

Luiz Augusto Ferrão Candau *
Lauro Sérgio Martins Pereira **
Marcílio Alcyr Lavall **
Carlos R. F. Carvalho **

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE VERAPAMIL E FENDILINA NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CORONÁRIA CRÔNICA. AVALIAÇÃO CLÍNICA E ERGOMÉTRICA.

Vinte e seis pacientes portadores de insuficiência coronária crônica fizeram uso isolado de verapamil e fendilina, por prazo de 4 semanas, com 2 semanas intercaladas de uso de placebo. Realizaram-se controle clínico e eletrocardiográfico semanal e teste ergométrico a cada 2 semanas, durante todas as fases do trabalho. No final do prazo de uso de cada substância, foram feitos: radiografia do tórax, hemograma, hemossedimentação, exame de urina, determinação da concentração de glicose, uréia, ácido úrico, lípidos, SGOT, SGPT, sódio e potássio no sangue. Foram analisados estatisticamente os resultados.

O verapamil revelou eficácia na melhoria dos traçados eletrocardiográficos alterados em 75% dos casos e a fendilina em 58%, havendo 12% de casos em que nenhuma substância logrou atenuar as alterações encontradas. A ocorrência de efeitos secundários ao uso das drogas foi objeto de análise especial.

Devem-se basicamente a Fleckenstein e Col.¹⁻³ os estudos sobre a ação dos antagonistas do cálcio no aparelho cardiovascular de homens e de animais. Em consequência desses estudos¹⁻¹⁴, atribuem-se hoje a esse grupo de substâncias as seguintes propriedades: aumento da oferta de O₂ ao miocárdio, em decorrência da inibição do fluxo de cálcio iônico através da membrana celular da musculatura lisa da parede dos vasos coronários, com diminuição do tônus e conseqüente vasodilatação; diminuição do consumo de O₂ pelo miocárdio por menor utilização de ATP no sistema de contração muscular; vasodilatação periférica, conduzindo à diminuição da pós-carga e conseqüentemente, do trabalho cardíaco; diminuição da contratilidade miocárdica (efeito comprovado apenas em animais); efeito antiarrítmico, dependente da ação sobre o influxo e Ca⁺⁺ na fase de despolarização celular acelerada.

Esses efeitos, comprovados clinicamente^{15,24}, credenciaram os antagonistas do cálcio como valiosos agentes terapêuticos na insuficiência coronária.

O objetivo deste trabalho foi comparar a ação, a médio prazo, de duas das mais eficazes substâncias pertencentes a esse grupo, o verapamil, cloridrato de α -isopropil-a [(N-metil-Nhomoveratril)- α -aminopropil]-3,4-dimetoxifenil-acetonitrilo, e a fendilina, cloridrato de N-(2-benzidril-etil)-N-(1-fenil-etil)-amina, em pacientes com insuficiência coronária crônica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados 26 pacientes (24 do sexo masculino), com idade média de 55 anos, que referiram angina de peito (14 casos), infarto prévio (13 casos), revascularização cirúrgica do miocárdico (7 casos) há mais de 2 anos e revelaram, no teste ergométrico, um padrão isquêmico. Em 19 pacientes, foi realizado estudo cineangiocoronariográfico.

Foram excluídos aqueles que tinham outras doenças (hipertensão arterial severa, valvopatias, miocardiopatias, diabetes e outras) que dificultassem a realização ou análise dos testes ergométricos, bem como os que faziam uso de digitálicos, diuréticos, antiarrítmicos ou outros medicamentos.

Nos 14 dias iniciais, os pacientes recebiam exclusivamente placebo. Findo esse prazo, realizavam-se o primeiro teste ergométrico (TE), a radiografia de tórax e os exames de laboratório (hemograma, hemossedimentação, concentração sérica de glicose, uréia, ácido úrico, lípidos, SGOT, SGPT, sódio, potássio e exame de urina). Iniciavam então, o uso dos medicamentos estudados, mantidos por 4 semanas. Submetiam-se ao 2.º TE, duas semanas após o início do tratamento. Ao término dessas 4 semanas, repetiam-se a avaliação complementar e o 3.º TE. Seguiu-se, novamente, o uso de placebo por 2 semanas, realizando-se o 4.º TE. O 5.º e o 6.º TE eram feitos 2 a 4 semanas depois

* Chefe do Setor de Ergometria do Hospital da Lagoa - INAMPS/RJ.

* Médico do Serviço de Cardiologia, do Hospital da Lagoa. INAMPS/RJ.

do início da medicação alternativa. Encerrou-se a investigação com a realização de novos exames laboratoriais e radiológicos.

Os medicamentos foram ministrados por via oral, na dose diária de 360 mg para o verapamil* e 150 mg para a fendilina, em 3 tomadas, às refeições.

Durante os 90 dias de observação, todos os pacientes submeteram-se a revisões clínicas e eletrocardiográficas semanais, sendo alertados para observar qualquer alteração relacionada com o uso das substâncias (remissão de sintomas ou efeitos secundários) e anotar o número de comprimidos sublinguais de dinitrato de isosorbitol (5 mg) utilizados nas crises de angina de peito.

Para a realização dos TE, utilizamos o protocolo de Astrand para bicicleta ergométrica, modificando apenas a graduação da carga utilizada que foi acrescida de 25 watts a cada 3 min.. Os cicloergômetros empregados foram da marca Godart ou Funbec, ambos de resistência elétrica. Em 3 pacientes, utilizou-se a esteira ergométrica (porque eles se adaptaram melhor a esse tipo de exercício) e os TE foram feitos em esteira Marvel, ou Funbec, de acordo com o protocolo de Bruce Registraram-se 3 derivações eletrocardiográficas (V₁, V₂ e D) durante o esforço e em repouso com aparêlhos, ²Hewlett-Pachard ou Nihon-Kohden. Foi medida a pressão arterial a cada 3 min pelo método usual.

Foi adotado o seguinte critério para considerar o traçado eletrocardiográfico como anormal: infradesnivelamento retificado e prolongado do segmento ST além de 1,0 mm em qualquer uma das derivações. Os testes foram suspensos nos casos de esgotamento, fadiga muscular insuportável, diminuição da pressão arterial ou da frequência cardíaca e em presença de desnivelamento de ST acompanhado de dor precordial ou arritmia. Para avaliação do consumo de O₂, utilizamos os nomogramas de Astrand e Bruce para bicicleta e esteira ergométrica, respectivamente.

Foram calculadas as médias aritméticas das medidas feitas nos dois testes, correspondentes a cada fase da investigação, seguindo-se a comparação de cada substância ativa com o placebo, bem como a das substâncias ativas entre si. Utilizou-se o teste da diferença média dos dados emparelhados recorrendo-se à distribuição t de Student. O nível de significância adotado foi 0,05.

RESULTADOS

A carga máxima atingida em média com o placebo foi 90 watts; com verapamil, 100 e com a fendilina, 95. Não houve acréscimo significativo com qualquer dos medicamentos nem diferença significante entre ambos.

O duplo produto (obtido, na carga máxima de esforço, do produto da frequência cardíaca pela pressão arterial) foi 20.742 com o placebo, 17.930 com verapamil e 20.658

com fendilina. A queda foi significativa com verapamil, mas não com a fendilina.

O consumo máximo de O₂ foi 27,4 ml/kg/min com placebo, 34,1 com verapamil e 27,4 com fendilina. O verapamil provocou aumento significativo, mas não houve alteração significante com o uso da fendilina.

O desnível máximo do segmento ST foi, em média, 1,47 mm com placebo, 0,85 com verapamil e 1,32 com fendilina. O verapamil causou diminuição significativa, ao contrário da fendilina. Em 24 casos, em que o desnível ST foi avaliável, o verapamil determinou diminuição em 18 casos (75%) e a fendilina em 14 casos (58%). Em 3 casos (12%), os melhores resultados foram obtidos com o placebo. Ambas as drogas normalizaram o traçado de 8 pacientes (33%).

Durante o TE, ocorreu angina de peito em 7 casos com placebo, em 2 casos com verapamil (5 ficaram assintomáticos e 1 melhorado) e 5 casos com fendilina (3 melhorados e 2, sem dor).

A fendilina tornou menos freqüentes as arritmias ventriculares e supraventriculares. Durante o TE, houve 12 casos de arritmia ventricular e 3 casos de arritmia supraventricular com placebo; 10 casos de arritmia ventricular e 3 casos de arritmia, ventricular com verapamil e 5 casos de arritmia supraventricular e 1 caso de arritmia ventricular com fendilina.

Foram registrados distúrbios de condução atrioventricular transitórios não acompanhados de sintomas, com freqüência cardíaca dentro de limites toleráveis, tendendo a desaparecer com a taquicardia do esforço apenas durante o uso de verapamil (2 casos).

O verapamil reduziu significativamente a frequência cardíaca, tanto na condição basal como no esforço. Tal não ocorreu com a fendilina ($p > 0,05$).

As mudanças da pressão arterial basal não foram significativas, tanto com o verapamil quanto com a fendilina. Na fase de esforço máximo, o verapamil mostrou redução significativa da pressão arterial, ao contrário da fendilina.

Episódios sugestivos de angina de peito foram relatados por 14 pacientes durante o uso do placebo. Somente 4 deles mantiveram o sintoma sob uso do verapamil e 8, da fendilina.

Os efeitos secundários assinalados com o uso do verapamil foram: obstipação (3 casos); sonolência (2 casos); desânimo, palpitação, alteração de visão (1 caso) e cefaléia (1 caso). A fendilina provocou náusea (3 casos); cefaléia (2 casos); vertigens (1 caso) e gastralgia (1 caso).

Não ocorreram variações nos exames radiológicos e laboratoriais com a utilização das substâncias.

As diferenças entre o verapamil e a fendilina foram significativas quanto ao consumo de O₂, duplo produto, desnível do segmento ST, frequência cardíaca máxima e pressão arterial diastólica máxima. Não houve diferença

* Dilacoron (R) - knoll S/A - Produtos Químicos e Farmacêuticos.

significante quanto à carga, à pressão arterial basal e à pressão arterial sistólica máxima.

Os dados relativos a arritmias, angor e efeitos secundário tiveram baixa expressão numérica, não tendo sido aplicada análise estática na sua avaliação.

Durante esta pesquisa, 4 pacientes foram afastados: 1 por abandono voluntário, 2 porque o TE não permitiu estudo comparativo e 1 por agravamento do quadro clínico, com crises de angina subentrantes que motivaram sua internação em unidade coronária (após a 1.ª semana de uso da fendilina, tendo feito uso de verapamil por 4 semanas e placebo por 15 dias).

Nas figuras 1 a 3, podem ser vistas alterações eletrocardiográficas após o uso de verapamil ou fendilina.

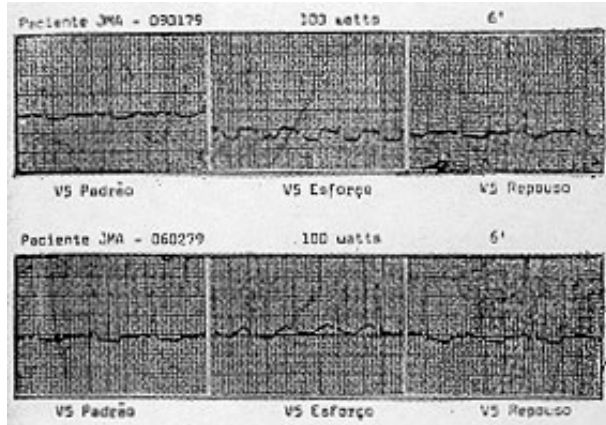


Fig. 1 - Após 4 semanas de uso da fendilina, melhoria do traçado isquêmico de esforço.

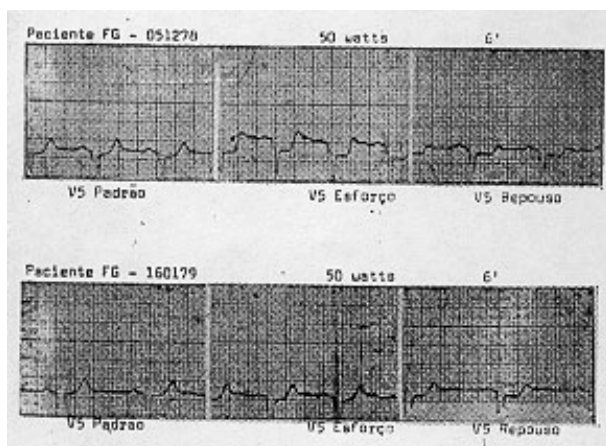


Fig. 2 - Após 4 semanas de uso do verapamil, melhora dos traçados padrão e de esforço em paciente gravemente comprometido.

COMENTÁRIOS

Analisando os dados obtidos, observou-se diferença fundamental no comportamento da frequência cardíaca e da pressão arterial com o uso de cada uma das substâncias. Houve melhora sensível dos índices de aptidão cardiocirculatória com o uso do verapamil (consumo de O_2 , e duplo produto), não havendo variação com uso de fendilina.

Embora o verapamil seja considerado antiarrítmico específico¹⁴ tanto nas arritmias supraventriculares como

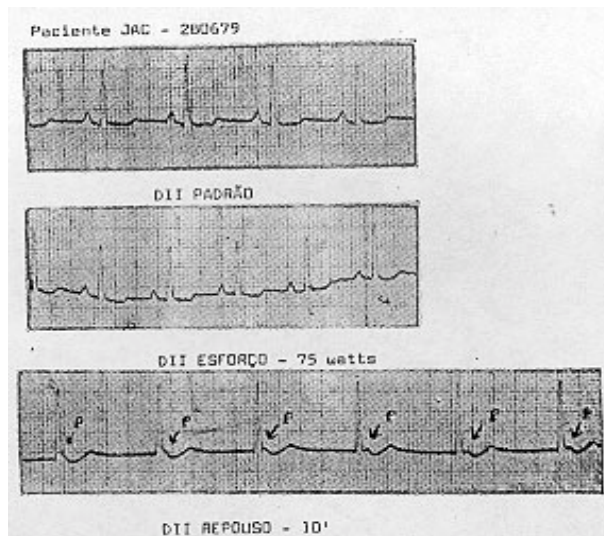


Fig. 3 - Dissociação AV temporária e bem tolerada observada raramente com uso do verapamil.

ventriculares, e a fendilina não seja utilizada habitualmente nesse particular, em nossa observação registraram-se 12 casos de arritmia ventricular em uso de placebo, 10 casos em uso do verapamil e 5 casos em uso da fendilina.

A ocorrência de distúrbio de condução AV de pequena magnitude é observada ocasionalmente com a administração de doses elevadas de verapamil e regride com a suspensão do medicamento^{14,23}.

A tolerância a ambas as drogas foi excelente, não tendo sido necessária a suspensão das mesmas ou diminuição das doses empregadas.

Em conclusão, podemos afirmar que ambos os medicamentos foram eficientes no controle das alterações clínicas e eletrocardiográficas da insuficiência coronária, particularmente do angor e das alterações do traçado eletrocardiográfico de esforço. Com o verapamil, houve melhores resultados em todas as variáveis estudadas com exceção das arritmias e dos efeitos secundários, aspectos em que a fendilina foi superior.

SUMMARY

Twenty-six patients suffering from chronic coronary insufficiency were given verapamil and fendiline for four weeks each, with a two week period using placebo between the administration of each active drug.

Clinical and electrocardiographic evaluations were obtained weekly and stress tests were performed every fifteen days. Blood analysis and radiographic examination were made after the use of each medication.

Statistical treatment was applied to the stress tests results and the clinical data.

Verapamil showed greater efficacy than fendiline in almost all the parameters, improving 75% of the stress tests, while fendiline reduced only 58% of the same ischemic patterns.

Fendiline caused less side effects than verapamil and exerted better control of arrhythmias.

REFERÊNCIAS

1. Fleckenstein, A. - Die Zügelung des Myocardstoffwechsels durch Verapamil. *Arzneim. Forsch.* 20: 1317, 1970.
2. Fleckenstein, A.; Janke, J.; Doering, H. J.; Leder, D. - Myocardial fiber necrosis due to intracellular Ca overload - A new principle in cardiac pathophysiology. In Dalla, N. S. (ed) - *Myocardial Biology. Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism.* University Park Press, Baltimore, 1974. p. 563.
3. Fleckenstein, A.; Fleckenstein-Grün; Byon, Y. K. - Fundamentale Herz- und Gefäßstörungen des Ca⁺⁺ - antagonistischen Koronartherapeutikums Fendilin. *Arzneim. Forsch.* 27 1 (3): 562, 1977.
4. Nayler, W. G.; Krikler, D. - Verapamil and the myocardium. *Postgrad. Med. J.* 50: 441, 1974.
5. Nayler, W. G.; Zzeto, J. - Effect of verapamil on contractility, oxygen utilization and calcium exchangeability in mammalian heart muscle. *Cardiovasc. Res.* 6: 120, 1972.
6. Greenberg, S.; Wilson, W. R. - Iproveratril: a nonspecific antagonist of peripheral vascular reactivity. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 52: 266 1974.
7. Rudolf, W.; Meister, W.; Kriener, J. - Oxygen uptake and carbon dioxide release by the human heart under the influence of iproveratril (verapamil). *Arzneim. Forsch.* 21: 468, 1971.
8. Belardinelli, L.; Lucchese, F. A.; Wagner, E. M.; Sant'Anna, J. R.; Rodrigues, R. - Redução da isquemia aguda do miocárdio pelo verapamil. *Avaliação através do mapeamento epicárdico.* *Arq. Bras. Cardiol.* 28: 599, 1975.
9. Ferlinz, J.; Easthope, J. L.; Aronow, W. S. - Effects of verapamil on myocardial performance in coronary disease. *Circulation*, 59: 13, 1979.
10. Berdeaux, A.; Coutte, R.; Giudicelli, F.; Boissier, J. R. - Effects of verapamil on regional myocardial blood flow and ST segment. Role of induced bradycardia. *Eur. J. Pharmacol.* 39: 287, 1976.
11. Ross, G.; Jorgensen, C. - Effects of iproveratril and nitroglycerin in the heart and coronary circulation of dogs. *Am. Heart. J.* 76: 74, 1968.
12. Albuquerque, D. C.; Rocha, P. J.; Albanesi F°, F. M.; Benchimol, C. B., Albuquerque, E. N.; Schlesinger, P.; Benchimol, A. B. - Verapamil endovenoso no tratamento da insuficiência coronariana aguda. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 269, 1979.
13. Studart, P. C.; Amino, J. G. C.; Duarte, E. P.; Abrão C.; Peixoto, E. S.; Vilela, R. A.; Maia, J. G.; Xavier, de Brito, A. H.; Dohman, H. J. F. - Ação hemodinâmica do verapamil: efeitos na pré-carga, pós-carga e estado contrátil. *Repercussão sobre a performance ventricular.* *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 273, 1979.
14. Barros, P. A. V.; Mendonça F°, J. V.; Pinto, R. A. - Uso parenteral do verapamil nas taquicardias paroxísticas supraventriculares. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 343, 1979.
15. Sandler, G.; Cayton, G. A.; Thornichoff, S. G. - Clinical evaluation of verapamil in angina pectoris. *Br. Med. J.* 3: 224, 1968.
16. Livisley, B.; Catley, P.; Campbell, R. C.; Oram, S. - Double-blind evaluation of verapamil, propranolol and isosorbide dinitrate against a placebo in the treatment of angina pectoris. *Br. Med. J.* 1: 375, 1973.
17. Duarte, G. M. - Ação do verapamil em pacientes coronariopatas. *Avaliação pelo teste ergométrico.* *Arq. Bras. Cardiol.* 29: 337, 1975.
18. Fagher, B.; Svensson, S. E.; Persson, S. - Double-blind comparison of verapamil and practolol in the treatment of angina pectoris. *Postgrad. Med. J.* 53: 61, 1977.
19. Albuquerque, D. C.; Schlesinger, P.; Benchimol, C. B.; Albanesi F°, F. M.; Benchimol, A. B. - Avaliação clínica e cicloergométrica do verapamil na terapêutica da angina do peito. *Arq. Bras. Cardiol.* 30 (Supl. 1): 65, 1977.
20. Kroef, J. O.; Michielin, F.; Segatto, A.; Dias, P. F. - Avaliação clínica do cloridrato de fendilina em angina do peito. *Rev. Bras. Clin. Terap.* 7: 333, 1978.
21. Boano, O. - Avaliação clínica e cicloergométrica do cloridrato de fendilina. *Rev. Bras. Clin. Terap.* 7: 569, 1978.
22. Oliveira, J. M. - Efeito do verapamil sobre o teste cicloergométrico em portadores de doença arterial coronariana (estudo complementar). *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 57, 1979.
23. Candau, L. A.; Padilha, J. C.; Tasca, R.; Patta, M.; Weiskopt, J. S.; Scherr, C. - Estudo comparativo entre o uso a médio prazo do verapamil e do perhexiline no tratamento da insuficiência coronariana crônica. *Avaliação clínica e cicloergométrica.* *Arq. Bras. Cardiol.* 31: 51, 1978.
24. Brito, F. S.; Pereira, M. H. B. - O verapamil no tratamento da angina de peito - Estudo duplo-cego com avaliação clínica e ergométrica. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 415, 1979.