

AValiação CLÍNICO-ERGOMÉTRICA DO MALEATO DE TIMOLOL NA ANGINA ESTÁVEL: ESTUDO DUPLO-CEGO, ALEATÓRIO E CRUZADO

MICHEL BATLOUNI *, DIKRAN ARMAGANIJAN **, CARLOS ROBERTO CAMPOS ***

Os efeitos do maleato de timolol versus placebo, na angina estável, foram avaliados através de ensaio clínico-ergométrico, duplo-cego (DC), randomizado e cruzado, em 20 pacientes do sexo masculino, brancos, idades de 42 a 60 anos (média 52,3). Todos apresentavam história clínica típica de angina do peito, estável há pelo menos 3 meses, com 4 ou mais crises por semana; resposta isquêmica do miocárdio ao exercício, caracterizada por infradesnivelamento do segmento ST $\geq 1,5$ mm, retificado, horizontal ou descendente, duração $> 0,08$ mm, em teste ergométrico (TE) submáximo; e lesão aterosclerótica $\geq 70\%$ em uma ou mais artérias coronárias principais. A dose diária de timolol, estabelecida durante o período de titulação, variou de 10 a 20 mg, média 16 mg.

A comparação dos resultados obtidos na etapa DC do ensaio evidenciou que: a) as médias do número de crises de angina e do consumo de nitrato sublingual por semana, da frequência cardíaca, da pressão arterial sistólica e diastólica e do duplo produto, tanto em repouso como ao final do exercício, no período do timolol, foram significativamente menores ($p < 0,05$) do que os respectivos valores do período placebo; b) as médias da duração do exercício e da carga máxima atingida foram significativamente maiores sob uso do timolol; c) a média da depressão máxima do segmento ST e o número de pacientes que apresentaram angina durante o TE foram significativamente menores durante o período timolol.

Esses resultados indicam que o timolol reduz as manifestações clínicas e eletrocardiográficas da isquemia miocárdica e aumenta a tolerância ao esforço, em pacientes com angina estável.

A utilidade dos bloqueadores beta-adrenérgicos no tratamento da angina do peito tem sido estabelecida através de inúmeros trabalhos nas duas últimas décadas e é amplamente reconhecida na atualidade.

O maleato de timolol, um agente betabloqueador não seletivo e desprovido de atividade simpaticomimétrica intrínseca, é cerca de 8 vezes mais potente que o propranolol em bloquear as respostas inotrópica e cronotrópica do isoproterenol e seus efeitos são de mais longa duração^{1,2}. Uma dose de 2,5 mg de timolol provoca a mesma redução na frequência cardíaca que 20 mg de propranolol.

Em indivíduos normais¹ e em pacientes hipertensos³, o timolol reduz inicialmente a frequência cardíaca, a pressão arterial e o débito cardíaco, porém, após 5 semanas de tratamento contínuo, o débito cardíaco tende a voltar aos valores iniciais, não diferindo significativamente dos valores pré-tratamento⁴. Essa tendência do timolol em alterar apenas discretamente o débito cardíaco, durante administração prolongada,

foi confirmada por outros autores e pode ser benéfica no tratamento da angina do peito.

Ensaio clínicos e ergométricos realizados no exterior demonstraram os efeitos favoráveis do timolol no tratamento da angina do peito⁵⁻⁸ e da hipertensão arterial^{4,5,9,10} e na redução da mortalidade e da recorrência de infarto em sobreviventes de infarto agudo do miocárdio¹¹. Em nosso meio, nenhum trabalho foi publicado sobre os efeitos da droga na insuficiência coronária.

O objetivo do presente ensaio, duplo-cego, randomizado e cruzado, foi avaliar os efeitos do timolol versus placebo na prevenção das manifestações isquêmicas da angina estável, através da análise de dados clínicos e ergométricos.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi iniciado em 21 pacientes, excluindo-se um, no período de titulação da droga, por haver

Trabalho realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

* Chefe da Secção de Cardiologia clínica. Docente-livre de clínica Médica da Universidade Geral de Goiás.

** Chefe do Setor de Aterosclerose.

*** Médico do Setor de Valvopatias.

apresentado broncoespasmo. Os 20 que completaram o ensaio eram do sexo masculino, brancos, com idades entre 42 e 60 anos (média $52,3 \pm 7,1$). Todos apresentavam história clínica típica de angina do peito, estável há pelo menos três meses, com quatro ou mais episódios de angina por semana e resposta isquêmica do miocárdio ao exercício caracterizada por infradesnivelamento do segmento ST $\geq 1,5$ mm, retificado, horizontal ou descendente, duração 0,08 s, em teste ergométrico submáximo. Onze pacientes tinham infarto do miocárdio antigo, 4 de localização diafragmática, 4 anterolateral e 3 anterossseptal. O estudo cinecoronariográfico prévio evidenciara aterosclerose coronária, com lesão obstrutiva $\geq 70\%$ em uma artéria (7 casos), duas (7) e três artérias (6).

Consideraram-se critérios de exclusão: bradicardia; distúrbio da condução atrioventricular; pressão arterial sistólica abaixo de 110 e acima de 170 mmHg e pressão diastólica acima de 110 mmHg; manifestações de insuficiência cardíaca ou sinais indicativos de comprometimento significativo da função ventricular esquerda; angina instável ou infarto do miocárdio nos 6 meses anteriores ao início do ensaio; valvopatia; acidente vascular cerebral prévio; insuficiência hepática ou renal; rinite alérgica, asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica e vasculopatia periférica; doença grave concomitante.

O ensaio foi duplo-cego, randomizado, cruzado e controlado com placebo e teve a duração de 12 semanas. Nas duas primeiras semanas (período de "wash-out"), a medicação cardiovascular em uso pelo paciente foi suspensa, exceto nitratos sublinguais (dinitrato de isosorbíto, 5 mg) para as crises de angina, e administrou-se um comprimido de placebo diariamente.

Na terceira e quarta semanas (período de titulação) procedeu-se à determinação da posologia ideal de timolol para cada paciente. Iniciou-se com 1 comp. de 10 mg, uma vez ao dia, e aumentou-se para 1 comp., duas vezes ao dia, de acordo com a resposta terapêutica e com os efeitos sobre a frequência cardíaca e a pressão arterial. A dose diária ideal foi 10 mg para 8 pacientes e 20 mg para 12 pacientes (média 16 mg/dia).

A partir da quinta semana, o ensaio foi duplo-cego. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos terapêuticos, placebo ou timolol, recebendo diariamente um número de comprimidos correspondente à dose ideal estabelecida para cada caso, durante quatro semanas. Ao final da oitava semana, procedeu-se ao cruzamento, ou seja, pacientes do grupo placebo receberam timolol e vice-versa, durante mais quatro semanas.

Avaliações clínica e ergométrica foram realizadas ao final do período de "wash-out", de titulação e de cada etapa do período duplo cego.

Os testes ergométricos foram realizados cerca de 6 horas após a ingestão do último comprimido de substância ativa ou placebo e os pacientes instruídos a não fumarem nas 12 horas anteriores ao exercício.

Os testes foram contínuos, em bicicleta ergométrica, iniciando-se em carga de 25 W, aumentada de 25 W a cada dois minutos. Monitorizaram-se as derivações DII e MC5 durante todo o teste, com registro, final de cada carga e do teste, e a cada minuto no repouso pós-teste. Eletrocardiogramas com as 12 derivações convencionais foram registrados imediatamente antes e ao final do exercício. Consideraram-se critérios para interrupção do teste ergométrico: frequência cardíaca submáxima e ocorrência de infradesnivelamento do segmento ST ≥ 3 mm, angina do peito ou exaustão.

Os seguintes dados foram considerados para análise: número de crises de angina do peito e consumo de nitratos sublinguais por semana; efeitos corais; frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e duplo produto, imediatamente antes e ao final do exercício; duração do exercício; carga máxima atingida, infradesnivelamento máximo do segmento ST e ocorrência de angina do peito durante o esforço.

A análise estatística referiu-se à comparação dos resultados obtidos em cada etapa do período duplo-cego. Para a análise do número de crises de angina e do consumo de nitratos sublinguais, empregou-se teste do sinal. Para determinar a proporção que apresentaram angina durante o teste ergométrico empregou-se o teste das discordâncias de McNemar. Para as demais variáveis, recorreu-se ao teste da diferença média de dados emparelhados, utilizando-se a distribuição "t" de Student. O nível de significância foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Os resultados referem-se aos períodos placebo e timolol da etapa duplo-cega do estudo e estão expressos no quadro I. Esses resultados indicam as médias do número de crises de angina e de nitrato sublinguais consumidos por semana, da frequência cardíaca, da pressão arterial sistólica e diastólica e do duplo produto, tanto em repouso, como ao final do exercício, foram significativamente menores do que os respectivos valores do período placebo. Igualmente, a média da depressão máxima do segmento ST e o número de pacientes que apresentaram angina durante o teste ergométrico foram significativamente menores, no período timolol, do que os respectivos valores no período placebo. De outra parte, as médias da carga máxima atingida e da duração do exercício foram significativamente maiores sob uso do timolol.

Todos os pacientes, exceto um, tiveram menor número de crises de angina do peito e consumiram menor quantidade de comprimidos de nitratos 5 4 sublinguais bem como apresentaram melhor performance de exercício, durante o período timolol do que durante o período placebo. Esse paciente, que constituiu exceção à regra, apresentando mais crises de angina e maior consumo de nitratos sublinguais,

QUADRO I - Resultados das diversas variáveis analisadas nos períodos placebo e timolol da etapa duplo-cega do ensaio.

Variável	Placebo	Timolol	Valor "p"
Crises de angina/semana	5,2 ± 1,5	1,2 ± 1,5	< 0,001
Consumo de nitratos			
SL/semana	3,3 ± 1,9	0,7 ± 1,1	< 0,001
FC em repouso	77,1 ± 10,3	63,1 ± 6,0	< 0,001
PAS em repouso (mmHg)	130,5 ± 8,9	117,0 ± 9,9	< 0,01
PAD em repouso (mmHg)	82,3 ± 6,0	75,1 ± 4,8	< 0,05
DP (FC x PAS/100)			
em repouso	100,0 ± 31,7	74,0 ± 10,0	< 0,01
FC ao final do exercício	140,5 ± 7,2	123,6 ± 13,3	< 0,01
PAS ao final do exercício	173,5 ± 12,4	155,8 ± 13,2	< 0,01
PAD ao final do exercício	93,0 ± 7,0	84,5 ± 6,9	< 0,01
DP ao final do exercício	244,1 ± 21,3	182,7 ± 46,9	< 0,01
Duração do exercício(s)	330,0 ± 159,9	468,0 ± 150,3	< 0,001
Carga máxima atingida (W)	68,8 ± 33,3	97,5 ± 31,3	< 0,001
Infradesnivelamento máximo			
Segmento ST (mm)	2,8 ± 0,6	1,6 ± 0,5	< 0,01
Ocorrência de angina			
Durante o TE	15	5	< 0,01

Exceto para a última variável, os valores indicam média e desvio-padrão. FC = frequência cardíaca. PAS = pressão arterial sistólica. PAD = pressão arterial diastólica. DP = duplo produto. TE = teste ergométrico.

além de pior desempenho ao exercício, no período placebo, recebeu, na etapa duplo-cega, inicialmente placebo e depois timolol. Ao final do ensaio foi submetido a nova cinecoronariografia, que mostrou agravamento das lesões ateroscleróticas obstrutivas, sendo encaminhado à cirurgia de revascularização.

Dois pacientes queixaram-se de fadiga e um de tontura, durante o uso de timolol. Não houve referências a efeitos colaterais no período placebo.

DISCUSSÃO

O mecanismo fisiopatológico essencial básico da insuficiência coronária é a desproporção entre oferta e consumo de oxigênio. A angina do peito ocorre quando o consumo de oxigênio miocárdico não pode ser adequadamente contrabalançado pelo aumento do fluxo coronário. Os efeitos benéficos dos bloqueadores beta-adrenérgicos no tratamento da angina do peito resultam fundamentalmente da diminuição do consumo de oxigênio miocárdico (MVO)¹². Esses agentes reduzem a frequência cardíaca, a pressão arterial a contratilidade miocárdica, tanto em repouso como durante o esforço, diminuindo o MVO para cada nível de exercício. Ademais, a redução da frequência cardíaca aumenta a duração da diástole e, portanto, a perfusão coronária diastólica e a oferta de oxigênio ao miocárdio isquêmico. A angina secundária, na qual o mecanismo fisiopatológico básico é o aumento do trabalho cardíaco, das demandas energéticas miocárdicas e do MVO, desproporcionais à oferta de oxigênio, limitada por lesões ateroscleróticas fixas, que comprometem a perfusão coronária a determinadas áreas do miocárdio, constitui a principal indicação desses compostos na insuficiência coronária crônica.

O timolol é um bloqueador beta-adrenérgico cerca de 8 vezes mais potente que o propranolol e com efeitos de duração mais prolongada^{1,2}. Os resultados de um ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego e randomizado mostraram que o timolol, na dose diária de 15 a 45 mg/dia, foi significativamente mais eficaz do que o placebo em reduzir a frequência das crises de angina do peito e o número de comprimidos de nitroglicerina sublingual consumidos⁶. Vila e col.⁷ demonstraram, em estudo ergométrico, que o timolol, na dose de 10 mg, aumentou significativamente a duração do exercício, reduziu o duplo produto em repouso e após exercício, retardou o início da depressão do segmento ST durante o esforço e encurtou o período de recuperação das alterações eletrocardiográficas induzidas pelo exercício.

Os efeitos do timolol na angina do peito não haviam sido estudados em nosso meio. No presente trabalho, avaliamos, através de dados clínicos e ergométricos, a eficácia da droga em prevenir as manifestações isquêmicas na angina estável, em dose estabelecida individualmente durante o período de titulação que antecedeu a etapa duplo-cega do ensaio. A análise estatística dos resultados mostrou que o timolol, em comparação com o placebo, reduziu significativamente a frequência das crises de angina e o consumo de nitratos sublinguais, a frequência cardíaca, a pressão sistólica e diastólica e o duplo produto, tanto em repouso como ao final do exercício, bem como a ocorrência de angina e a depressão máxima do segmento ST no teste ergométrico. De outra parte, aumentou a duração total do exercício e a carga máxima atingida. Esses resultados estão de acordo com os obtidos por outros autores, em estudo com metodologia similar⁸.

A melhora da performance de exercício observada com o timolol resulta, provavelmente, da redução do consumo de oxigênio miocárdico, pois a droga diminuiu significativamente o duplo produto durante o exercício, devido tanto à redução da frequência cardíaca como da pressão arterial sistólica. O aumento mais lento do duplo produto durante o exercício mantém os pacientes por mais tempo afastados do limiar crítico isquêmico e, como consequência, permite maior tolerância ao esforço, com manifestações isquêmicas menos expressivas.

Os efeitos colaterais foram discretos e pouco frequentes; em apenas um caso obrigaram à interrupção do tratamento.

Os resultados do presente trabalho indicam que o timolol reduz as manifestações clínicas e eletrocardiográficas da isquemia miocárdica e aumenta a tolerância ao esforço, em pacientes com angina estável.

SUMMARY

The effects of timolol maleate versus placebo were investigated in a double-blind, randomized, crossover study, in 20 white male patients, aged 42 to 60 (mean 52,3), with stable angina pectoris.

All patients had typical angina pectoris, stable for at least three months, with 4 or more weekly episodes of angina; ischemic ST-depression $\geq 1,5$ mm in submaximal exercise test; and coronary angiographic evidence of more than 70% luminal narrowing of one more major coronary vessels. The individual daily dose of timolol was established during titration period, and ranged from 10 to 20 mg, average 16 mg daily.

Comparing the results found in the double-blind phase of the study, it was observed that: a) the weekly number of anginal attacks and the weekly number of isosorbide dinitrate tablets consumed, the rate, the systolic and diastolic blood pressure and the product of systolic blood pressure times heart rate, not only at rest but also at the end of exercise, were significantly lower ($p < 0,05$) under double-blind timolol than under double-blind placebo; b) the mean exercise duration and the mean maximum amount of exercise ST-segment depression and the number of patients who had angina during exercise test were significantly lower under timolol.

These results showed that timolol diminishes clinical and electrocardiographic manifestations of myocardial ischemia and increases exercise tolerance, in patients with stable angina.

REFERÊNCIAS

- Ulrych, M.; Franciosa, J. A.; Conway, J. - Comparison of a new beta adrenergic blocker (MK-950) and propranolol in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 13: 232, 1972.
- Scriabine, A.; Torchiana, M. L.; Stavroski, J. M.; Ludden, C. L.; Minsker, D. H.; Stone, C. A. - Some cardiovascular effects of timolol. A new beta-adrenergic blocking agent. *Arch. Internat. Pharmacol.* 205: 76, 1973.
- Franciosa, J. A.; Freis, E. D.; Conway, J. - Antihypertensive and hemodynamic properties of the new beta adrenergic blocking agent timolol. *Circulation*, 48: 118, 1973.
- Franciosa, J. A.; Freis, E. D. - Normal cardiac Output during beta blockade with timolol in hypertensive patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 18: 158, 1975.
- Brogden, R. N.; Speight, T. M.; Avery, G. S. - Timolol: A preliminary report of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in angina and hypertension. *Drugs*, 9: 164, 1975.
- Brailovsky, D. - Timolol maleate (MK-950): A new beta blocking agent for the prophylactic management of angina pectoris. A multicenter, multinational, cooperative trial. In: Magnani, B. (ed), *Beta-adrenergic Blocking Agents in the Management of Hypertension and Angina Pectoris*, New York, Raven Press, 1974, p. 7.
- Villa, I.; Dagenais, G. R.; Dorian, W. D.; Bulford, R. G. - Effects of timolol on exercise tolerance in patients with angina pectoris. In: Magnani, B. (ed), *Beta adrenergic Blocking Agents in the Management of Hypertension and Angina Pectoris*, New York, Raven Press, 1974, p. 153.
- Aronow, W. S.; Turbow, M.; Van Camp, S.; Lurie, M.; Whittaker, K. - The effect of timolol vs placebo on angina pectoris. *Circulation*, 61: 66, 1980.
- Aronow, W. S.; Ferlinz, J.; Del Vicario, M.; Moorthy, K.; King, J.; Cassidy, J. - Effect of timolol versus propranolol on hypertension and hemodynamics. *Circulation*, 54: 47, 1976.
- Dunn, F. G.; De Carvalho, J. G. R.; Frohlich, E. D. - Hemodynamic, reflexive, and metabolic alterations induced by acute and chronic timolol therapy in hypertensive man. *Circulation*, 57: 140, 1978.
- The Norwegian Multicenter Study Group - Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 304: 801, 1981.
- Robinson, B. F. - The mode of action of beta-antagonists in angina pectoris. *Posgrad. J. Med. (Suppl. 2)*: 41, 1971.