

Hélio Germiniani *,
Clotilde de Lourdes Branco Germiniani **

AÇÃO DO CLORIDRATO DE PROPAFENONA EM ARRITMIAS VENTRICULARES EXPERIMENTAIS INDUZIDAS POR CLORETO DE BÁRIO

Os autores estudaram a ação do cloridrato de propafenona em arritmias ventriculares experimentais induzidas pela administração de cloreto de bário.

Utilizaram 40 cães de rua, divididos em 2 grupos de 20 animais. No grupo I (controle), os animais receberam cloreto de bário, que determinou a ocorrência de arritmias ventriculares em todos os componentes do grupo. Nenhuma outra droga foi administrada. No grupo II (cloreto de bário - propafenona), após indução de arritmias ventriculares em todos os animais componentes do grupo, os mesmos receberam cloridrato de propafenona em doses que variaram entre 2,0 mg/kg (18 animais) e 3,0 mg/kg (2 cães). No grupo I, a porcentagem de reversão espontânea foi de 20% (4 animais) e no grupo II, foi de 80% (16 animais).

Discutem os mecanismos de produção de arritmias ventriculares determinados pelo cloreto de bário, assim como o mecanismo de reversão dessas arritmias, pelo cloridrato de propafenona, concluindo ser essa droga, útil na reversão de arritmias ventriculares experimentais, induzidas pelo método.

O cloridrato de propafenona é uma droga recentemente incorporada ao armamentário terapêutico das arritmias cardíacas, embora ainda não esteja disponível no comércio. Recentes trabalhos têm demonstrado sua atividade em arritmias experimentais digitálico-induzidas¹ e induzidas por ligaduras de artérias coronárias², seu efeito clínico em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva³, e sua utilidade em arritmias que ocorrem no pós-operatório de cirurgia cardíaca⁴.

Com o objetivo de verificar, experimentalmente, sua ação em arritmias ventriculares experimentais, induzidas por cloreto de bário, empreendemos o presente estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

A droga utilizada foi o cloridrato de propafenona, cuja fórmula estrutural é $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$. Sua fórmula estrutural consta em publicação anterior¹.

Para o presente estudo, utilizou-se a preparação em ampolas, contendo 70 mg de substância ativa dissolvida em diluente inerte, com volume total de 20ml por ampola.

Foram utilizados 40 cães de rua, de ambos os sexos, anestesiados com pentobarbital sódico na dose de 30 mg/

kg, por via intravenosa. Todos os animais tiveram a traquéia canulada e foram ventilados com ar ambiente através de máquina pneumática Palmer. Em todos, o eletrocardiograma foi monitorizado permanentemente através de um osciloscópio monocanal, acoplado a um polígrafo 6-NEK-3. Uma veia femoral foi canulada para administração de drogas em todos os cães.

Os animais foram divididos em dois grupos de 20 animais cada, sendo um grupo controle e um grupo tratado com propafenona.

Grupo I (controle) - Neste grupo, o peso variou entre 4,0 e 10,5 kg, sendo 11 machos e 9 fêmeas. Em todos os animais do grupo, foi registrado um eletrocardiograma prévio e um após a administração do cloreto de bário na dose de 10 mg/kg, tendo sido os animais observados por 60 minutos após estabilização das arritmias ventriculares, desencadeadas pelo cloreto de bário (que ocorreram em todos os cães do grupo), sem que tivesse sido administrada qualquer droga adicional.

No grupo I, os traçados eletrocardiográficos foram obtidos previamente após administração de cloreto de bário, de 5 em 5 minutos até os 20 minutos e daí por diante, de 10 em 10 minu-

Trabalho realizado no Departamento de Ciências Fisiológicas do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná - Curitiba - PR.

* Professor-Livre-Docente em Cardiologia da Universidade Federal do Paraná.

** Professor-Titular de Fisiologia do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná.

tos até 60 minutos após a administração do cloreto de bário.

Grupo II (cloreto de bário - propafenona) - Neste grupo, constituído por 10 machos e 10 fêmeas, com pesos variando entre 3,0 e 13,0 kg, as arritmias foram induzidas por cloreto de bário em doses de 100 mg/kg (18 animais) e 20 mg/kg (2 cães) e o cloridrato de propafenona foi administrado intravenosamente em doses de 2,0 mg/kg (18 cães) e 3,0 mg/kg (2 cães). O período de observação foi de 60 minutos após a administração da última dose de cloridrato de propafenona.

Os traçados eletrocardiográficos desse grupo foram obtidos previamente, durante a administração de cloreto de bário, durante a ocorrência das arritmias e durante a administração de propafenona, de minuto a minuto (até 5 minutos), aos 10 minutos e depois, de 10 em 10 minutos

(até 60 minutos) após a administração da última dose de cloridrato de propafenona.

RESULTADOS

Os resultados encontrados foram os seguintes:

Grupo 1 (controle) - Os resultados do grupo constam na tabela I.

Como se pode verificar, ocorreram arritmias ventriculares em todos os animais, sendo que taquicardia paroxística ventricular ocorre em 12 animais e extra-sístolia ventricular nos 8 animais restantes. Ao final do período de observação, ocorreu reversão espontânea a ritmo sinusal em apenas 4 animais (20%), permanecendo arritmia ventricular nos 16 animais remanescentes (80%).

As figuras 1 e 2 são exemplos do comportamento dos animais deste grupo.

TABELA I – Dados referentes ao grupo I (controle)

Cão n.º	Peso (kg)	Sexo	BaCl ₂ (mg/kg)	Arritmia	Res. Final
1	5.5	M	10	TPV	TPV
2	5.0	F	10	TPV	TPV
3	8.0	F	10	EV	EV
4	7.0	F	10	TPV	TPV
5	4.0	M	10	EV	RS
6	6.0	M	10	TPV	RS
7	7.5	M	10	TPV	TPV
8	5.0	M	10	EV	RS
9	10.5	F	10	EV	RS
10	7.5	F	10	TPV	TPV
11	9.0	F	10	EV	TPV
12	8.5	M	10	TPV	TPV
13	7.0	M	10	EV	EV
14	8.5	M	10	EV	EV
15	5.0	F	10	TPV	TPV
16	9.0	M	10	TPV	TPV
17	4.0	F	10	TPV	TPV
18	5.0	M	10	TPV	TPV
19	7.0	M	10	EV	TPV
20	7.0	F	10	EV	TPV

n.º = número; kg = quilo; BaCl₂ = cloreto de bário; mg/kg = miligrama por quilo; Res. Final = resultado final; M = macho; F = fêmea; RS = ritmo sinusal; EV = extra-sístolia ventricular; TPV = taquicardia paroxística ventricular.



Fig. 1 - Grupo (controle). Coluna superior: traçado prévio em ritmo sinusal; 1 minuto após administração de cloreto de bário; 5,0 mg/kg, 1.ª dose: ritmo sinusal com escapes juncionais; 1 minuto após 2.ª dose de cloreto de bário; 5,0 mg/kg; extra-sístolia ventricular polifocal. Coluna inferior: 10 minutos após 2.ª dose de cloreto de bário; extra-sístole ventricular; aos 30 e 60 minutos após 2.ª dose de BaCl₂, extra-sístolia ventricular polifocal.

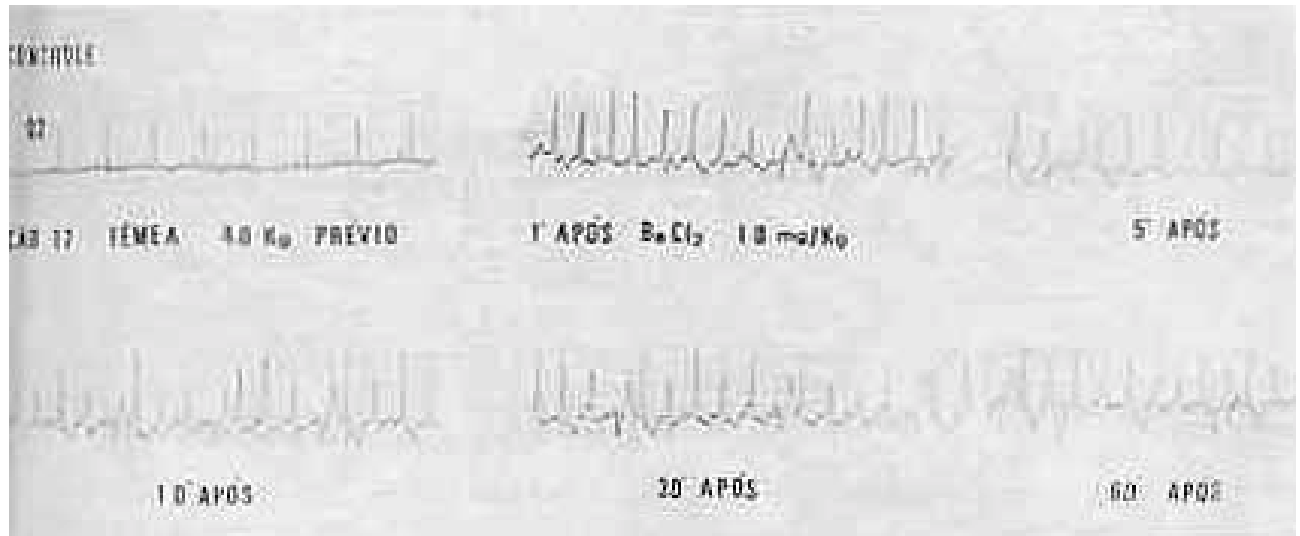


Fig. 2 - Grupo I (controle). Coluna superior, da esquerda para a direita: traçado prévio, com ritmo sinusal; 1 minuto após administração de cloreto de bário na dose de 10 mg/kg: taquicardia paroxística ventricular intermitente que se manteve aos 5 minutos após administração do cloreto de bário. Coluna inferior: aos 10,30 e 60 minutos após administração do cloreto de bário: persistência de taquicardia paroxística ventricular.

Grupo II (cloreto de bário-propafenona) - A tabela II apresenta os resultados obtidos nos 20 cães em que arritmias ventriculares induzidas por cloreto de bário foram tratadas pela administração de cloridrato de propafenona.

Em decorrência da administração de cloreto de bário, ocorreu instalação de arritmias ventriculares em todos os animais: 8 cães apresentaram taquicardia paroxística ventricular, 3 apresentaram extra-sístolia ventricular

seguida de taquicardia paroxística ventricular, ocorrendo extra-sístolia ventricular nos 9 cães restantes, sendo que desses 2 (n.º 3 e 20) apresentaram extra-sístolia em salva e 1 (n.º 5) apresentou trigeminismo ventricular. Após a administração de cloridrato de propafenona, houve reversão a ritmo sinusal em 16 cães (80%), permanecendo os restantes 4 animais, em arritmia ventricular (20%). As figuras 3, 4 e 5, são exemplos do comportamento de animais desse grupo.

TABELA II – Dados referentes ao grupo II (cloreto de bário-propafenona)

Cão n.º	Peso (kg)	Sexo	BaCl ₂ (mg/kg)	Arritmia	Prop. (mg/kg)	Res. Final
1	3.0	M	10	TPV	2.0	RS
2	6.5	M	10	EV	2.0	RS
3	4.0	F	10	EVS	2.0	RS
4	5.0	F	10	EV	2.0	RS
5	7.5	M	10	EVT	2.0	RS
6	9.0	F	10	TPV	2.0	RS
7	4.0	M	20	TPV	3.0	PC
8	4.5	F	10	EV + TPV	2.0	TPV
9	5.0	M	10	EV	2.0	RS
10	8.0	F	10	EV	2.0	RS
11	4.0	F	10	TPV	2.0	RS
12	5.0	F	10	EV	2.0	RS
13	7.0	F	10	EV + TPV	2.0	RS
14	8.0	M	10	EV	2.0	RS
15	9.0	M	10	EV + TPV	2.0	RS
16	10.5	F	10	TPV	2.0	RS
17	12.0	M	10	TPV	2.0	RS
18	6.5	F	10	TPV	2.0	TPV
19	6.5	M	20	TPV	2.0	RS
20	13.0	M	10	EVS	3.0	EVB

N.º = número; kg = quilo; BaCl₂ = cloreto de bário; mg/kg = miligrama por quilo; Prop. = cloridrato de propafenona; Res. Final = resultado final; M = Macho; F = fêmea; RS = ritmo sinusal; V = extra-sístolia ventricular; EVS = extra-sístolia ventricular em salva; EVB = extra-sístolia ventricular bigeminada; EVT = extra-sístolia ventricular trigeminada; TPV = taquicardia paroxística ventricular; EV + TPV = extra-sístolia ventricular seguida de taquicardia paroxística ventricular; PC = parada cardíaca

Os animais de ambos os grupos, após a administração de cloreto de bário, apresentaram aumento do peristaltismo intestinal (defecção copiosa).

DISCUSSÃO

O cloreto de bário determina aumento do potencial de

ação das fibras ventriculares, redução do seu potencial de repouso e estabelecimento de despolarizações diastólicas, que se traduzem por extra-sístolia ventricular e taquicardia paroxística ventricular. Do ponto de vista iônico, o cloreto de bário, determina redução da condutância ao potássio e ao sódio⁵⁻⁸.

O cloridrato de propafenona apresenta duplo mecanismo de ação, a saber: 1) ação betabloqueadora discreta (beta 1 e beta 2); 2) ação estabilizadora da membrana, do tipo quinidínico predominante. Essa droga reduz o influxo rápido de sódio que ocorre na fase O do potencial de ação, por redução do número de canais disponíveis para este íon, sem alterar a dinâmica de sua penetração, atuando exclusivamente ao nível da membrana celular. Por outro lado, apresenta discreta ação ao nível dos canais lentos para sódio e cálcio, reduzindo discretamente o número de canais disponíveis para o cálcio, durante a fase 3 do potencial de ação^{9,10}.

Em nosso material, o cloridrato de propafenona determinou reversão das arritmias ventriculares induzidas por cloreto de bário, em 80% dos animais.

Ao analisar o provável mecanismo de ação reversão no modelo utilizado, é provável que a propafenona tenha atuado mais em função de sua ação quinidínica do que propriamente por sua ação betabloqueadora. A partir do fato de que o cloreto de bário determina aumento do peristaltismo intestinal (o que se verificou em todos os animais de ambos os grupos, manifestado pela expulsão de fezes copiosas pelo reto), pode-se deduzir uma ação colinérgica importante, pelo menos no que tange ao aparelho gastrointestinal.

Não há dados de literatura que façam supor uma ação beta-estimulante dos sais de bário. Assim sendo, torna-se pouco provável no modelo utilizado que a ação betabloqueadora do cloridrato de propafenona tenha desempenhado papel na ação reversora observada.

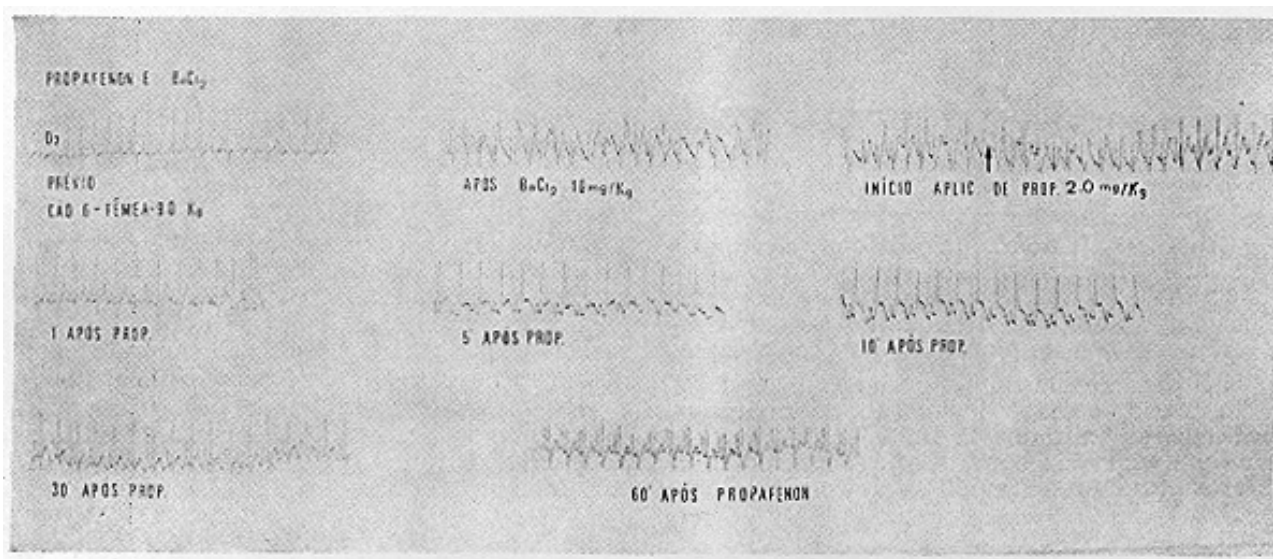


Fig. 3 - Grupo II (cloreto de bário-propafenona). Da esquerda para direita: coluna superior: traçado prévio, com ritmo sinusal; após administração de cloreto de bário (10mg/kg): taquicardia paroxística ventricular; administração de cloridrato de propafenona (2,0 mg/kg): observa-se reversão a ritmo sinusal, logo no início da administração da droga antiarrítmica. Coluna intermediária: 1 minuto, 5 e 10 minutos após administração da propafenona: ritmo sinusal. Coluna inferior: aos 30 e 60 minutos após a administração de cloridrato de propafenona: ritmo sinusal.

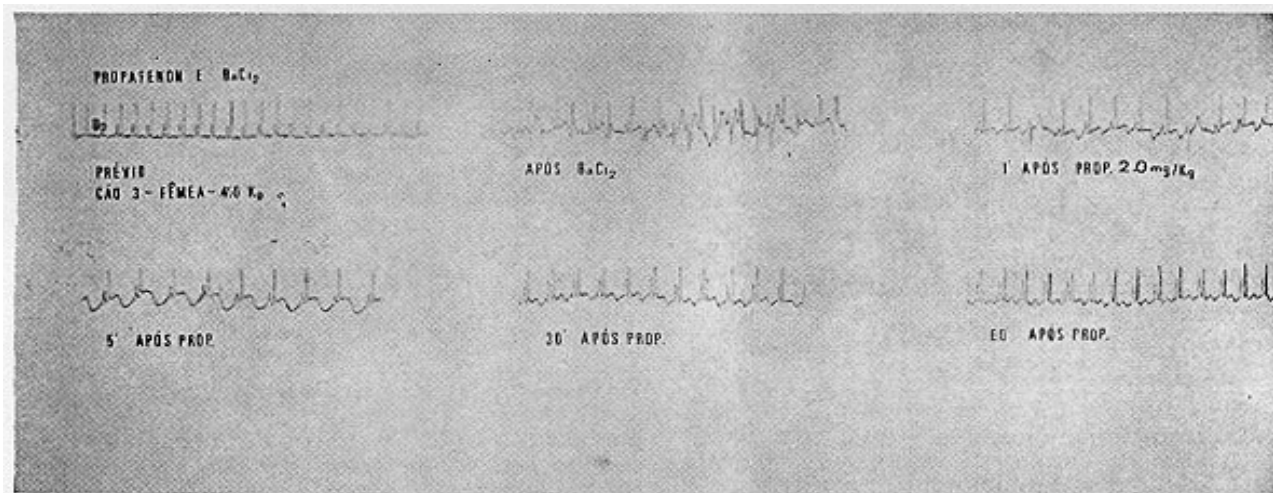


Fig. 4 - Grupo II (cloreto de bário-propafenona). Da esquerda para direita: coluna superior: traçado prévio em ritmo sinusal; após administração de cloreto de bário: extra-sístolia ventricular em salva; 1 minuto após administração de cloridrato de propafenona: ritmo sinusal, com ocasionais extra-sístoles ventriculares. Coluna inferior: aos 5, 30 e 60 minutos após a administração de droga antiarrítmica: ritmo sinusal.

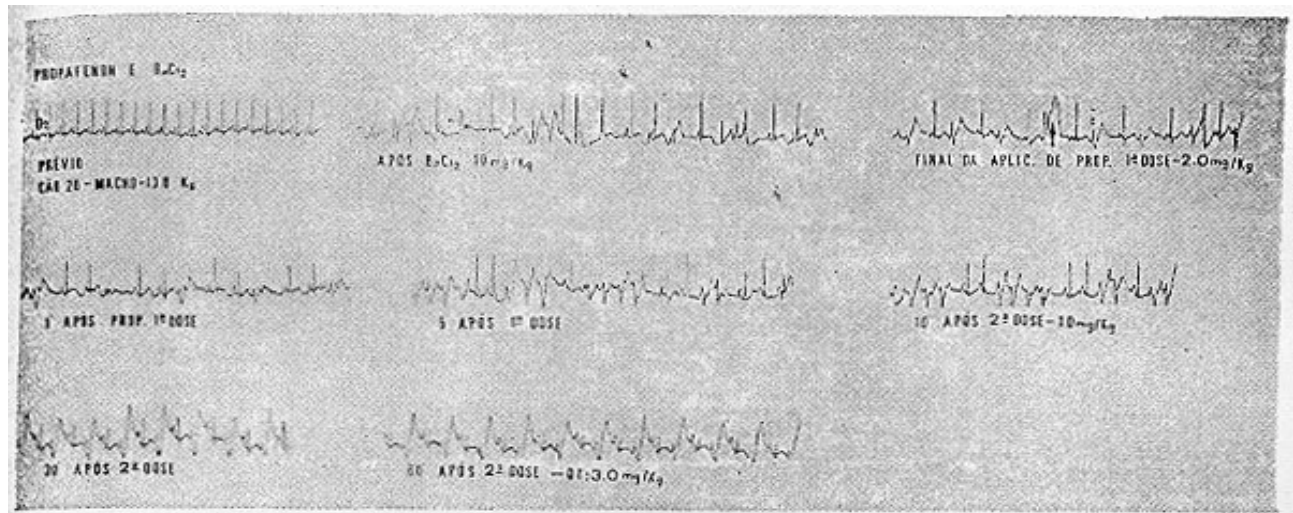


Fig. 5 - Grupo II (cloreto de bário-propafenona). Da esquerda para direita: coluna superior: traçado prévio em ritmo sinusal; após cloreto de bário (10 mg/kg), com extra-sístolia ventricular em salvas; final da administração de propafenona (2,0 mg/kg). Coluna intermediária: 1 minuto após a primeira dose: persistência de extra-sístolia ventricular; 5 minutos após a primeira dose: salvas de extra-sístoles ventriculares; 10 minutos após administração da segunda dose (1,0 mg/kg) de cloridrato de propafenona: persistem salvas de extra-sístoles ventriculares. Coluna inferior: 30 minutos e 60 minutos após administração da segunda dose da droga antiarrítmica: bigeminismo ventricular. Dose de propafenona neste cão: 3,0 mg/kg. Este é um dos animais em que a propafenona não conseguiu reverter a arritmia ventricular a ritmo sinusal.

CONCLUSÕES

1) O cloreto de bário determinou a ocorrência de arritmias ventriculares em todos os animais estudados; 2) O cloridrato de propafenona, em doses de 2,0 mg/kg e 3,0 mg/kg, determinou reversão a ritmo sinusal em 80% dos animais do grupo II; 3) O cloridrato de propafenona apresenta, portanto, acentuada ação antiarrítmica em arritmias ventriculares experimentais induzidas por cloreto de bário, provavelmente por sua ação estabilizadora da membrana.

SUMMARY

The action of propafenone hydrochloride in experimental ventricular arrhythmias induced by barium chloride was studied. Forty mongrel dogs were divided into two groups of 20 dogs each: Group I - control. In this group, barium chloride was given intravenously and ventricular arrhythmias were present in all animals, which did not receive any further drug. Spontaneous reversion to sinus rhythm occurred in 20% of the animals. Group II - barium chloride - propafenone. In this group, after induction of ventricular arrhythmias by barium chloride, propafenone hydrochloride was given intravenously in doses of 2.0 mg/kg (eighteen animals) and 3.0 mg/kg (two animals). Propafenone hydrochloride reverted to sinus rhythm 80% of the animals pertaining to the group II. The authors discuss the probable mechanism of action of

propafenone and concluded that this antiarrhythmic drug is useful for the model studied.

REFERÊNCIAS

1. Germiniani, H.; Germiniani, C. L. B.; Iark, F. B.; Pillar, M. J. R. - Ação da propafenona em arritmias experimentais digitálico-induzidas. *Arq. Bras. Cardiol.* 33: 77, 1979.
2. Cerci, M. S. J.; Bürger, J. C. M.; Germiniani, C. L. B.; Germiniani, H. - Ação da propafenona em arritmias experimentais induzidas por ligadura de artéria coronária. *Arq. Bras. Cardiol.* 33: 161, 1979.
3. Figueira, R. H. - Estudo de um novo antiarrítmico propafenona em arritmias ventriculares na unidade coronariana. *Arq. Bras. Cardiol.* 33: 233, 1979.
4. Fontes, R. D.; Puig, L. B.; Pomerantzev, A. M.; Gringerg, M. e col. - Uso da propafenona no pós-operatório de cirurgia cardíaca. *Arq. Bras. Cardiol.* 33: 395, 1979.
5. Segers, M. - Le potentiel consécutif négative dans le coeur. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 135: 409, 1941.
6. Kleinfeld, M.; Stein, E.; Meyers, G. - Effects of baryum chloride on resting and action potential of ventricular fibers of the frog. *Circ. Res.* 2: 488, 1954.
7. Antoni, H.; Oberdisse, E. - Elektrophysiologische Untersuchung über die Barium-induzierte Schrittmacher-Aktivität in der Arbeitmuskulatur des Säugetierherzens. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 247: 329, 1964.
8. Reid, J. A.; Hecht, H. H. - Barium-induced automaticity in right ventricular muscle in the dog. *Circ. Res.* 21: 849, 1967.
9. Hapke, J. J.; Prigge, E. - Zur Pharmakologie von 2 - [2-hidroxy-3(propylamino)-propoxil] - 3 phenylpropiofenon (Propafenon, SA79) - Hydroclorid. *Arzn. Forsch.* 26: 1849, 1976.
10. Kohlhardt, M. - Der Einfluss von Propafenon aus den transmembranaeren Na⁺ und Ca⁺⁺ - Strom der Warmblueter - Myokardfaser Membran. In: Hochrein, H.; Hapke, H. J.; Beck, O. A. (Eds.) - Fortschritte in der Pharmakoterapie von Herzrhythmusstoerungen. I. Internationales Propafenon-Symposium in Berlin, Gustav Fischer, Stuttgart, 1977. p. 35.