

Eduardo Sosa \*,  
 Fulvio Pileggi \*\*,  
 César Grupi \*\*\*,  
 Donaldo Garcia \*\*\*\*,  
 Palmira Vanzini \*\*\*\*\*,  
 Luiz V. Décourt \*\*\*\*\*.

## PROPRIEDADES ELETROFISIOLÓGICAS DA PROPAFENONA AVALIADAS COM A TÉCNICA DO ELETROGRAMA DO FEIXE DE HIS

*A ação de doses de 2 mg/kg de propafenona, por via endovenosa, na eletrofisiologia do coração foram estudados através da técnica do eletrograma do feixe de His em 20 pacientes adultos portadores de cardiopatia isquêmica crônica. As variáveis eletrofisiológicas foram analisadas antes (condição C) e após a droga (condição P). A função sinusal foi analisada através da análise da longitude do ciclo sinusal, TRCNS E TCSA. A condução no átrio foi avaliada através da análise dos intervalos. Aa - Ab e Aa - Ae e do PRE do AD. A condução na junção AV foi avaliada através da análise do intervalo AbH e dos períodos refratários. A condução no sistema His - Purkinje e intraventricular foi avaliada pela análise do intervalo HV, duração do QRS e PRE do VD.*

*A propafenona mostrou aumento significativo de Aa - Ae, AbH, Hv, QRS e PRE da junção AV. A longitude do ciclo sinusal, o PRF da junção AV, o AaAB, o TCSA, TRNS, o PRE do AD e o PRE do VD não sofreram modificações estatisticamente significativas. A extra - sistolia ventricular freqüente, presente em 8 casos (40%) desapareceu completamente após propafenona. O limiar de fibrilação atrial induzida não foi modificada pela droga.*

*Os achados sugerem que a propafenona tem: 1) pouca influência sobre a função sinusal e sobre arritmias atriais do tipo fibrilação atrial.; 2) ação preponderante e semelhante a nível da junção AV e do sistema His - Purkinje; 3) ação evidente sobre a atividade ectópica ventricular provavelmente pela ação sobre a condução a nível do sistema His - Purkinje e intraventricular.*

*É de salientar a ausência de efeitos colaterais e a importância ao presente método que permite a análise dos efeitos da droga em presença de doença do sistema de condução.*

A propafenona\* (cloridrato de 2 - 3 - (propilamino) - 2 (hidroxi - propoxi) - fenilpropiofenona) é referida como potente agente antiarrítmico e sua eficácia no controle de arritmias supraventriculares e ventriculares foi constatada por diversos autores<sup>1-17</sup>.

A avaliação das suas propriedades eletrofisiológicas em clínica em nosso meio, entretanto, está restrita a poucas observações<sup>18</sup>. Pela importância dessa avaliação no estudo das drogas antiarrítmicas, esse trabalho se propõe a analisar, utilizando a técnica do eletrograma do feixe de His (EFH), os efeitos eletrofisiológicos da propafenona em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica crônica.

### MATERIAL E MÉTODO

Foram estudados 20 pacientes portadores de cardiopatia isquêmica crônica, comprovada em estudo cinecoronariográfico realizado previamente, o que permitiu a seleção segura dos mesmos. A idade variou entre 32 e 70 anos (média 54), sendo 16 do sexo masculino e 4 do sexo feminino. Extra - sistolia ventricular freqüente (mais de 3 por minuto) foi constatada em 8 casos (40%) e evidências eletrocardiográficas e ventriculográficas do infarto progresso estavam presentes em 8 casos (40%). Desses, apenas 2 pacientes pertenciam ao grupo com extra - sistolia ventricular.

O EFH realizado após cinecoronariografia foi realizado com a técnica clássica<sup>19,20</sup>, que consiste na introdução de cateteres - elétrodos,

Trabalho realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Contrato FUNDEBE/KNOLL n.º 002/78.

\* Médico-Chefe da Eletrofisiologia Clínica do Incor.

\*\* Professor-Titular de Cardiologia da FMUSP.

\*\*\* Médico-Assistente do Incor.

\*\*\*\* Médica-bolsista da FUNDEBE.

\*\*\*\*\* Professor-Titular da Clínica Médica - FMUSP.

através da punção da veia femoral e de flebotomia da veia basílica direta. Foram utilizados basicamente três cateteres, sendo dois quadripolares para registro do EFH propriamente dito, estimulação do ventrículo direito, registro do eletrograma atrial direito alto e estimulação dessa cavidade, e um bipolar para registro do eletrograma atrial esquerdo via seio coronário. O posicionamento dos cateteres nos locais escolhidos foi controlado através da fluoroscopia. Os registros foram feitos em registrador fotográfico multicanal da H.P. 4568 - C a uma velocidade de 100 mm/s.

As variáveis eletrofisiológicas foram registradas antes (condição C) e após 5 minutos da injeção intravenosa da propafenona, e mg/kg injetado em 3 minutos (condição P). A análise dessas variáveis foi feita em condição basal e após estimulação artificial.

A) Em condição basal foram estudados (fig.1): 1) frequência cardíaca (FC) - (intervalo P - P); 2) intervalo entre atrito direito alto (Aa) e átrio direito baixo perinodal (Ab) - condução intra - atrial); 3) intervalo entre Aa e átrio esquerdo lateral (Ae) - (condução inter - atrial); 4) intervalo entre Ab e deflexão H - (condução intranodal); 5) intervalo entre H e deflexão V - (condução His - Purkinje); 6) duração QRS.

Em nosso laboratório os valores admitidos como normais para esses intervalos são os seguintes: 1) FC = 60 - 100 bpm, 2) Aa - Ab = 15 - 45 ms, 3) Aa - Ae = 40 - 60 ms, 4) Ab - H = 60 - 120 ms, 5) H - V = 35 - 55 ms, 6) QRS = 60 - 100 ms.

B) Com a técnica de estimulação artificial realizada com estimulador programável Meditronic M 5325 (estimulação

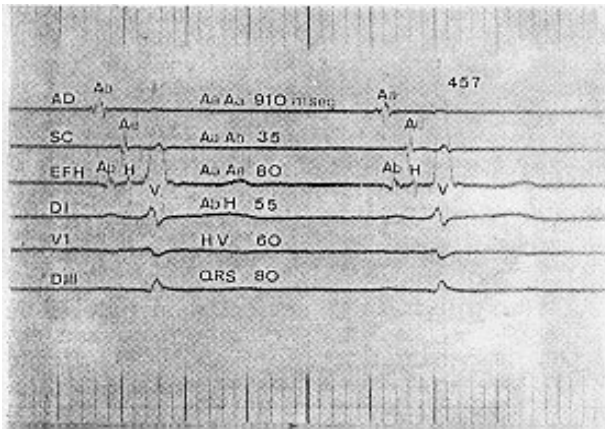


Fig. 1 - EFH em condições basais. AD = átrio direito; SC = seio coronário; EFH = eletrograma do feixe de His; Aa - Aa = ciclo sinusal básico; Aa - Ab = condução intra - atrial; Aa - Ae = condução interatrial; Ab - H = condução intranodal; H - V = condução His Purkinje.

contínua do átrio direito (AD) e ventrículo direito (VD), e de extra - estímulo em AD foram estudados as seguintes variáveis: 1) tempo de recuperação corrigido no sinusal (TCNS); 2) tempo de condução sino - atrial (TCSA); 3) período refratário funcional (PRF) da junção AV; 5) PRE do ventrículo direito (VD).

Em nosso laboratório, os valores admitidos como normais são: 1) TRCNS = até 450 ms; 2) TCSA =  $90 \pm 30$  ms; 3) PRE do átrio direito e o PRE da junção AV com valores que dependem da frequência básica, tendo sido admitidos os valores

máximos normais aos sugeridos por Wu e col.<sup>21</sup>; 4) PRE do VD até 400 ms.

Com o objetivo de desencadear fibrilação atrial e/ou outras arritmias reentrantes, também foi utilizada a técnica de estimulação rápida do átrio direito em frequências de até 300 bpm durante 30 segundos.

C) O comportamento da condução sinoatrial e da refratariedade da junção AV também foram analisados nos gráficos A - A /A A <sup>22</sup> e Ab Ab /H H <sup>21</sup> respectivamente.

D) As variáveis acima referidas foram medidas e analisadas segundo a técnica desenvolvida no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo<sup>23</sup> utilizando digitalizador HP 9864, calculadora HP 9830, impressora térmica HP e "plotter" HP 9862 A.

As modificações induzidas pela droga em todos os parâmetros estudados foram analisadas estaticamente, com a aplicação do teste de t pareado com o nível de significância de 5%.

A fim de verificar se os efeitos da droga dependem do estado prévio, as variáveis eletrofisiológicas anormais foram separadas das normais antes e após a administração da droga e tratadas estaticamente através da análise de variância.

E) Devido ao curto tempo de observação inerente às características da metodologia utilizada, os efeitos da propafenona sobre a atividade ectópica ventricular foram analisados de modo complementar, constatando-se a presença de extra - sistolia e por um período de tempo de 5 minutos. Nos 8 casos, esta observação mostrou mais de 3 extra - sístoles por minuto. Após 5 minutos da injeção da droga, foi feita a mesma observação pelo mesmo período de tempo e antes de iniciar os testes com estimulação artificial.

## RESULTADOS

Os efeitos da propafenona EV sobre as diversas variáveis analisadas estão resumidas nas tabelas I, II, e III.

**Efeitos sobre a função sinusal (tabela I)** - A longitude do ciclo sinusal na condição C variou de 610 ms a 1245 ms, com média de  $772 \pm 179$  ms; na condição P teste parâmetro variou entre 628 ms a 1280 ms, com média de  $802 \pm 173$  ms ( $p > 0,05$ ). O TRCNS variou de 55 ms a 434 ms (média de  $257 \pm 109$  ms) na condição C. Na condição P, variou de 98 ms a 447 ms com média de  $287 \pm 119$  ms ( $p > 0,05$ ). No caso 4, nas duas condições e no caso 7 na condição P, esse valor não foi tabulado por Ter sido obtido de modo tecnicamente inadequado

O TCSA variou de 57 ms a 122 ms (média de  $90 \pm 15$  ms) na condição C. Na condição P, variou de 53 ms a 146 ms com média de  $94 \pm 16$  ms ( $p > 0,05$ ). No caso 7, na condição P esse dado não foi tecnicamente aceitável.

**Ação sobre os átrios (tabela II e III)** - O intervalo Aa - Ab variou na condição de C de 15 ms a 70 ms (média  $32 \pm 12$  ms). Na condição P

**Tabela I - Efeito da propafenona na função sinusal (valores em ms).**

Casos	idade	Sexo	Ciclo sinusal		TRCNS		TCSA	
			C	P	C	P	C	P
1	53	M	700	695	100	169	89	89
2	57	M	610	650	230	335	101	146
3	51	M	800	814	336	360	95	107
4	54	M	604	636	-	-	103	90
5	53	F	960	075	55	195	81	90
6	53	M	704	704	176	160	75	82
7	57	M	812	860	238	-	108	-
8	44	F	650	688	293	104	89	104
9	53	F	660	713	330	447	122	106
10	70	F	853	821	225	219	82	109
11	68	M	636	920	414	280	102	76
12	58	M	656	686	434	370	88	107
13	61	M	1245	1280	155	490	57	53
14	50	M	1030	990	174	253	72	79
15	53	M	867	864	356	379	108	112
16	59	M	648	678	167	98	97	105
17	63	M	585	654	191	200	82	87
18	50	M	675	716	285	394	81	107
19	52	M	1075	1075	300	348	88	85
20	32	M	691	628	426	356	78	18
M	54,5		772	802	257	287	90	94
DP	7,8		179	173	109	119	15	16

TRCNS - tempo de recuperação corrigido do nó sinusal; TCSA - tempo de condução sino-atrial; C - controle; P - propafenona; M - média; DP - desvio-padrão.

variou de 20 ms a 80 ms com média de  $35 \pm 15$  ms ( $p > 0,05$ ). O intervalo Aa - Ae, na condição C variou de 37 ms a 105 ms (média de  $76 \pm 17$  ms). Na condição P, variou de 45 ms a 130 ms com média de  $86 \pm 23$  ms ( $p < 0,05$ ). Nos casos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 e 13 esse dado não foi obtido pelas dificuldades técnicas de cateterização do seio coronário.

O PRE do AD na condição C variou de 210 ms a 310 ms (média de  $234 \pm 26$  ms). Nessa condição, no caso 14 esse dado foi tecnicamente inaceitável. Na condição P, o PRE do AD variou de 210 ms a 270 ms com média de  $242 \pm 20$  ms ( $p > 0,05$ ). No caso 2, esse dado não foi possível de determinação pelo desenvolvimento de fibrilação atrial em A - A de 270 ms.

**Tabela II - Efeito da propafenona nos diversos níveis do sistema de condução (valores em ms).**

caso	Aa - Ab		Aa - Ae		Ab - H		H - V		QRS	
	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P
1	30	85			90	90	40	40	80	100
2	15	20			95	95	40	40	140	140
3	20	20			85	85	40	50	80	80
4	30	40			90	100	85	85	90	90
5	20	20			95	110	50	45	100	100
6	30	20			80	110	45	50	90	100
7	50	25	105	100	90	80	55	90	90	110
8	30	40			100	100	50	55	70	
9	30	35	75	80	85	80	60	75	120	130
10	20	30	50	45	120	110	80	90	130	130
11	70	80	90	130	70	130	55	70	110	130
12	30	40	80	80	90	90	65	75	80	90
13	25	25	-	-	70	80	40	45	100	100
14	30	40	80	90	70	90	50	60	80	90
15	35	50	80	100	70	100	60	60	80	80
16	40	30	75	80	95	120	40	50	80	100
17	40	35	80	100	90	120	45	50	100	100
18	40	50	80	90	90	100	45	50	90	90
19	25	20	80	90	80	90	35	35	80	80
20	35	42	37	45	57	64	43	48	70	91
M	32	35	76	86	86	97	51	58	93	101
DP	12	15	17	23	14	16	13	17	19	20

Aa - Ab - condução intra-atrial; Aa - Ae - condução inter-atrial; Ab - H - condução intra-nodal; H - V - condução His-Purkinje; M - média; DP - desvio-padrão.

**Ação sobre a condução AV** (tabela II e III) - O intervalo Ab - H, na condição C variou de 57 ms a 120 ms (média de  $86 \pm 13$  ms). Na condição P, variou de 64 ms a 130 ms com média de  $97 \pm 16$  ms ( $p < 0,05$ ). O PRE do nó AV variou de 240 ms a 380 ms (média de  $355 \pm 106$  ms) na condição C. Na condição P, variou de 240 ms a 570 ms (media de  $325$

$\pm 98$  ms). O PRF do nó Av, na condição C, variou de 242 ms a 440 ms (média de  $378 \pm 41$  ms).

Em cinco casos (2, 13, 14, 15 e 18), O PRE do nó Av foi determinado só na condição P, porque na condição C, se atinge antes o PRE dos átrios. Levando-se em conta as modificações do PRE dos átrios, pode-se sugerir que houve au-

**TABELA III – Ação da propafenona nos períodos refratários (valores em ms).**

Caso	PREAD		PREJAV		PRFJAV		PREVD		LC
	C	P	C	P	C	P	C	P	
1	240	250	330	350	410	440	250	240	560
2	210			240	430	430		320	580
3	250	240					250	250	750
4	220	260				390	320	220	570
5	250	240	540	570			250	280	
6	240	260	240	260	400	370	230	240	
7	270	260							620
8	220	210	270	275	370	370	250		600
9	210	270			400	400	250	280	610
10	230	230	300		440	440	250	240	730
11	220	240							600
12	197	216			382	382	225	250	550
13	235	245		284	298	298	330	330	700
14		211		299	417	417	380	310	600
15	310	257		288	421	421	300	400	600
16	211	272			426	426	252	290	600
1	212	217			389	389	204	204	550
18	243	259		309	454	454	230	250	600
19	250	240	19	340	430	430	290	290	710
20	223	223			355	355	280		600
M	234	242	355	325	378	399	261	275	
DP	26	20	106	98	49	41	38	49	

PREAD – período efetivo do átrio direito; PREJAV – período refratário efetivo da junção AV; PRFJAV – período refratário funcional na junção AV; PREVD – período refratário efetivo do ventrículo direito; LC – longitude do ciclo de marcapasso; M – média; DP – desvio-padrão.

mento do PRE do nó AV. No caso n.º 10 a situação é inversa, isto é, o PRE não foi determinado na condição P, o que, em ausência de modificações do PRE dos átrios, sugere que houve diminuição do PRE do nó AV. O PRF do nó AV não foi considerado quando o menor H-H coincida com o seu PRE. Isso ocorreu só na condição C nos casos 5 e só na condição P no caso 11. Nos casos 3 e 7, isso ocorreu porque o PRE dos átrios foi atingido antes.

O efeito da propafenona sobre o PRE do nó AV então foi analisado estatisticamente nos casos 1, 5, 6, 8 e 19. Neles o PRE variou de 270 ms a 540 ms (média de  $342 \pm 117$  ms) na condição C e de 240 ms a 570 ms (média de  $359 \pm 124$  ms) na condição P ( $p < 0,05$ ). Com relação ao PRF do nó AV, o efeito da droga, foi analisado nos casos 1, 2, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19 e 20. Neles o PRF do nó AV na condição C, variou de 242 ms a 440 ms com média de  $379 \pm 50$  ms e de 298 ms a 453 ms com média  $400 \pm 42$  ms na condição P ( $p > 0,05$ ).

**Ação sobre a condução no sistema His - Purkinje e intraventricular** (tabelas II e III) - O intervalo H-V, na condição C, variou de 35 ms a 85 ms com média de  $51 \pm 13$  ms e de 35 ms a 90 ms, com média de  $58 \pm 17$  ms, na condição P ( $p < 0,05$ ). A duração do complexo QRS variou de 70 ms a 140 ms (média de  $93 \pm 19$  ms) na condição C e de 70 ms a 140 ms (média de  $101 \pm 20$  ms) na condição P ( $p < 0,05$ ). O PRE ventricular variou de 204 ms a 380 ms (média de  $261 \pm 38$  ms) na condição C e de 204 ms a 400 ms (média de  $275 \pm 49$  ms) na condição P ( $p > 0,05$ ). O PRE ventricular não foi tecnicamente aceitável no caso 2 na condição C, nos casos 7 e 11 nas duas condições e no 8, na condição P.

**Efeito da Propafenona em relação ao estado prévio** - Em 3 casos (13, 14 e 19) a longitude do ciclo sinusal correspondia a FC menor de 60 bpm, e 9 casos (7, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18 e 19) o intervalo Aa - Ae foi superior a 60 ms;

em 3 casos (4, 9 e 10) o intervalo HV foi maior que 55 ms e em 4 casos (2, 9, 10 e 11) o QRS tinha duração superior a 100 ms. Estes valores correspondentes à condição C, foram considerados anormais e a comparação entre as diferenças de variações na condição P não mostrou diferenças significativas (análise de variância).

**Relação Ab<sup>1</sup> Ab<sup>2</sup> / H<sup>1</sup> H<sup>2</sup>** - A análise dessa relação, que espelha a condição refratária da junção AV, mostrou em 3 casos comportamento sugestivo de condução no homogênea acentuada aproximando - se da chamada dissociação longitudinal ou dupla via de condução AV (fig. 2). Em 2 casos, o aspecto de dupla via nodal foi mais evidente na condição C, persistindo com poucas modificações na condição P (fig. 3).

**Relação A<sup>1</sup> A<sup>2</sup> / A<sup>1</sup> A<sup>2</sup>** - Essa relação utilizada para análise gráfica da condução sino-atrial mostra a ausência de modificações no ciclo de retorno após extra - estímulo (fig. 4). Nos casos onde foi possível a obtenção de fenômenos de eco sinusal, esses não foram afetados significativamente pela droga (fig. 4). No caso 20, a análise desta relação (fig. 5) sugere evidente interferência da droga condução sino - atrial, inclusive com desaparecimento do fenômeno de eco.

**Ação sobre as arritmias** - Com relação aos efeitos da propafenona sobre a atividade ectópica ventricular prévia, os seus efeitos antiarrítmicos foram significativos, dado que no período de observação e em todos os casos houve desaparecimento total dessa arritmia.

Com a estimulação contínua do AD, em frequências de até 300 bpm durante 20 segundos, períodos variáveis e autolimitantes de fibrilação atrial foram desencadeados em 11 casos. Após administração da propafenona essa arritmia foi possível de ser reproduzida com a mesma frequência e tempo de estimulação, considerando-se então que a droga não modifica o li-

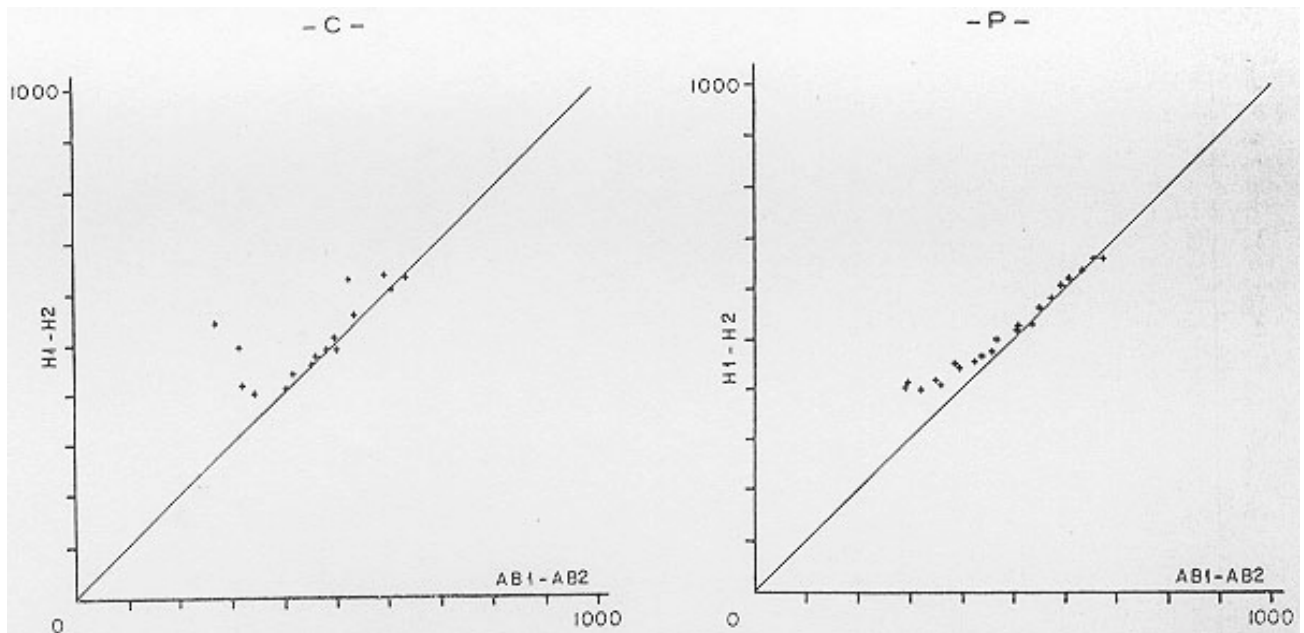


Fig. 2 - Representação gráfica da refratariedade da junção AV. Ab - Ab = intervalo de entrada; H - H<sub>2</sub> = intervalo de saída; C = controle, note-se comportamento não-homogêneo; P = após propafenona, note-se comportamento homogêneo.<sup>1, 2</sup>

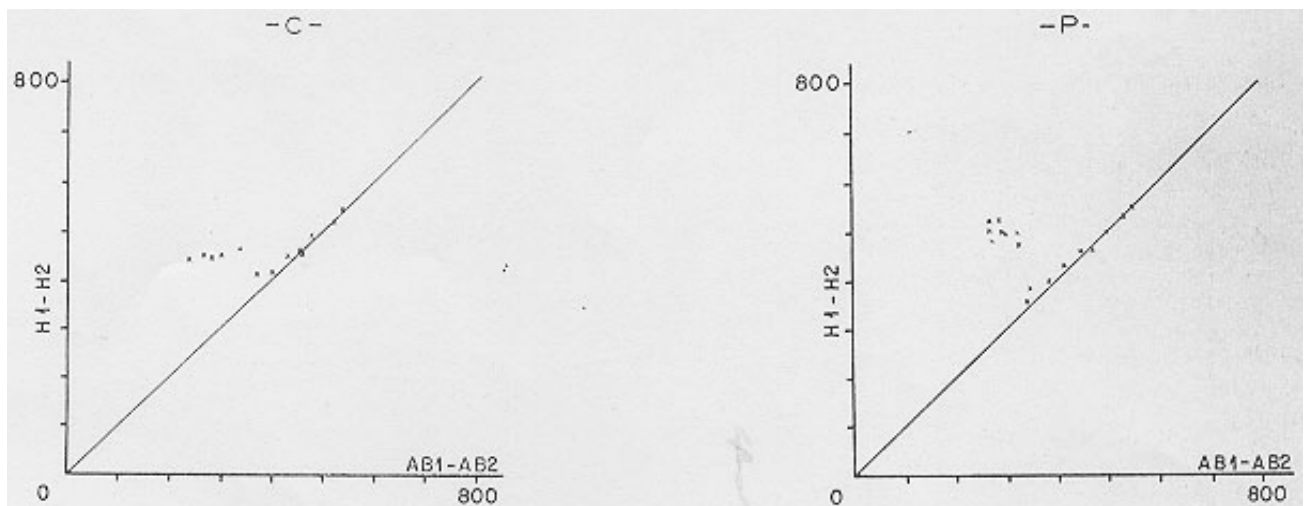


Fig. 3 - Representação gráfica da refratariedade da junção AV. Ab - Ab = intervalo de entrada; H<sub>1</sub> - H<sub>2</sub> = intervalo de saída; C = controle; P = propafenona, notar padrão de dissociação longitudinal nas duas condições (C e P).

miar desse transtorno induzido do ritmo cardíaco.

Efeitos colaterais não foram constatados em nenhum caso.

### DISCUSSÃO

Dentre as técnicas de cateterismo para o estudo das propriedades eletrofisiológicas do coração na prática clínica, o eletrograma do feixe de His tornou possível maior conhecimento dos mecanismos implicados na gênese dos arritmias cardíacas<sup>25,26</sup>, bem como da ação de drogas antiarrítmicas<sup>27</sup>.

Desse modo, os efeitos das drogas antiarrítmicas sobre o coração podem ser avaliados "in vivo" no homem, especialmente no que diz respeito às propriedades automáticas do nó sinusal e da condução em diversos níveis

do sistema específico.

A propafenona é referida como potente agente antiarrítmico, cuja ação se fundamenta nas propriedades de anestésico local e de estabilizador da membrana, bem como num certo efeito beta - bloqueador (beta - antagonista especialmente). Os estudos eletrofisiológicos, realizados em células miocárdicas isoladas, mostram que a propafenona produz inibição da atividade espontânea por redução da despolarização diastólica, prolonga o período refratário efetivo e diminui a velocidade máxima de ascensão do potencial de ação, agindo assim sobre a velocidade de condução dos estímulos<sup>28</sup>.

Cukerman<sup>29</sup> e Paes de Carvalho<sup>30</sup> mostraram que nas trabéculas atriais do coelho a propafenona age predominantemente no compo-

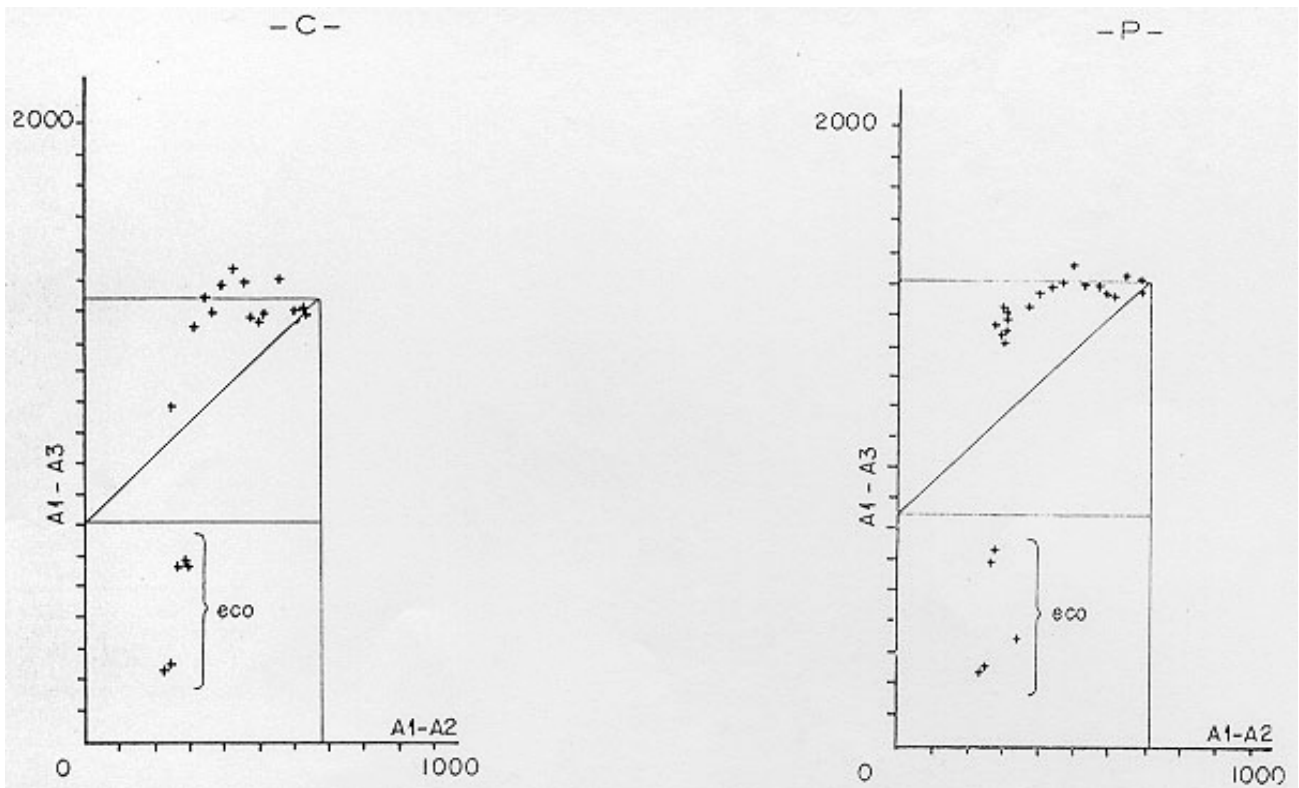


Fig. 4 - Representação gráfica do comportamento do ciclo de retorno ( $A_1 - A_3$ ) com ciclo de teste decrescente ( $A_1 - A_2$ ). Notar o padrão "disperso" e a presença de eco sinusal nas duas condições de estudo (C e P).

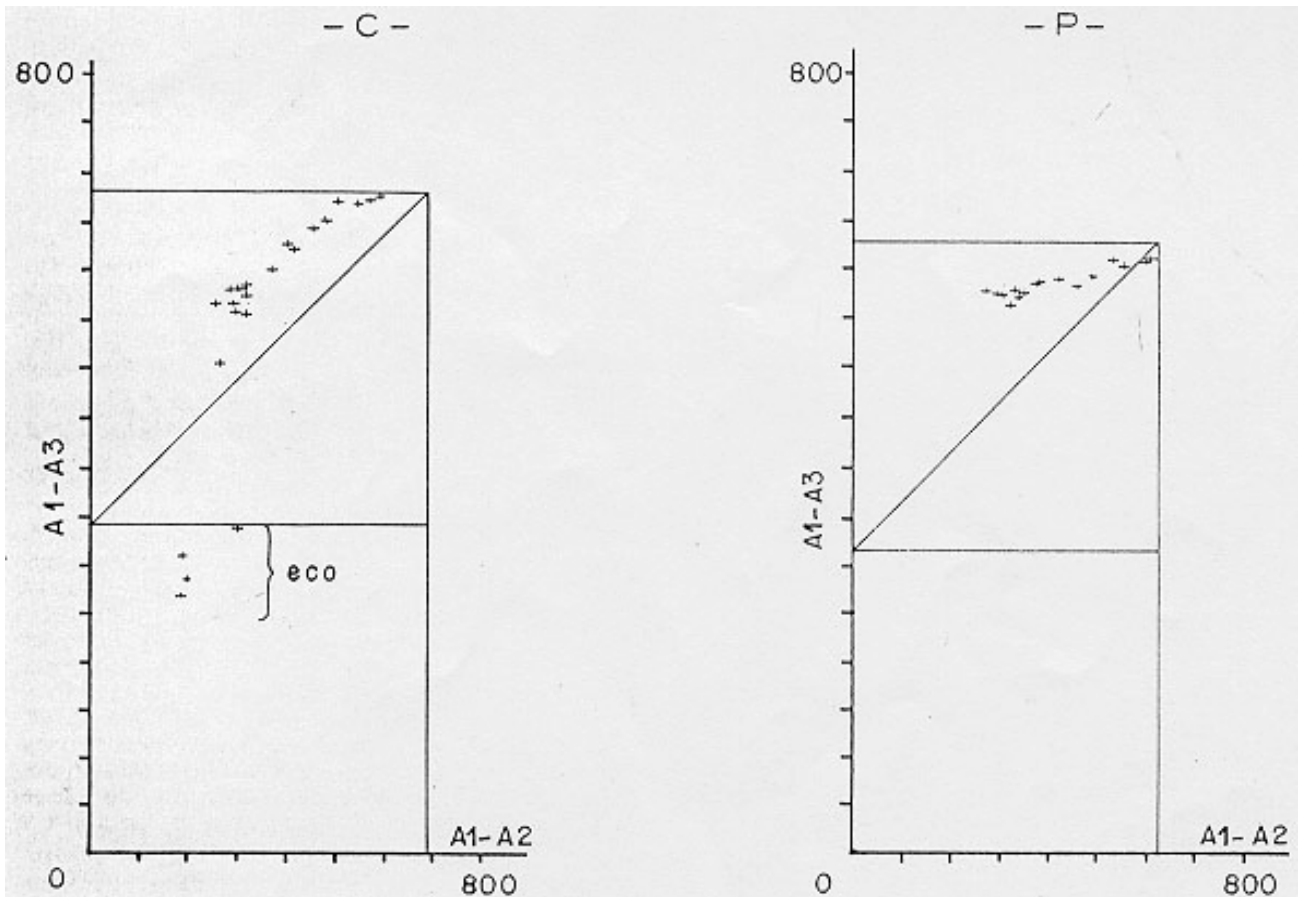


Fig. 5 - Representação gráfica do comportamento do ciclo de retorno ( $A_1 - A_3$ ) com ciclo de teste decrescente ( $A_1 - A_2$ ). Notar o padrão "disperso" e os fenômenos de eco sinusal na condição C, desaparecendo na condição P.

nente rápido do potencial de ação. Observações semelhantes foram obtidas por Kohlhardt<sup>31</sup> utilizando a técnica do pinçamento de voltagem. O estudo da cinética do canal Na<sup>+</sup> mostrou que a droga não influencia a evolução temporal dos fluxos isolados nem a evolução temporal da recuperação dos canais Na<sup>+</sup> após excitação anterior. Essa ação permitiu concluir que a droga, ao contrário do sugerido por Bergaman<sup>28</sup>, não prolonga o período refratário da célula miocárdica e sua ação antiarritmica fundamenta-se unicamente na redução da permeabilidade da membrana celular ao Na<sup>+</sup>.

**Efeitos sobre a frequência cardíaca** - A ação da droga sobre a longitude do ciclo sinusal não foi estatisticamente significativa. Mesmo nos três casos onde o FC era anterior a 60 bpm, não se observou depressão significativa do automatismo sinusal. Levando-se em conta que a função sinusal depende das propriedades automáticas do nó sinusal, bem como da condução sino - atrial essas duas áreas foram analisadas em separado. Assim, a análise do TRCNS, indicador indireto da função automática do nó sinusal bem como do TCSA medido também de modo indireto com a técnica do extra - estímulo não mostraram alterações significativas.

A análise gráfica de relação A A / A A de maior significância no nosso laboratório<sup>1 2 3</sup> para o estudo da condução sino - atrial, não mostrou modificações ostensivas (fig. 3), com exceção do caso 20 (fig. 4). Esses achados sugerem que a droga pode ser utilizada sem riscos que dependem de perigosas modificações induzidas na frequência cardíaca. Alguns autores entretanto, observaram diminuição significativa da frequência cardíaca<sup>11</sup> e aumento do TRNS e do TCSA<sup>12</sup>, concluindo por um efeito depressor do automatismo e da condução sino - atrial. O motivo dessa discordância nos é desconhecido e provavelmente está relacionado com o estado prévio ou com o grau de influência autonômica dos casos em particular<sup>32</sup>. Como medida de precaução, em presença de evidências eletrocardiográficas de disfunção do nó sinusal, seu uso deve ser cauteloso.

**Efeitos sobre os átrios** - A condução intra-atrial medida entre átrio direito alto e átrio direito perinodal (Aa - Ab) como período refratário do átrio direito não foram modificadas significativamente pela propafenona. A condução interatrial (Aa - Ae) entretanto, foi prolongada significativamente, sendo o aumento do intervalo Aa - Ae referido como importante no aparecimento de arritmias atriais do tipo flutter e/ou fibrilação<sup>33</sup>. No caso 2, determinação do PRE dos átrios após propafenona não pode ser determinado pelo desenvolvimento de fibrilação atrial. Esse fato sugere que eventualmente a propafenona poderia ter efeitos arritmogênicos sobre os átrios. Contudo, a ausência de modificação no limiar de fibrilação atrial sugere que não se devem esperar efeitos antiarrítmicos significativos a nível atrial, apesar das observações em contrário de Iark e col.<sup>8</sup>.

**Efeitos sobre a junção AV** - O aumento da condução e da refratariedade da junção AV foi estatisticamente

significativo, concordante com a observação de outros autores<sup>11-13,15-18</sup> e porcentualmente semelhante à observada a nível do sistema His - Purkinje (gráfico 1).

Dada sua significância, essa ação na junção AV é relevante na consideração dos efeitos antiarrítmicos frente a arritmias cujo mecanismo implique a participação do nó AV. A dispersão da refratariedade da junção AV é condição propiciadora de arritmias reentrantes e a homogeneização da refratariedade provocada pela propafenona sugere que a droga pode ser

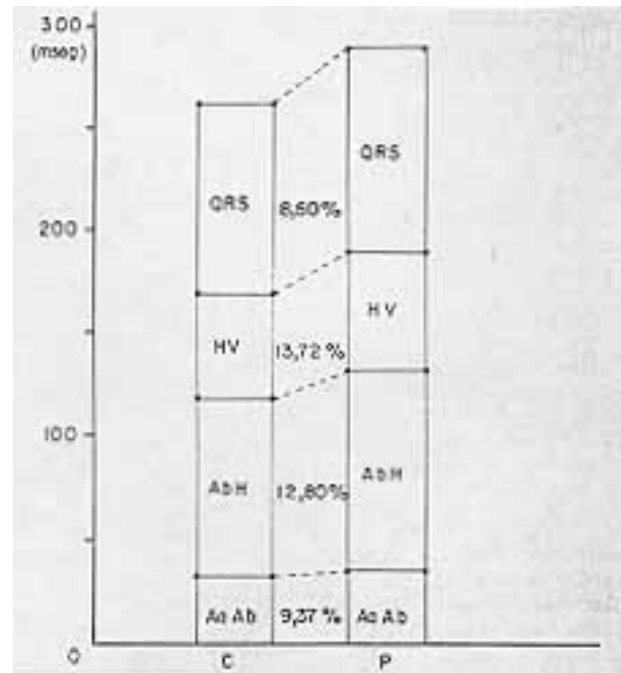


Gráfico 1 - representação esquemática da ação da propafenona na condução atrioventricular. C= controle; P= após propafenona. Notar que a maior porcentagem de aumento na condução do estímulo ocorre a nível da junção AV e do sistema His Purkinje, locais onde o efeito é semelhante

útil no tratamento das arritmias juncionais.

**Efeitos sobre o sistema His - Purkinje e sobre a condução intraventricular** - O aumento da condução no sistema His - Purkinje e a nível intraventricular propriamente dito (QRS) foi achado constante e semelhante ao observado por outros autores<sup>11-13,15-18</sup>. Este efeito é semelhante ao de outras drogas antiarrítmicas<sup>27</sup> e eventualmente pode ser o responsável pela supressão de arritmias ventriculares.

Na cardiopatia isquêmica crônica, admita - se que o mecanismo fundamental das arritmias ventriculares está relacionada com fenômeno de reentrada mais do que com o aumento do automatismo de focos ectópicos<sup>34</sup>. Frente a já referida falta de efeitos sobre o automatismo celular e á falta de modificações do PRE ventricular encontrada, pode - se admitir que a supressão da extrassístolia ventricular observada em todos casos seja consecutiva a exclusiva alteração na velocidade de condução do estímulo a nível ventricular. Uma relação crítica entre período refratário e velocidade de condução nos circuitos reentrantes, para o aparecimento de arritmias é bem conhecida<sup>34</sup> da mesma forma, sabe - se que a quebra desta relação por modifi-

cação exclusiva de um componente é suficiente para a interrupção do movimento circular.

Ao mesmo tempo, o aumento da condução no sistema His - Purkinje e a nível intraventricular obrigou ao uso cauteloso da droga em presença de transtornos da condução intraventricular.

Os achados relatados, que não parecem Ter sido influenciados pelo estado prévio, são considerados relevantes para avaliar possíveis efeitos colaterais da droga especialmente em pacientes com doenças do sistema de condução. Concomitantemente, mostram ser, a propafenona, droga antiarrítmicas de grande utilidade na terapêutica de arritmias juncionais e especialmente ventriculares, que freqüentemente complicam a evolução da cardiopatia isquêmica crônica.

#### SUMMARY

The action of 2 mg/kg intravenous propafenone on the electrophysiological properties of the heart were studied using His Bundle electrogram in 20 adult patients with chronic ischemic cardiopathy. Electrophysiological parameters were analysed before (condition C) and after drug administration (condition P). Sinus function was analysed through sinus cycle length, CSNTR and SACT. Atrial conduction was evaluated through the intervals Aa - Ab, Aa - Ae and effective refractory period of the right atrium.

AV junction conduction was analysed through Ab - H interval and refractory periods. Intraventricular and evaluated through H - V interval, QRS duration and right ventricular effective refractory period.

Propafenone significantly increased the intervals Aa - Ae, Ab - H, HU, QRS and the A - V junction ERP.

Cycle sinus length, AV junction FRP, Aa - AB, CSNRT, ERP of right ventricular ERP did not show statistically significant changes.

Ventricular premature beats, which was frequent in eight cases (40%), was completely abolished. Threshold for induced atrial fibrillation was not altered.

These findings suggest that propafenone: 1) has little influence on sinus function and atrial arrhythmias such as atrial fibrillation; 2) has its main action both at the A - V junction and the His - Purkinje system; 3) has an evident action on ventricular ectopic activity, probably due to effects on His - Purkinje and intra - ventricular conduction.

It is worthwhile mentioning the absence of undesirable effects that this methodology allows to study drug effects event in the presence of conduction system.

#### REFERÊNCIAS

- Barros, R. B.; Ostrene, E. C. V.; Carvalho, P. R. V.; Bezerra, F. A. F.; Ipiranga, M.; Carvalho, M. A.; Caneiro, R. D. - Propafenon: Nova perspectiva para o tratamento das arritmias ventriculares. *Arq. Bras. Cardiol.* 30 (supl. 2): 119, 1977.
- Azevedo, J. C.; Faria, M. R. P.; Souza, L. C. D.; Leal, A. B.; Souza, R. C.; Almeida, G.; Figueira, R. H.; Dohmann, H. F. F. - Estudo dos efeitos do propafenon nas arritmias ventriculares na unidade coronariana. *Arq. Bras. Cardiol.* 30 (supl. 2):120, 1977.
- Vicari, M. C.; Puig, L. B.; Grinberg, M.; Verginelli, G.; Souza, M. C.; Sosa, E.; Pileggi, F.; Décourt, L. V.; Zerbini, E. J. - Efeito antiarrítmico em pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca. *Arq. Bras. Cardiol.* 30 (supl. 2): 121, 1977.
- Brito, F. S.; Castro, I.; Maia, I. G.; Pereira, M. H. B.; Sá, R. L. M. S. - Análise quantitativa de arritmias no sistema Holter. Avaliação da ação do propafenon na disritmia ventricular da cardiopatia isquêmica. *Arq. Bras. Cardiol.* 30 (supl. 2) 122, 1977.
- Germiniani, H.; Germiniani, C. L. B.; Pillar, M. J. R.; Iark, F. B. - Ação do propafenon nas arritmias experimentais digitálico-induzidas. *Arq. Bras. Cardiol.* 30 (supl. 2): 274, 1977.
- Maranhão, M. F. C.; Britto, F. S.; Bianchi, Al. L.; Souza, V. J.; - Ação do cloridrato de propafenon das arritmias ventriculares das cardiopatias isquêmica e chagásica. Avaliação pelo sistema Holter de eletrocardiografia dinâmica e estudo comparativo com o cloridrato de amiodarona. *Arq. Bras. Cardiol.* 31 (supl. 2): 107, 1978.
- Cerci, M. S. J.; Bürger, J. C. M.; Germiniani, C. L. B.; Pillar, M. J. R.; Iark, F. B.; Germiniani, H. - Ação do propafenon em arritmias experimentais induzidas por ligadura de artéria coronária. *Arq. Bras. Cardiol.* 31 (Supl. 2): 107, 1978.
- Iark, F. B.; Pillar, M. J. R.; Germiniani, C. L. B.; Cerci, M. S. J.; Bürger, J. C. M.; Germiniani, H. - Ação do propafenon em fibrilação atrial experimentalmente induzida. *Arq. Bras. Cardiol.* 31 (Supl. 2): 108, 1978.
- Pereira, M. H. G.; Brito, F. S.; Castro, I.; Maia, I. G. - Propafenon na disritmia ventricular da cardiopatia isquêmica. Estudo quantitativo pelo sistema Holter. *Arq. Bras. Cardiol.* 31 (Supl. 2): 109, 1978.
- Figueira, R. H.; Melhado, J. C.; Wagner, M. Almeida, G. - Estudo de um novo antiarrítmico - Propafenona - Em arritmias ventriculares na unidade coronariana - Revisão de 60 casos. *Arq. Bras. Cardiol.* 31 (Supl. 2): 109, 1978.
- Seipel, L.; Breithardt, G.; Both, A. - Elektrophysiologische effekte der antiarrhythmika disopyramid und Propafenon auf das menschliche reizleitungssystem. *Z. Kardiol.* 64, 731: 1975.
- Seipel, L.; Breithardt, G.; Both, A. Loogen, F. - Messung der "sinu - atrialen Leitungszeit" mittels vorzeitiger vorhofstimulation eim Menschen. *Dtsch. med. Wschr. Wochenschrift.* 39: 1895, 1974.
- Probst, P.; Pachinger, O. - Einflüsse von propafenon auf die hämodynamik des linken ventrikels und die atrioventrikuläre Überleitung unter besonderes Berücksichtigungs des W.PW - syndroms. *Z. Kardiol.* 65: 213, 1976.
- Aldor, E.; Heeger, H. - Klinisch Erfahrungung mit propafenon. In Hochrein, H.; Hapke, H. J.; Beck, O. A. - Fortschritte in der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen. Stuttgart, Gustav Fisher Verlag, 1977.
- Hapke, H. J.; Prigge, E. - Zur Pharmakologie von 2 - [ - 2 - Hydroxy - 3 - propylamino - propoxy] - 3 - pheny - propiophenon (Propafenon, SA79) - hydrochlorid. *Arzneim - Forsch.* 26: 1849, 1976.
- Breithardt, G.; Seipel, L.; Höhfeld, E.; Both, A.; Loogen, F. - Pharmakologische Beeinflussung der "sinu - atrialen Leitungszeit" und der Sinusknotenautomatire beim Menschen - *S. Kardiol.* 64, 895: 1975.
- Beck, O. A.; Witt, E.; Hochrein, H. - Der Einflub des Antiarrhythmikums Propafenon auf del intrakardiale Erregungsleitung *Z. Kardiol.* 64, 179:1975.
- Maia, I. G.; Dohmann, H. J. F.; Studart, P. C. G.; Amino, J. G. C.; Peixoto, E. S.; Drumond Neto, C. e Brito, A. H. X. - Ação de um novo antiarrítmico - Cloridrato de 2 - 3 (Propilamina - 2 - (hidroxi) Propoxi - 3 - Phenilpropophenon - Propafenon, sobre a condução AV, estudado pelo eletrograma de His. *Arq. Bras. Cardiol.* 29 (Supl. 1): 256, 1976.
- Scherlag, B. J.; Berbari, E. J. - Techniques for His Bundle Recordings. In Narula, O. - His Bundle electrocardiography and clinical electrophysiology. F. A. Davis Company, Phyladelphia, 1975.
- Scherlag, B. J.; Samet, P.; and Helfont, R.—His and limitations. *Circulation* 46: 601, 1972.
- Wu, D.; Denes, P.; Rosen, K. M. - Refractoriness of atrioventricular conduction. In Narula, O. - His Bundle electrocardiography and clinical electrophysiology. F. A. Davis Company, Philadelphia, 1975.
- Dhingra, R. C.; Wyndham, C.; Amat - Y - Leon, F.; Denes, P.; Wu, D.; Rosen, K. M. - Sinus nodal responses to atrial estrastimuli in patients without apparent Sinus Node Disease. *Am. J. Cardiol.* 36: 445, 1975.
- Cano, M.; Melo, C. P.; Sosa, E.; Grupi, C.; Lanzini, D.; Pileggi, F.; Décourt, L. V. - Processamento auto-



- matizado do eletrograma do feixe de His. *Arq. Bras. Cardiol.* 69 (Supl. 1): 69, 1979.
24. Denes, P.; Dhingra, R. C.; Rosen, K. M. - Electrophysiologic evidence for atrial AV nodal pathways in man. In Narula, O. - His Bundle Electrocardiography and clinical electrophysiology. F. A. Davis Company Philadelphia, 1975.
  25. Castellanos, A.; Castillo, C. A.; Agha, A. S. - Contribution of His bundle recording to the understanding of clinical arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 28: 499, 1971.
  26. Décourt, L. V.; Bellotti, G.; Sosa, E.; Pileggi, F.; Galeano, N.; Gruppi, C. - O eletrograma do feixe de His no estudo de disritmias cardíacas - Considerações sobre quatro casos. *Ver. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*, 31: 229, 1976.
  27. Damato, A. N.; Caracta, A. P.; Akhtur, M.; Lau, S. H. - The effects of commonly used cardiovascular drugs on AV conduction and refractosiness. In Narula, O. - His Bundle electrocardiography and clinical electrophysiology. F. A. Davis Company, Philadelphia, 1975.
  28. Bergmann, H.; Botle, H. D. - Elektrophysiologische Untersuchungen mit Propafenon and myokardialen Eizelfasern - Fortschritte in der Pharmakotherapie von Herrhythmusstösungen - Gustav F. Verlag - Stuttgart, 1976.
  29. Cukierman, S. e Paes de Carvalho, A. - Comparação dos mecanismos de ação do propafenon (Knoll) da tetrodotoxina e do D - 600 (Knoll). *Arq. Bras. Cardiol.* 31 (Supl. 2): 305, 1978.
  30. Paes de Carvalho, A.; Masuda, N. O.; Saldeña, L. S. - Efeito do propafenon sobre a atividade elétrica do coração de coelho "in vivo". *Arq. Bras. Cardiol.* 29 (Supl. 1): 153, 1976.
  31. Kohlhardt, M. Der - Einflub von Propafenon auf den transmembranären Na<sup>+</sup> und Ca<sup>++</sup> Strom der Warmblüter - Myokardfaserembran. *Fortschritte in der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen.* Gustav F. Verlag - Stuttgart 1976.
  32. Jordan, J. L.; Yamaguchi, I.; Mandel, W. J. - Studies on the mechanism of sinus node Disfunction in the Sick Sinus Syndrome. *Circulation* 57: 217, 1978.
  33. Leier, C. V.; Meacham, J. A.; Shaal, S. F. - Prolonged Atrial Conduction: A major predisposing factor for the development of atrial flutter - *Circulation* 57: 213, 1978.
  34. Bigger, J. T.; Dresdale, R. J.; Heissenbuttel, R. H.; Weld, F. M.; Wit, A. L. - Arritmias ventriculares en la cardiopatia isquémica: Mecanismo, prevalencia, significación y tratamiento. In Sonnenblick, E. H. - *Progresos en las enfermedades cardiovasculares*, Editorial Científico Médica, 1977.