, Tan YM, Wang J, He HQ, Wang JY. Qidong Yixin Oral Liquid for Viral Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:4704535. doi: 10.1155/2020/4704535.

-
35. Xu P, Ji L, Tian S, Li F. Clinical effects of tanshinone IIA sodium sulfonate combined with trimetazidine and levocarnitine in the treatment of AVMC and its effects on serum TNF- α , IL-18 and IL-35. *Exp Ther Med*. 2018;16(5):4070-4074. doi: 10.3892/etm.2018.6671.
 36. Medvegy M, Simonyi G. Supplementary Therapeutic Possibilities to Alleviate Myocardial Damage Due to Microvascular Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cardiol Ther*. 2021;10(1):1-7. doi: 10.1007/s40119-021-00216-8.
 37. Nabeh OA, Helaly MM, Menshawey R, Menshawey E, Nasser MMM, Diao El-Deen AM. Contemporary approach to understand and manage COVID-19-related arrhythmia. *Egypt Heart J*. 2021;73(1):76. doi: 10.1186/s43044-021-00201-5.
 38. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Welson NN, Batiha GE. Trimetazidine and COVID-19-induced acute cardiac injury: a missed key. *Int J Clin Pharm*. 2022;44(3):832-833. doi: 10.1007/s11096-022-01408-5. Epub 2022 Apr 21.
 39. Mooses K, Vesilind K, Oja M, Tamm S, Haug M, Kalda R, et al. The use of prescription drugs and health care services during the 6-month post-COVID-19 period. *Sci Rep*. 2023 ;13(1):11638. doi: 10.1038/s41598-023-38691-9.
 40. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
 41. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
 42. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al; Peer Review Committee Members. 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*. 2023;148(9):e9-e119. doi: 10.1161/CIR.0000000000001168.
 43. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415-3537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177.
 44. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
 45. Pocock SJ, Gregson J, Collier TJ, Ferreira JP, Stone GW. The win ratio in cardiology trials: lessons learnt, new developments, and wise future use. *Eur Heart J*. 2024;45(44):4684-4699. doi: 10.1093/eurheartj/ehae647.

46. R: A Language and Environment for Statistical Computing : Reference Index. (2022). R Foundation for Statistical Computing.

Apêndice

10 Apêndice

A Figura 9 descreve o perfil individual de todos os pacientes alocados no estudo (intervenção e controle) ao longo do seguimento. A Figura 10 agrega o valor máximo de cada indivíduo a cada 24h e apresenta a distribuição diária em boxplots de acordo com os grupos, até 120 horas.

Figura 9 - Logaritmo da troponina ultrasensível durante o seguimento dos pacientes.

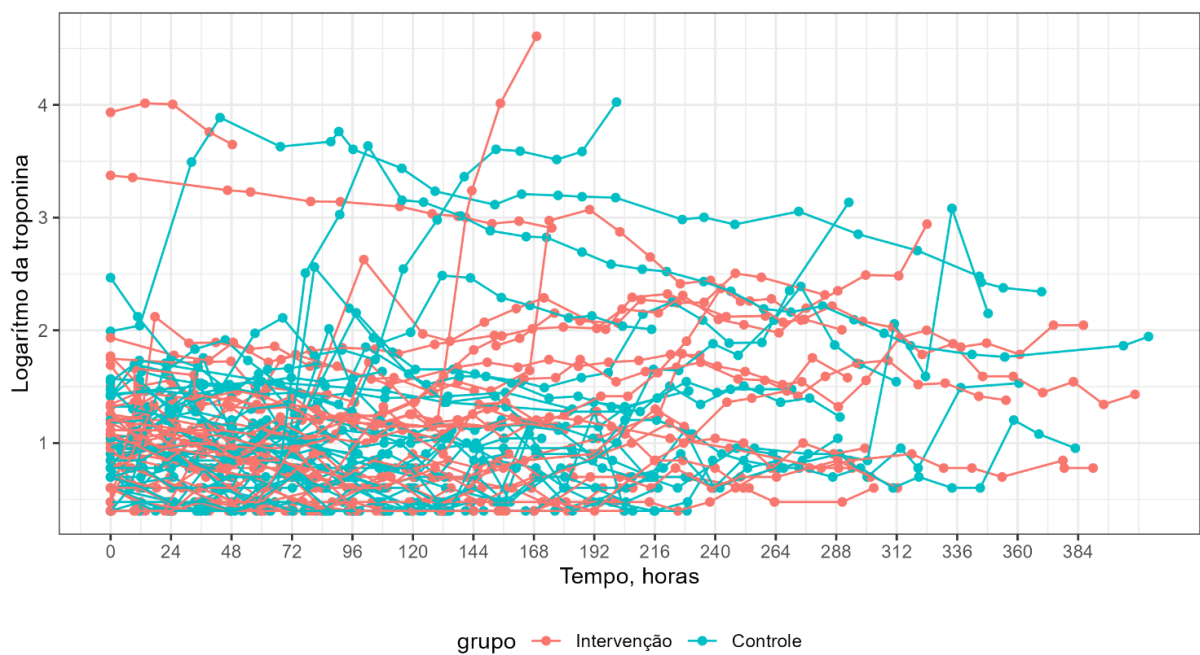
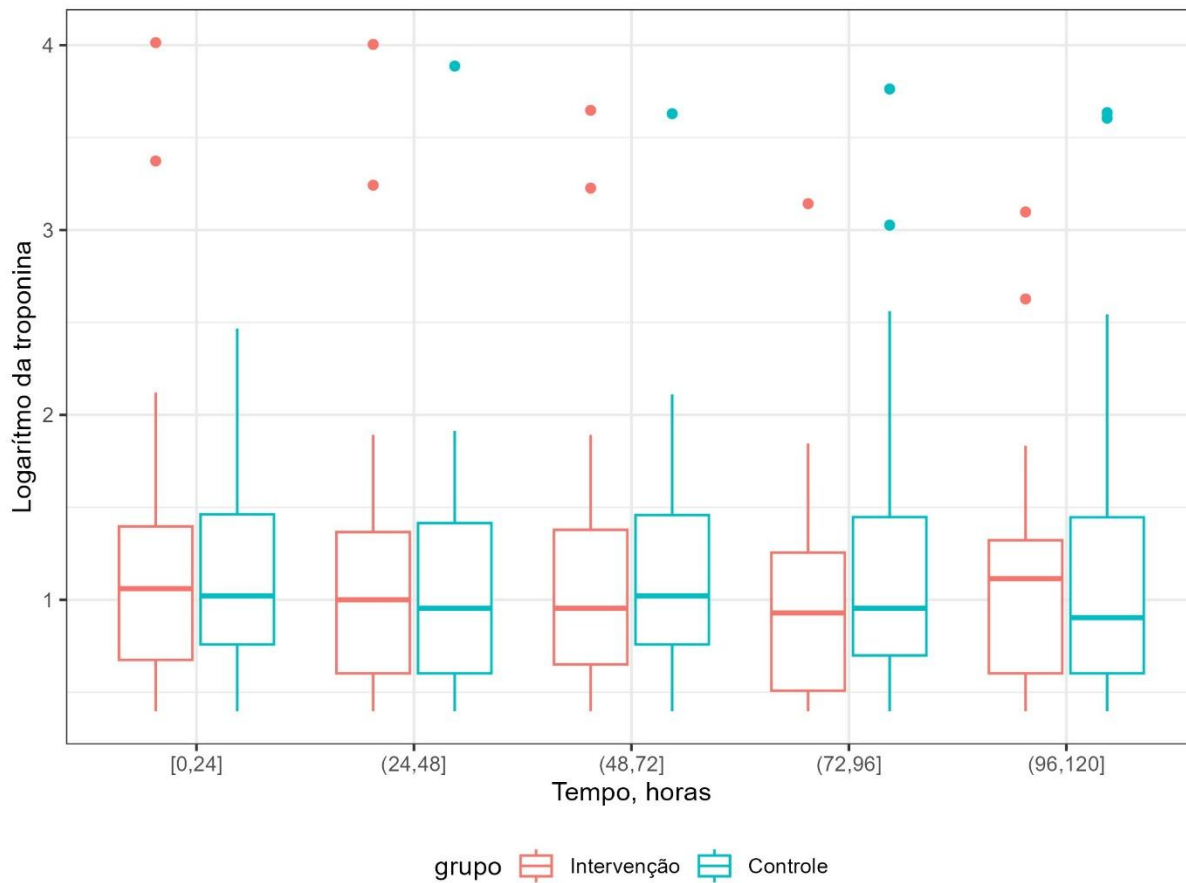


Figura 10 - Boxplot para o logaritmo da troponina ultrasensível durante seguimento dos pacientes até 120h.



A Tabela 7 apresenta estatísticas descritivas do desfecho por dia e grupo.

Tabela 7- Mediana e quartis para o logaritmo da troponina ultrasensível por grupo

Medida	Intervenção	Controle	Total
(0–24)	1,06 (0,67–1,40); n = 40	1,02 (0,76–1,46); n = 40	1.04 (0.70–1.45); n = 80
(24–48)	1,00 (0,60–1,37); n = 36	0,95 (0,60–1,41); n = 37	1.00 (0.60–1.400; n = 73
(48–72)	0,95 (0,65–1,38); n = 35	1,02 (0,76–1,46); n = 36	1.00 (0.70–1.41); n = 71
(72–96)	0,93 (0,51–1,26); n = 30	0,95 (0,70–1,45); n = 37	0.95 (0.60–1.33); n = 67
(96–120)	1,11 (0,60–,32); n = 29	0,90 (0,60–1,45); n = 34	0.90 (0.60–1.38); n = 63
(120–144)	1,16 (0,67–1,56); n = 24	1,00 (0,48–1,36); n = 29	1.04 (0.60–1.53); n = 53
(144–168)	1,18 (0,70–1,64); n = 25	1,11 (0,85–1,48); n = 24	1.15 (0.78–1.59); n = 49
(168–192)	1,18 (0,70–1,88); n = 23	1,15 (0,85–1,41); n = 21	1.16 (0.76–1.74); n = 44
(192–216)	1,13 (0,70–1,71); n = 18	1,24 (0,70–1,75); n = 20	1.18 (0.70–1.71); n = 38
(216–240)	1,51 (0,99–1,99); n = 16	1,16 (0,76–1,63); n = 16	1.25 (0.83–1.89); n = 32
(240–264)	1,48 (0,82–2,12); n = 14	1,49 (0,95–2,04); n = 10	1.49 (0.94–2.10); n = 24
(264–288)	1,59 (0,89–2,15); n = 11	1,44 (0,86–2,32); n = 10	1.54 (0.85–2.21); n = 21
(288–312)	1,56 (0,85–1,87); n = 11	1,70 (1,04–2,09); n = 9	1.57 (0.89–2.06); n = 20
(312–336)	1,71 (1,06–1,97); n = 6	1,86 (0,95–2,71); n = 5	1.86 (0.93–2.35); n = 11
(336–360)	1,50 (1,26–1,66); n = 4	1,79 (1,49–2,15); n = 5	1.59 (1.41–1.89); n = 9

A Tabela 8 compara os valores médios das troponinas para 24h, 72h, 96h e 120h após randomização.

Tabela 8 - Comparações múltiplas para o log(troponina) entre os grupos para 24h, 72h, 96h e 120h.

Intervenção – Controle*	Diferença	IC95%	p	
24h	0,0404	-0,266	0,347	0,794
72h	-0,0743	-0,378	0,229	0,628
96h	-0,1254	-0,429	0,178	0,414
120h	-0,1436	-0,448	0,161	0,350

(*) Modelo misto com intercepto aleatório e efeito fixo polinomial com interação com grupo.