

Ações eletrofisiológicas e antiarrítmicas do atenolol

João Pimenta *, Carlos Britto Pereira **

Doze pacientes portadores de taquicardia paroxística supraventricular (TPSV) “reciprocante” foram submetidos a estudo eletrofisiológico, antes e após a administração de 5 mg de atenolol endovenoso e depois seguidos em ambulatório por 15 a 50 meses (média de 32 meses), quando receberam 200 mg de atenolol durante 2 semanas e, a seguir, 100 mg, por via oral. O mecanismo da TPSV foi a dissociação longitudinal no nó atrioventricular (AV) em 9 e pré-excitação em 3. O atenolol induziu à diminuição da frequência sinusal, aumento do tempo de recuperação do nó sinusal, aumento do tempo de condução intranodal AV e diminuição da frequência atrial em que se atingia bloqueio AV. Dos 11 pacientes acompanhados em ambulatório, 7 não tiveram mais crises de TPSV documentadas ou que necessitassem de socorro médico. Um paciente (pré-excitação à esquerda) não obteve melhora com qualquer esquema terapêutico; uma paciente ficou assintomática durante 2 anos e depois foi implantado um marcapasso antiarrítmico e 2 pacientes (um com dupla via nodal AV e um com pré-excitação oculta à esquerda) aguardam nova alternativa terapêutica não medicamentosa, após terem permanecido assintomáticos por 1 e 2 anos, respectivamente. Tais achados sugerem que o

A evolução no desenvolvimento de novas drogas bloqueadoras dos receptores adrenérgicos tem levado à síntese de compostos com menores efeitos colaterais. Entre esses, situa-se o atenolol, betabloqueador cardiosseletivo, com efeitos brônquicos desprezíveis e com amplo emprego em pacientes com hipertensão e angina de peito¹⁻⁴. Como a ação antiarrítmica de vários betabloqueadores é bem conhecida, estudamos o comportamento eletrofisiológico e os efeitos antiarrítmicos do atenolol em pacientes com quadros de taquicardia paroxística supraventricular (TPSV).

Material e métodos

Foram estudados 12 pacientes com crises de TPSV, documentadas eletrocardiograficamente, e que necessitavam de auxílio médico na vigência das crises. Nove eram mulheres e a idade variou entre 26 e 55 anos (média de 42 anos). Todos tinham reações sorológicas negativas para doença de Chagas. Nenhum paciente fazia uso de qualquer droga antiarrítmica, na ocasião do estudo

eletrofisiológico, nem era portador de insuficiência cardíaca ou asma brônquica. O exame físico, fora das crises de TPSV, era normal.

O estudo eletrofisiológico foi realizado por técnicas descritas^{6,7}, introduzindo-se um elétrodo tripolar 5-F pela veia femoral direita, colocando-o na região da válvula tricúspide para registro dos potenciais atrioventriculares. Outro elétrodo hexapolar 7-F foi introduzido pela veia do antebraço direito com sua extremidade distal colocada na ponta do ventrículo direito para estimulação ventricular (par distal), captação do eletrograma atrial direito alto (par proximal) e estimulação atrial (par restante). Um outro elétrodo bipolar, através de uma veia do antebraço direito, foi colocado no seio coronário para registro dos potenciais do átrio esquerdo. Todos esses elétrodos foram postos em conexão com um polígrafo DR-12, da Electronics for Medicine. Após as filtrações habituais, os potenciais do átrio direito, do átrio esquerdo e do feixe de His foram registrados em papel fotográfico na velocidade de 100 mm/s, simultaneamente com derivações eletrocardiográficas D_I D_{II} e V_I.

Trabalho realizado no Serviço de Cardiologia, Hospital do Servidor Público, Estadual, São Paulo, SP.

* Médico-responsável pela Unidade Coronariana, Serviço de Cardiologia, Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo, SP.

** Diretor, Serviço de Cardiologia, Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo, SP.

A estimulação endocavitária foi feita com um estimulador programável, com pulsos retangulares de 2ms de duração, usando-se aproximadamente o dobro do limiar de estimulação durante a diástole, com capacidade para liberar estímulos regulares e extra-estímulos manualmente. Assim, inicialmente, o átrio direito era estimulado com frequências fixas, mas progressivamente elevadas em aproximadamente 10 bpm, até atingir uma frequência de estimulação na qual havia bloqueio AV. Em cada frequência, após 2 minutos, o estimulador era desligado para estudo da recuperação do nó sinusal. A seguir, o átrio direito era submetido à estimulação programada com extra-estímulos, acoplados com marca-passo atrial com frequência fixa ao redor de 100 estímulos por minuto, com acoplamentos progressivamente menores em 10 ou 20 ms, até atingir o período refratário efetivo atrial.

A mesma técnica de estimulação era feita no ventrículo direito, para estudo da condutibilidade e refratariedade ventrículo-atrial. Todo protocolo era repetido 15 minutos após a administração endovenosa lenta de 5 mg de atenolol. As definições e métodos de análises usadas, bem como os seus valores normais, são os mesmos já empregados em publicações anteriores^{7,8}.

Após estudo eletrofisiológico, os pacientes foram acompanhados em ambulatório, recebendo 200 mg de atenolol por via oral em 2 tomadas diárias durante 2 semanas e a seguir, mantidos com 100 mg diários, numa só tomada, por 15 a 50 meses (média de 32 meses), com exames clínicos

de rotina a cada 3 meses. A avaliação da presença ou não das crises de taquicardia era baseada na informação dos pacientes, já que todos tinham, em geral, perfeita ciência de suas crises de taquicardia. Em casos duvidosos, realizou-se a gravação eletrocardiográfica contínua de 24 h.

Para a análise estatística, foi usado o teste “t” pareado, tendo sido considerados valores significativos quando p era menor que 0,05.

RESULTADOS

Os dados clínicos e os mecânicos das taquiarritmias estão resumidos no quadro I. Assim, havia reentrada por dissociação longitudinal no nó AV em 9, pré-excitação em 3, sendo 1 a direita e 2 à esquerda (um oculto). Conseguiu-se induzir TPSV “reciprocante”, durante o estudo, em 8 e batimentos atriais em eco em 3, sendo que, em todos, a TPSV era revertida com estimulação atrial. Em 3 pacientes, a indução de TPSV só foi possível com extra-estímulos acoplados com marca-passo atrial basal, na frequência de 120 estímulos por minuto. Após injeção do atenolol (quadro II), houve diminuição da frequência cardíaca, traduzida pelo aumento do comprimento do ciclo sinusal, que passou de 700 ± 82 ms (média \pm desvio-padrão) para 771 ± 62 ms ($p < 0,01$). O tempo de recuperação do nó sinusal aumentou de 956 ± 119 ms para 1042 ± 93 ms (não significativa - NS). Houve discreto aumento do tempo de condução intranodal AV (intervalo AH), passando de 81 ± 13 ms para 88 ± 17 ms ($p < 0,05$). O comprimento de ciclo de estimulação atrial em

Quadro I - Sexo, Idade, mecanismos das taquicardias paroxísticas supraventriculares nos 12 pacientes estudados e resultados do tratamento com atenolol, vai oral.

| XP | Sexo | Idade | Mecanismos da TPSV | resultado do tratamento |
|----|------|-------|----------------------------|---------------------------|
| 1 | r | 26 | Dupla via nodal AV | Bom |
| 2 | | 55 | Dupla via nodal AV | Sem evolução |
| 3 | F | 55 | Dupla via nodal AV | Bom |
| 4 | F | 48 | Dupla via nodal AV | Bom |
| 5 | M | 34 | Pré-excitação à E | Nulo |
| 6 | M | 33 | Pré-excitação à E (oculta) | Bom, durante 15 pacientes |
| 7 | F | 54 | Pré-excitação à D | Dom |
| 8 | F | 34 | Dupla via nodal AV | BOM |
| 9 | F | 45 | Dupla via nodal AV | 130M |
| 10 | F | 42 | Dupla via nodal AV | Bom |
| 11 | r | 37 | Dupla via nodal AV | Bom, durante 2 anos |
| 12 | r | 45 | Dupla via nodal AV | Bom, durante 12 meses |

TPSV = taquicardia paroxística supraventricular; AV = atrioventricular; D = direita; E = esquerda; F = feminino; M = masculino.

que se atingia bloqueio AV do 2.º grau, tipo I (ciclo Wenkebach) aumentou de 318 ± 38 ms para 358 ± 50 ms ($p < 0,01$).

Não se verificaram alterações estatisticamente significativas sobre o sistema His-Purkinje, representado pelo intervalo HV; sobre os períodos refratários efetivos atrial e ventricular; sobre a condução ventrículo-atrial e sobre a zona de estimulação em que havia indução de taquicardia. A avaliação da ação da droga sobre o feixe de Kent não pôde ser analisada devido ao pequeno número de casos estudados com via anômala funcionando no sentido anterógrado.

Não houve nenhuma complicação importante que impusesse a suspensão da droga, tais como hipotensão arterial, asma brônquica, astenia, etc., sintomas às vezes desencadeados com uso de betabloqueadores.

Após o estudo eletrofisiológico, apenas 1 paciente não seguiu o protocolo. Dos 11 restantes, 7 não tiveram mais TPSV sustentadas que necessitassem de atendimento médico, embora referissem crises

Quadro II - Alterações eletrofisiológicas; Induzidas; pelo atenolol endovenoso (em ms).

| | A - A | TMRS | Ciclo Wenckebach | Intervalo A - H | Intervalo H - V | Período refratário efetivo Átrio direito | Ventrículo direito |
|-------|----------|-----------|------------------|-----------------|-----------------|--|--------------------|
| Antes | 700 ± 82 | 956 ± 119 | 318 ± 38 | 81 ± 13 | 37 ± 7 | 224 ± 32 | 233 ± 60 |
| Após | 771 ± 62 | 1042 ± 93 | 358 ± 50 | 88 ± 17 | 40 ± 8 | 227 ± 33 | 234 ± 51 |
| n | 12 | 12 | 6 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| t | 3,10 | 2,02 | 3,76 | 2,28 | 1,90 | 0,74 | 0,23 |
| p | <0,01 | NS | <0,01 | <0,05 | NS | NS | NS |

A-A = Intervalo de ciclo sinusal; TMRS = tempo máximo de recuperação do nó sinusal; n = número de pacientes avaliados; NS = não significante.

esporádicas, de curta duração, sem serem documentadas eletrocardiograficamente, sempre desencadeadas por estresse emocional, revertendo espontaneamente. Nos eletrocardiogramas dinâmicos efetuados, sempre as crises relatadas pelos pacientes como “crise de palpitação” coincidiam com curtos períodos de taquicardia sinusal.

Uma paciente passou 2 anos com tratamento com atenolol, sem apresentar qualquer sintoma. Após esse período, começou a apresentar palpitação e depois de novo estudo eletrofisiológico, onde a taquicardia só era induzida com frequências atriais acima de 130 estímulos por minuto, foi implantado um marca-passo antiarrítmico, (tipo “overdrive supression”). Continua recebendo atenolol, para diminuir a frequência sinusal e o número de crises e, com isso, prolongar a vida do gerador.

O paciente n.º 5 não se beneficiou com qualquer esquema terapêutico, tendo sido submetido à operação para ressecção da via anômala. O paciente n.º 6, portador de pré-excitação oculta à esquerda, somente veio a apresentar nova crise de TPSV quando, após 15 meses, suspendeu a medicação por conta própria. Vem tendo taquicardia que, ocasionalmente, necessita de atendimento médico devido à não reversão espontânea, devendo ser submetido a tratamento cirúrgico. Finalmente, a paciente n.º 12, após meses de total controle com atenolol, vem apresentando crises de taquicardia com alta frequência, sempre desencadeada por fator emocional, mas se negando a repetir o estudo eletrofisiológico para avaliar a possibilidade de outra alternativa terapêutica.

Discussão

Praticamente todos os betabloqueadores conhecidos são dotados de alguma ação antiarrítmica, sendo o propranolol o composto mais estudado e difundido. Os fatores adrenérgicos no desencadeamento das taquiarritmias são conhecidos, sendo inclusive usados experimentalmente na indução de taquicardia durante estudos eletrofisiológicos, pois a estimulação simpática aumenta a frequência cardíaca sinusal, diminui o tempo de condução ao nível do nó AV, diminui o limiar de excitabilidade e encurta o “plateau” durante a despolarização diastólica, de células especializadas, favorecendo o aparecimento de taquiarritmias ^{9,10}. Desse modo, as drogas

betabloqueadoras exerceriam efeito benéfico na reversão e, principalmente, no controle de pacientes portadores de taquiarritmias.

Estudos eletrofisiológicos prévios indicam que o atenolol, betabloqueador cardioseletivo, diminui a frequência cardíaca, deprime a condução intranodal AV, prolonga o período refratário efetivo do nó AV, aumenta discretamente o tempo de recuperação do nó sinusal e a condução sinoatrial, sem alterar a condução no sistema His-Purkinje ¹¹. Essas ações, confirmadas no presente estudo, sugerem que o atenolol possui alguma ação antiarrítmica, já que o aumento do tempo de condução intranodal AV é um fator importante no controle de TPSV “reciprocantes”.

Previamente, já foi demonstrado que o atenolol possui ação antiarrítmica ¹². O presente estudo mostra que o atenolol pode ser usado em ambulatório no controle de pacientes com TPSV, com eficácia em mais de 60% dos casos. Assim, dos 11 pacientes seguidos, 10 permaneceram sem crises durante um período entre 12 a 24 meses, sendo que 3 começaram, a ter sintomas posteriormente. Aqueles casos que realmente não responderam ao atenolol também foram refratários a outros esquemas antiarrítmicos, havendo necessidade de ressecção cirúrgica em um, implante de marca-passo antiarrítmico em outro e indicação de outras alternativas terapêuticas não medicamentosas em 2.

O mecanismo de ação de atenolol na profilaxia das crises de TPSV é semelhante ao de outros betabloqueadores. Como deprime o automatismo sinusal, prolonga os períodos refratários efetivos atrial e do nó AV e retarda a condução intranodal AV, o atenolol possui ações importantes na profilaxia das crises de TPSV. As crises que se iniciam mais facilmente com o aumento da frequência cardíaca têm boa resposta, apenas devida ao efeito bradicardizante do atenolol. Por outro lado, o aumento dos períodos refratários do átrio e do nó AV e o aumento do tempo de condução intranodal AV dificultam a reentrada, nos casos em que à taquicardia usa o sistema juncional como via anterógrada.

O efeito do atenolol na profilaxia das crises de TPSV foi evidente em pacientes cuja indução da taquicardia ocorria durante estresse emocional, o que se explica pelo fato de que as drogas betabloquea-

doras possuem um efeito depressor do sistema nervoso central, ao lado de manter os pacientes com frequências sinusais baixas e dificultar o aparecimento de batimentos e tópicos atriais ou ventriculares.

Esses resultados sugerem que o atenolol, por via oral, pode ser usado no controle de pacientes com TPSV, principalmente naqueles cuja indução das crises de taquicardia é dependente do aumento da frequência cardíaca ou decorrente de fator emocional.

Summary

Twelve patients with paroxysmal supraventricular tachycardia were submitted to electrophysiologic studies, before and after intravenous injection of 5 mg of atenolol and followed during a period from 15 to 50 months (mean of 32 months), with 200 mg of atenolol orally in the first two weeks and 100 mg for the following weeks. The mechanisms of the tachycardia were longitudinal dissociation in nine and pre-excitation in three. Atenolol slowed the heart rate, increased sinus node recovery time, increased AV node conduction time and lengthened the atrial cycle length during which the AV node Wenckebach phenomenon was observed. Among 11 patients who were followed, seven did not present crises of palpitations that were either electrocardiographically documented or required medical assistance. One patient (with left-sided pre-excitation) did not improve with any antiarrhythmic program, one patient remained without symptoms during two years and after that, an over-drive suppression atrial pacemaker was implanted to control the tachyarrhythmia. Two patients (one with dual AV node pathways and one with concealed left-sided pre-excitation) are awaiting new treatment to their tachycardia, after having remained asymptomatic for one and two years, respectively.

These findings suggest that atenolol is an efficient betablocker for the control of patients with paroxysmal supraventricular tachycardia, at a single daily dosage, without causing any side effects.

Referências

1. Aström, H.; Vallin, H. - Effect of a new blocking agent, ICI 66082, on exercise hemodynamics and airway resistance in angina pectoris. *Br. Heart J.* 36: 1194, 1974.
2. Decalmer, P. B. S.; Chatterjee, S. S.; Cruickshank, J. M.; Benson, M. K.; Sterling, G. M. - Beta-blockers and asthma. *Br. Heart J.* 40: 184, 1978.
3. Majid, P. A.; Van der Vijdh, W. J. F.; Feijter, R. J.; Wardeh, R.; Van der Wall, E. E.; Roos, J. P. - Once daily atenolol (tenormine) in the treatment of angina pectoris. Observations on clinical efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Eur. J. Cardiol.* 9: 419, 1979.
4. Douglas-Jones, A. P.; Cruickshank, J. M. - Once daily dosing with atenolol in patients with mild or moderate hypertension. *Br. Med. J.* 1: 990, 1976.
5. Gibson, D.; Sowton, E. - The use of beta-adrenergic receptor blocking drugs in dysrhythmias. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 12: 16, 1969.
6. Scherlag, B. J.; Lau, S. H.; Helfant, R. H.; Stein, Berkowitz, W. D.; Damato, A. N. - A catheter technique for recording His-bundle activity in man. *Circulation*, 39: 13, 1969.
7. Pimenta, J.; Miranda, M.; Pereira, C. B. - Electrophysiologic findings in long-term asymptomatic chagasic individuals. *Am. Heart J.* 106: 374, 1983.
8. Pimenta, J.; Miranda, M.; Silva, L. A. - Abnormal atrioventricular nodal response patterns in patients with longterm Chagas' disease. *Chest*, 78: 310, 1980.
9. Hoffman, B. F.; Cranefield, P. F. - The physiological basis of cardiac arrhythmias. *Am. J. Med.* 37: 670, 1964.
10. Damato, A. N.; Lau, S. H.; Helfant, R. H.; Stein, E.; Berkowitz, W. D.; Cohen, S. I. - Study of atrioventricular conduction in man using electrode catheter recording of His- bundle activity. *Circulation*, 39: 287, 1969.
11. DiBiase, M.; Favale, S.; Rizzon, P. - Electrophysiologic properties of intravenous Tenormine in man. *Eur. J. Cardiol.* 9: 333, 1979.
12. Pimenta, J.; Lion, M. F. - Comunicação preliminar sobre a ação antiarrítmica do atenolol. *Folha Med.* 74: 137, 1977.