

ESTUDO DUPLO-CEGO CRUZADO COM VERAPAMIL X PLACEBO NA CARDIOPATIA ISQUÊMICA ATRAVÉS DO TESTE ERGOMÉTRICO

JOSÉ MÁRCIO RIBEIRO*, JORGE SADI *, FERNANDO A. DE VASCONCELOS BARROS *.

Vinte e quatro pacientes, portadores de "angor pectoris", foram submetidos a um ensaio duplo-cego cruzado entre verapamil e placebo.

A eficácia da droga pôde ser avaliada através de esforço e de critérios clínicos. Com o uso de verapamil (360 mg/dia), foi possível obter grande redução da frequência de crises de angina e no consumo de nitritos sublinguais.

Além disso, houve significativa atenuação de certas anormalidades do teste de esforço e uma ação benéfica na pressão sanguínea e na frequência cardíaca média.

Não foram constatados efeitos colaterais importantes durante todo o estudo.

As propriedades do verapamil no tratamento da insuficiência coronária são atribuídas à sua ação antagonista do cálcio, ao nível da fibra muscular cardíaca e da musculatura lisa vascular. Disso resulta um aumento na oferta de oxigênio ao miocárdio, através de uma vasodilatação coronária. Por outro lado há uma redução direta do consumo de oxigênio, pela diminuição do metabolismo energético do miocárdio e da tensão intraparietal e uma redução indireta do consumo, pela diminuição do trabalho cardíaco, frente a uma resistência vascular total diminuída (pós-carga), secundariamente à vasodilatação periférica, particularmente de arteríolas¹⁻⁵.

Com a finalidade de comprovar a eficácia terapêutica do verapamil na insuficiência coronária, através de critérios clínicos e do teste ergométrico, foi realizado um estudo duplo-cego cruzado com verapamil e placebo, em pacientes provenientes dos ambulatórios da Clínica Cardiológica do Hospital Base do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG).

MATERIAL E MÉTODOS

Todos os pacientes foram previamente conscientizados da natureza do estudo e sua permissão obtida.

O critério inicial para a seleção de pacientes foi a presença de dor anginosa típica, que cedia com o uso de nitritos sublinguais e que ocorria de 3 a 5 vezes por

semana. Pacientes que mostravam instabilidade franca de seu quadro coronário, que tinham arritmias graves, sinais de insuficiência cardíaca latente ou manifesta e que não podiam abandonar temporariamente o uso de digitálicos, foram excluídos do estudo.

Aqueles pacientes que satisfaziam os critérios iniciais de seleção foram colocados num período de 2 semanas de "wash-out", para se determinar o consumo de nitritos sublinguais, o que foi adequadamente registrado em um diário, assim como a frequência e intensidade das crises anginosas. No final dessa etapa, os pacientes foram submetidos a um teste ergométrico.

Quando o teste resultava positivo, o paciente era mantido no estudo. Assim, selecionaram-se 30 pacientes, dos quais apenas 24 completaram o estudo. A análise dos resultados fará referência apenas a eles (100%).

Após o 1.º teste ergométrico, os pacientes passaram a receber medicação codificada, que representava droga inócua (placebo) ou uma dose diária de 360 mg de verapamil *, em três tomadas, durante um período de 4 semanas. No final dessa segunda etapa, os pacientes foram submetidos a novo teste ergométrico. Em seguida, foi feito o cruzamento da medicação codificada, que os pacientes continuaram a tomar por outro período de 4 semanas, no final

Trabalho realizado no Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais

* Médicos do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais.

do qual foi realizado um 3.º teste ergométrico. Entre o 2.º e o 3.º teste ergométrico, houve um intervalo mínimo de 4 semanas entre o período que o paciente tomou verapamil e o placebo, tempo este considerado suficiente para que o verapamil fosse eliminado do organismo e não interferisse nos resultados da fase de placebo.

No final do estudo, o envelope contendo a relação da medicação codificada foi aberto e os resultados analisados.

O critério utilizado para considerar um teste ergométrico positivo foi a ocorrência de um infradesnívelamento do ponto J de pelo menos 0,1 mV, seguido de ST horizontal, ou descendente, de duração igual ou superior a 0,08s, que persistisse pelo menos por 3s, em qualquer fase do teste, ou em supradesnívelamento do segmento ST de pelo menos 0,1 mV, com duração igual ou superior a 0,8s.

Os resultados foram classificados em bons, quando houve resultado negativo do teste; regulares, quando o mesmo se tornou apenas "alterado" e nulos quando o teste se manteve positivo.

Durante todo o tempo em que os pacientes fizeram uso da medicação codificada o número de crises anginosas, sua duração e intensidade, assim como o consumo de nitratos sublinguais e a ocorrência de efeitos colaterais, foram registrados em um diário.

A tabela 1 fornece alguns dados relativos à nossa amostra de pacientes.

Os resultados encontrados foram submetidos à análise estatística através de análise da variância e do teste X^2 .

TABELA I — Distribuição por sexo, cor e idade.

Sexo		Cor			Idade
Masculino	Feminino	Branco	Preta	Parda	37 a 70 anos
8 (33,3%)	16 (66,7%)	19 (79,2%)	3 (12,5%)	2 (8,3%)	média = 49,5 anos

RESULTADOS

Houve, no período de "wash-out", uma ocorrência média de 4,4 crises de dor por semana, que caíram para 3,7 crises/semana durante o período de placebo (redução de 15,9%), e durante o período de verapamil para 1,5 crises/semana (redução de 69,9%).

O consumo médio de nitratos/semana foi de 3,1 comprimidos durante o "wash-out", caiu para 2,3 comprimidos/semana durante o uso de placebo (redução de 25,8%) e atingiu 1,2 comprimidos/semana durante o uso de verapamil (redução de 61,2%).

Assim, a redução do número de crises de dor anginosa com verapamil foi 4 vezes a obtida com o placebo e a queda no consumo de nitratos foi cerca de 2 vezes aquela observada com o placebo.

Pela observação do gráfico 1, pode-se observar que a ocorrência de resultados bons foi 6 vezes maior quando se utilizou o verapamil. Por outro lado, a

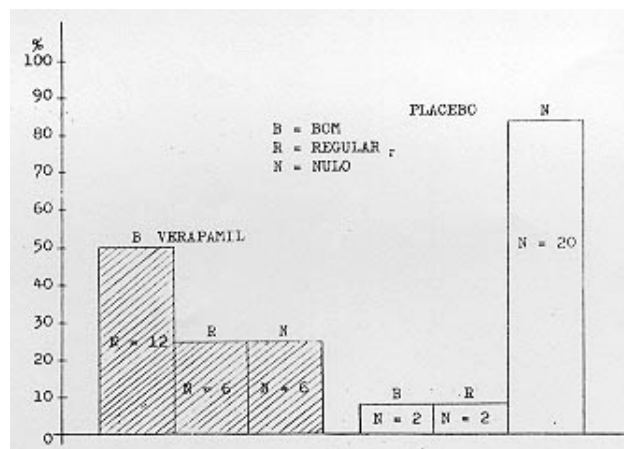


Gráfico 1 - Resultados dos testes ergométricos durante placebo e verapamil.

incidência de resultados nulos foi cerca de três vezes e meia maior, quando se utilizou o placebo.

Quando se considerou qualquer tipo de melhora na resposta isquêmica (redução das alterações eletrocardiográficas), incluindo os testes que permaneceram positivos, houve melhora em 21 pacientes (87,5%) durante o uso de verapamil, contra apenas 7 pacientes (29,1%) durante o uso do placebo, ou seja, 3 vezes mais frequentes com o uso do verapamil. Pela análise estatística através do teste X^2 para um nível de significância 0,05, achou-se uma associação estatisticamente significativa entre o uso de verapamil e o resultado negativo do teste ergométrico.

Não houve qualquer alteração significativa na frequência cardíaca em repouso ou na pressão arterial em repouso, no pico de esforço ou na fase de recuperação, durante o uso do placebo. Em relação à fase de uso do verapamil, as tabelas 2 e 3 dão idéia do comportamento de tais variáveis.

Tabela II - Comportamento da frequência durante o uso de verapamil.

	"Wash-out"	Verapamil
FC (bpm)		
(Variação)	64-96	60-88
FC (bpm)		
(Média)	80,1	70,3

Tabela III - Número de pacientes que reduziram as cifras tensionais durante o uso de verapamil.

	Repouso	Pico de esforço	Recuperação
Pressão sistólica	16 (66,6%)	14 (58,5%)	14 (58,5%)
Pressão diastólica	11 (45,8%)	12 (50,0%)	12 (50,0%)

Dezessete pacientes (70,8%) reduziram a frequência cardíaca em repouso. As reduções mais significativas da pressão arterial, tanto das cifras sistólicas como diastólicas, ocorreram no pico de esforço

(gráficos 2 e 3). Assim, houve uma redução média de cerca de 30 mmHg na pressão sistólica e de 13 mmHg na pressão diastólica.

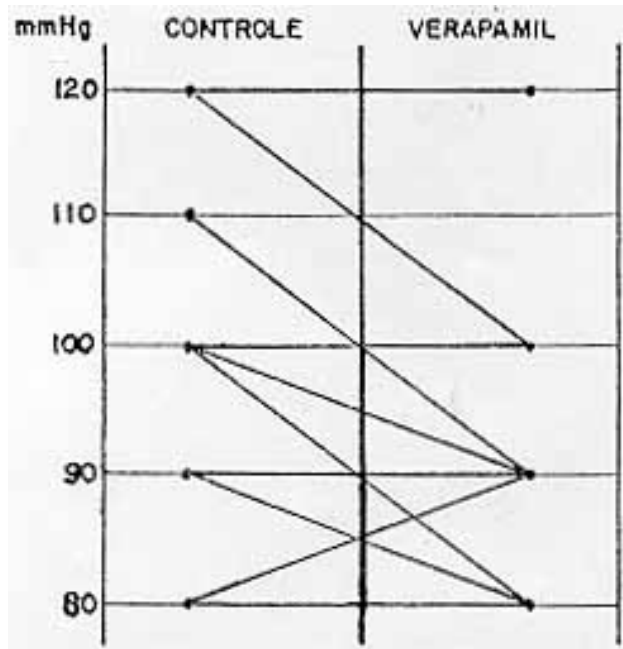


Gráfico 2 – Valores médios da pressão diastólica no esforço, no período-controle e durante tratamento com verapamil.

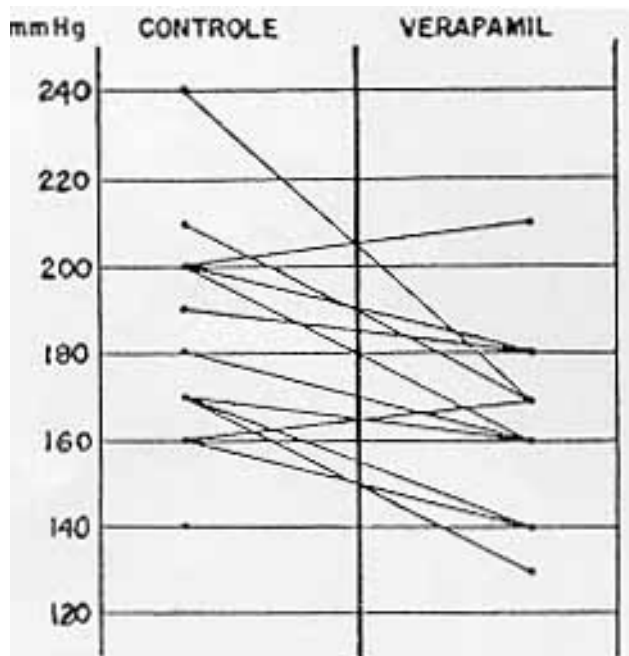


Gráfico 3 – Valores médios da pressão sistólica no esforço, no período-controle e durante tratamento com verapamil.

Através da análise da variância para um nível de significância de 0,05 concluiu-se que o verapamil não diminuiu significativamente a frequência cardíaca.

Apenas 8 pacientes (33,3%) mostraram um aumento na carga de trabalho realizado, durante o uso de verapamil, contra nenhum, durante a fase de placebo.

Não foram observados efeitos colaterais significativos durante o uso do verapamil. Os mais frequentes foram distúrbios gastrintestinais leves, palpitações, rubor facial e tonteiras discretas, que surgiram logo na fase inicial do tratamento e tenderam a desaparecer com a continuidade da medicação. Em nenhum caso, houve a necessidade de interromper o verapamil.

DISCUSSÃO

À luz dos conhecimentos sobre os mecanismos de ação dos antagonistas do cálcio, o verapamil tem demonstrado, clínica e experimentalmente, ser um dos agentes mais representativos desse grupo farmacológico.

O presente trabalho, com a características de ensaio terapêutico, não teve o objetivo de verificar tais mecanismos, já mencionados, no início desta exposição. Contudo, a observação de determinados eventos pode sugerir uma relação causa-efeito que, em parte, explique a melhora das variáveis clínicas e eletrocardiográficas, observadas durante o uso do verapamil.

Assim, a redução da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica (essa última variável, principalmente durante o esforço), acarreta uma redução do duplo-produto (pressão sistólica x frequência cardíaca), que, como se sabe, guarda estreita relação com o consumo de oxigênio pelo miocárdio.

Além disso, a redução isolada da frequência cardíaca parece contribuir para redução da duração da tensão sistólica da parede ventricular (duração da sístole x frequência de contração), que representa um dos principais fatores determinantes do consumo de oxigênio do miocárdio⁶.

Em nosso trabalho, a observação de uma melhora no consumo máximo de oxigênio só pôde ser demonstrada em 8 pacientes (33,3%), durante o uso do verapamil. Entretanto, recorrendo à bibliografia disponível, pudemos observar resultados mais significativos, principalmente quando se utilizaram doses maiores de verapamil, e/ou por tempo mais prolongado⁷⁻²¹.

Conclui-se que o verapamil realmente constitui uma opção terapêutica no tratamento da insuficiência coronária, mostrando-se eficaz e desprovido de efeitos colaterais significativos.

SUMMARY

In this clinical study, twenty-four patients with angina pectoris were submitted to a double-blind crossover experience using verapamil versus placebo. The efficacy of the drug was demonstrated through the stress test and clinical parameters. With the use of verapamil (360 mg/day), it was possible to obtain a great reduction in the frequency of anginal attacks and the use of sublingual nitrites. Furthermore, there was significant regression of certain abnormalities of the stress test and a beneficial effect

on blood pressure and mean heart rate. There were no important side effects during the study.

REFERÊNCIAS

1. Studart, P. C. C. - Ação hemodinâmica do verapamil: efeitos na pré-carga, pós-carga e estado contrátil- Repercussão sobre a performance ventricular. Arq. Bras. Cardiol. 32: 273, 1979.
2. Lamouriler, E. N. - Ações hemodinâmicas do verapamil em pacientes portadores de insuficiência coronária. Arq. Bras. Cardiol. 31 (Sup. 1): 7, 1978.
3. Amino, J. G. C. - Ação do verapamil sobre a dinâmica cardio-circulatória. Arq. Bras. Cardiol. 30: 37, 1977.
4. Belardinelli, L. - Alterações hemodinâmicas e eletrocardiográficas induzidas pelo verapamil: estudo experimental. Arq. Bras. Cardiol. 30: 31, 1977.
5. Lewis, B. S. - Immediate haemodynamic effects of verapamil in man. Cardiology, 60: 366, 1976.
6. Bronqvist, V. - Use of exercise testing for diagnosis and functional evaluation of patients with arteriosclerotic heart disease. Circulation, 44: 1120, 1971.
7. Brodsky, S. J. et al. - Treatment of stable angina of effort with verapamil: A double-blind, placebo-controlled randomized crossover study. Circulation, 66: 569, 1982.
8. Weiner, D. A. et al. - Verapamil therapy for stable exertional angina pectoris. Am. J. Cardiol. 50: 1153, 1982.
9. Frishman, W. H. et al. - Superiority of verapamil to propranolol in stable angina pectoris: A double-blind, randomized crossover trial. Circulation, 65 (supl. I): 51, 1982.
10. Bala Subramanian, V. et al. - Calcium channel blockade as primary therapy for stable angina pectoris. A. double-blind placebo-controlled comparison of verapamil and propranolol. Am. J. Cardiol. 50: 1158, 1982.
11. Freedman, B. et al. - Coronary artery spasm. during exercise: Treatment with verapamil. Circulation, 64: 68, 1981.
12. Johnson, S. M. et al. - Double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of propranolol and verapamil in the treatment of patients with stable angina. Pectoris. Am. J. Med. 71: 443, 1981.
13. Dawson, J. R. et al. - Calcium antagonist drugs in chronic stable angina. Comparison of verapamil and nifedipine. Br. Heart J. 46: 508, 1981.
14. Raftos, J. - Verapamil in the long-term treatment of angina pectoris. Med. J. Aust. 2: 78, 1980.
15. Brito, P. S. - O verapamil no tratamento da angina de peito. Estudo duplo-cego com avaliação Clínica e ergométrica. Arq. Bras. Cardiol. 32: 415, 1979.
16. Brito, F. S. - Avaliação clínica e ergométrica comparativa entre verapamil, perhexilene e placebo. Estudo duplo-cego cruzado em 30 pacientes Arq. Bras. Cardiol. 31 (Supl. 2): 411, 1978.
17. Figueira, R. H. - Avaliação cicloergométrica do uso contínuo de verapamil 360 mg/dia em insuficiência coronária crônica. Arq. Bras. Cardiol. 30 (Supl. 1): 55, 1977.
18. Oliveira, J. M. - Efeitos do verapamil sobre o teste ergométrico em portadores de insuficiência coronária crônica. Arq. Bras. Cardiol. 30 (supl. 1): 71, 1977.
19. Meneghelo, R. S. - Avaliação clínica e cicloergométrica do verapamil na insuficiência coronária crônica. Arq. Bras. Cardiol. 30 (Supl. 1): 59, 1977.
20. Castro, I. - Eficácia antianginosa do verapamil através de avaliação clínica e ergométrica. Arq. Bras. Cardiol. 30 (Supl. 1): 75, 1977.
21. Albuquerque, D. C. - Avaliação clínica e cicloergométrica do verapamil na terapêutica da angina de peito, Arq. Bras. Cardiol. 30 (Supl. 1): 71, 1977.