

## PROLAPSO DE VÁLVULA MITRAL. AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO NADOLOL NO CONTROLE DOS SINTOMAS CLÍNICOS E NA NORMALIZAÇÃO DOS TRAÇADOS ELETROCARDIOGRÁFICOS

HUGO S. AIDAR BICHUETTE \*

---

*Foram estudados 109 pacientes com prolapso de válvula mitral (PVM), diagnóstico caracterizado por dados clínicos, eletro e ecocardiográficos*

*A idade variou de 11 a 61 anos ( $x = 33 + 12$  anos); 92,66% eram da raça branca, 83,33% do sexo feminino. A duração dos sintomas variou de uma semana até vinte anos ( $x = 3,46 + 4$  anos). Palpitação ocorreu em 81,65%; sensação de falta de ar em 78,90% precordialgia anginosa atípica em 54,12% e pontada no ápice em 53,21%.*

*Três pacientes eram assintomáticos A ausculta revelou "click" em 100 casos (91,74%); desdobramento de bulhas em 44,95%; sopro sistólico mitral em 23,85% e presença de arritmias em 21,10% sendo as mais freqüentes a taquicardia paroxística supraventricular (TPSV) e as extrasístoles ventriculares (EV).*

*O eletrocardiograma em repouso ( $n = 109$ ) foi normal em 38,53% e alterado em 61,47%; o ecocardiograma ( $n = 109$ ) evidenciou o PVM em 104 (95,41%). Tratamento anterior foi referido por 49 pacientes, predominando benzodiazepínico (20); propranolol (7) e amiodarona (7). Melhora parcial foi obtida em 19 casos e 30 mantiveram os sintomas inalterados.*

*Nadolol foi administrado na dose inicial de 40mg, numa única administração diária em 102 casos, e de 80mg, em 2 casos A mesma dose inicial foi mantida durante o tratamento em 71,84% dos casos; em 18,45%, a dose inicial foi reduzida, e em 9,71% aumentada para obtenção do efeito terapêutico.*

*Melhora completa foi obtida em 90 pacientes (87,37%) com desaparecimento dos sintomas; em 11 pacientes (10,68%) houve desaparecimento de parte dos sintomas. Não houve resposta terapêutica em 2 casos (1,94%) Resultado terapêutico satisfatório foi obtido em 87% dos pacientes em até 45 dias de tratamento. A máxima eficácia da droga correlacionou-se com o estabelecimento do bloqueio beta (frequência cardíaca =  $63 \pm 4,6$  bpm). Dos 67 pacientes com traçados anormais (alterações de repolarização ventricular, EV, e TPSV), em 39 (58,2%), as arritmias foram abolidas, com reversão do traçado ao normal.*

*Em três casos, houve melhora parcial do traçado. Nadolol foi bem tolerado: em apenas um paciente, houve necessidade de interromper a medicação em virtude do aparecimento de quadro bronquítico Estes resultados de ampla melhora clínica, com normalização de traçados eletrocardiográficos, caracterizam o nadolol como medicação de excelente indicação no tratamento de pacientes com PVM.*

---

O advento de métodos propedêuticos mais recentes, vem possibilitando com maior precisão o diagnóstico de certas afecções, que até há pouco tempo não eram diagnosticadas ou eram reconhecidas apenas esporadicamente, portanto, com uma incidência aquém da real .

Um exemplo bem representativo dessa situação diz respeito ao emprego do ultra-som, cuja utilização em

maior escala, a partir dos estudos de Shah e Gramiak<sup>1</sup>, permitiu que uma doença, na realidade bem comum, o prolapso de valva mitral, fosse identificada com freqüência muito maior .

Admite-se, na patogenia do prolapso da válvula mitral (PVM), um defeito primário da síntese do colágeno, tendo sido observadas, em estudos histológicos, degeneração mixomatosa, infiltração de muco-

---

\* Serviço de Cardiologia do INCA - Instituto Córdio-Diagnóstico de São Paulo.

polissacáridos <sup>2</sup> e fragmentação do colágeno na porção fibrosa ou nas cordoalhas valvares <sup>3</sup>.

A síndrome do PVM pode englobar manifestações de numerosas afecções do tecido conjuntivo, especialmente anomalias ósseas da caixa torácica. Dado que a valva mitral se desenvolve entre o 35º e 42 dia da vida embrionária, mesma ocasião da condrificação e ossificação das vértebras e do gradeado costal, pensou-se que os fatores que influenciam o desenvolvimento fetal nesse período poderiam ser os responsáveis pela associação de anormalidades <sup>4,5</sup>. A síndrome do PVM tem sido reconhecida como uma das anomalias valvares mais freqüentes, chegando alguns autores a estimar essa prevalência entre 5 e 10% da população <sup>6-9</sup>.

Pacientes portadores de prolapso de folheto da valva mitral apresentam sintomas caracterizados,

mais freqüentemente, por palpitações, dispnéia, sensação de fadiga, dores precordiais com características anginóides, pontadas no ápice e vários tipos de arritmia cardíaca, especialmente extra-sístoles e surtos de taquicardia paroxística <sup>10,11</sup>.

Por outro lado, em muitos casos, os pacientes são completamente assintomáticos <sup>10,11</sup>.

A causa dos sintomas e das arritmias é ainda controversa. Wit e col. <sup>12</sup> sugerem que a valva com prolapso possa funcionar como local de origem de impulsos ectópicos no átrio esquerdo. Criley e col. <sup>13</sup> acreditam que o estiramento sistólico do átrio esquerdo possa levar ao desencadeamento de arritmias atriais.

Parece certo que alterações funcionais ou orgânicas presentes no PVM são responsáveis por uma estimulação simpática inadequada e exagerada, com excesso de catecolaminas circulantes, tendo como resultante a instalação de arritmias <sup>14</sup>.

Em apoio a essa hipótese, certo autor <sup>15</sup> inclusive já destacou uma correlação entre PVM e manifestações psíquicas (psicoses, psiconeuroses, alterações da personalidade) e outros têm sugerido que grande parte dos sintomas dessa afecção está relacionada com a disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA) <sup>16,17</sup> e com o maior "tônus" simpático de repouso <sup>18</sup>.

Várias publicações têm mencionado, face a essas características etiopatogênicas, serem os betabloqueadores drogas de primeira escolha para a terapêutica do PVM <sup>11,14,19-21</sup>. A diminuição do estímulo cardíaco, com conseqüente queda das catecolaminas circulantes e a diminuição do débito cardíaco, são efeitos que proporcionam um eficaz controle de grande parte das arritmias presentes na síndrome do PVM.

Na literatura, há vários autores que referem resultados terapêuticos satisfatórios com

propranolol <sup>10, 11, 14, 19</sup>, porém esse betabloqueador por ser metabolizado em sua primeira passagem pelo fígado e em virtude de sua vida média curta <sup>22,23</sup>, necessita ser administrado de duas a quatro vezes ao dia.

Nadolol é um betabloqueador de vida média prolongada, variando de 20 a 24 horas <sup>24</sup>, não sofre metabolização

hepática e oferece a comodidade de poder ser administrado apenas uma única vez ao dia, dado importante na obtenção de maior aderência tratamento por parte do paciente.

No presente trabalho, selecionamos uma série mais ou menos ampla de pacientes portadores de PVM, a fim de avaliar a eficácia terapêutica e a segurança do nadolol no controle dos sintomas e das arritmias, bem como estudar sua influência nos traçados eletrocardiográficos alterados.

## MATERIAL E MÉTODOS

De janeiro de 1980 a março de 1984, foram estudados 109 pacientes portadores de PVM, com diagnóstico caracterizado através de dados clínicos e de vários métodos gráficos: eletrocardiograma (ECG) de repouso, ecocardiograma, eletrocardiograma de esforço e, em casos especiais, monitorização pelo sistema Holter e fonocardiograma.

A idade variou de 11 a 61 anos (média = 33 + 12,7 anos) A distribuição dos pacientes conforme a idade está demonstrada na tabela I.

Eram do sexo feminino 90 pacientes (83,33%); 101 (92,66%) eram brancos; 5 amarelos (4,59%); 2 mulatos (1,83%) e 1 negro (0,92%).

Trinta e sete pacientes (33,94%) apresentavam antecedentes familiares de cardiopatias e 41 (37,61%) eram fumantes.

A grande maioria dos pacientes referiu dois ou mais sintomas: palpitações foram referidas por 89 pacientes; dispnéia, por 86; dor anginóide atípica, por 59 e pontada no ápice, por 58.

**TABELA I - Número de pacientes segundo a idade.**

Idade (anos)	Número de pacientes
11 a 20	21
21 a 30	26
31 a 40	36
41 a 50	14
51 a 60	12
61 a 70	01

A duração dos sintomas variou de uma semana até 20 anos (média = 3,46 ± 4,49 anos). Os pacientes foram assim distribuídos quanto à duração dos sintomas: em 6 casos, os sintomas iniciaram-se no mês que antecedeu o exame; em 33, o início ocorreu entre um mês e um ano antes do estudo; em 67 casos, os sintomas apresentavam duração superior a um ano. Três eram completamente assintomáticos.

A ausculta revelou presença de sopro sistólico mitral em 26 casos (23,85%), e ausência, em 83 (76,15%). O estalido ("click") foi ouvido em 100 casos (91,74%); não existia em 8 (7,34%), e foi discutível em um caso (0,92%). Em 49 pacientes (44,95%), havia desdobramento de bulhas (do primeiro ruído mitral em 27; do primeiro ruído mitral e do segundo pulmonar em 12; do segundo pulmonar em 9 e do primeiro ruído pulmonar em 1). Em 60 (55,05%)

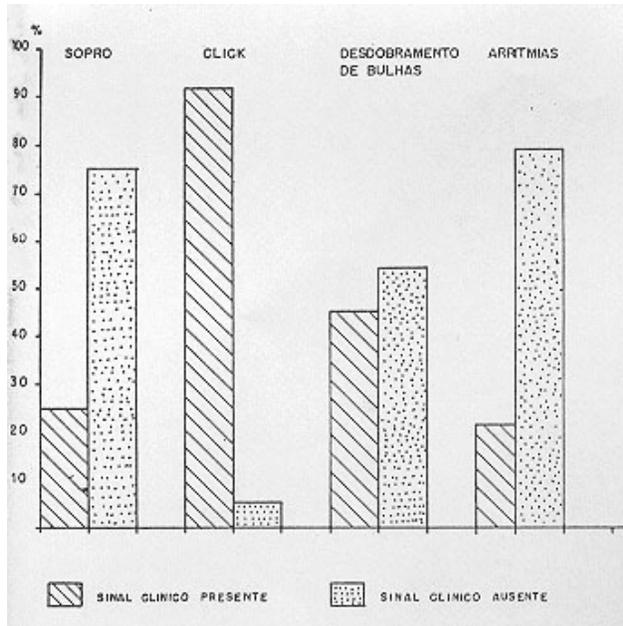


Fig. 1 - Percentual de pacientes portadores ou não de sinais clínicos em casos de prolapso de válvula mitral (14 = 109).

não havia desdobramento de bulhas. As arritmias foram percebidas pela auscultação em 23 casos (21,10%), não sendo observadas em 86 (78,90%) (fig. 1).

O ECG, realizado em repouso, evidenciou alterações em 67 pacientes (61,47%). Os restantes 42 casos (38,53%) tiveram ECG normais, percentuais semelhantes aos encontrados por alguns

autores<sup>15,23,26</sup> e relativamente maiores do que os mencionados por outros<sup>20</sup>.

As alterações de traçado consideradas como mais características e freqüentes no PVM foram por nós verificadas, incluindo em alguns pacientes anormalidades nas derivações V<sub>1</sub>, V<sub>3</sub> e V<sub>4</sub> não comumente encontradas. Não observamos em nossos casos a ocorrência de arritmias mais graves (taquicardia ventricular e fibrilação ventricular), mencionadas na literatura em associação ao PVM<sup>27</sup>.

As alterações eletrocardiográficas observadas encontram-se discriminadas na tabela II.

**TABELA II - Número de casos conforme a alteração eletrocardiográfica.**

Tipo de alteração	Número de casos
Hemibloqueio anterior esquerdo	20
Extra-sístoles ventriculares	18
Alteração da repolarização diafragmática	11
Alteração da repolarização ântero-septal	08
Bloqueio Incompleto do ramo direito	05
Taquicardia paroxística supraventricular	04
Síndrome de Wolf-Parkinson-White	03
Infradesnivelamento segmento ST	03
Supradesnivelamento segmento ST	02
Sobrecarga ventricular esquerda	02
Distúrbios da condução Intraventricular	02
Sobrecarga ventricular direita	01
Alteração da repolarização septo-lateral.	01

O ecocardiograma, realizado em todos os pacientes, evidenciou presença de PVM em 104 casos (95,41%): telessistólico em 60 (57,69%), mesossistólico em 30 (28,85%) e holossistólico em 14 (13,46%) (Fig. 2, 3 e 4).

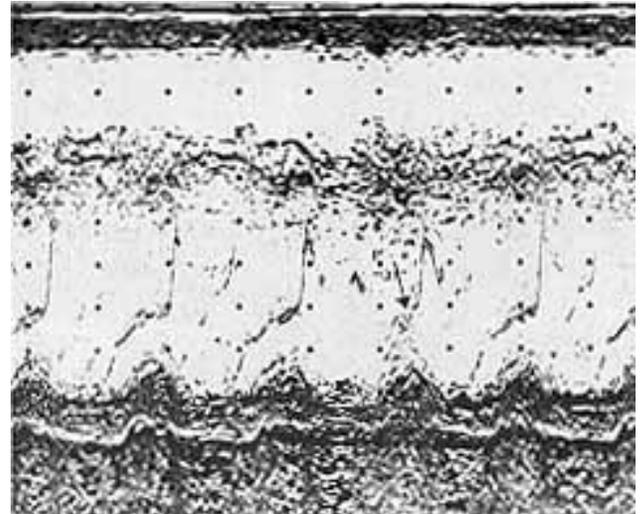


Fig.2 - Ecocardiograma evidenciando prolapso telessistólico de folheto posterior de válvula mitra.

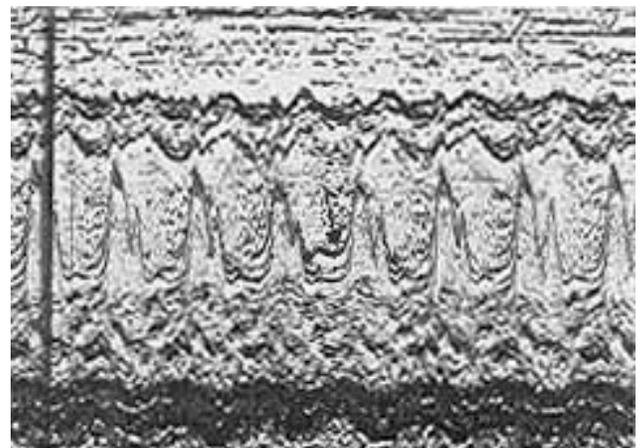


fig.3 - Ecocardiograma mostrando prolapso mitral bivalvar mesotelessistólico.

Nos restantes 5 casos (4,59%), o ecocardiograma foi normal. Desses destacamos um paciente que apresentava sintomas compatíveis com PVM, presença de sopros sistólico mitral à ausculta e ausência de "click". Três ecocardiografias sucessivas revelaram-se normais; a subsequente realização de fonocardiografia revelou a presença de um "click" mesossistólico sugestivo de PVM.

Em 6 pacientes, em virtude dos sintomas e dos sinais clínicos de PVM concomitantes com queixas de palpitações e ECG normal, foi realizado o ECG dinâmico (Holter), tendo sido constatada a presença de arritmias em todos, 4 casos de extra-sístoles ventriculares (EV) e 2 de taquicardia paroxística supraventricular (TPSV).

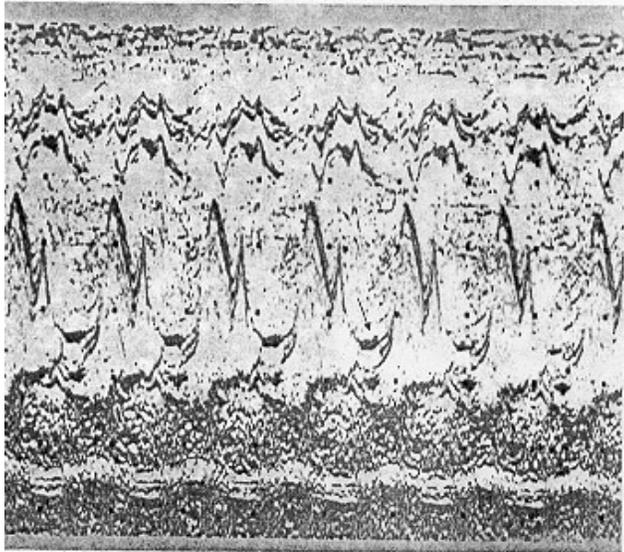


Fig. 4 – Ecocardiograma mostrando prolapso mitral bivalvar holossistólico.

A ergometria foi realizada em 56 pacientes, com finalidade de apurar a presença de coronariopatia naqueles de faixa etária mais altas e de avaliar o condicionamento cardíaco nos pacientes mais jovens. Observou-se alteração da ergometria em 30 pacientes (53,57%), sendo obtidas respostas de baixo condicionamento físico em 7 casos, infradesnivelamento de ST em 3 casos e respostas ineficazes nos restantes <sup>20</sup>.

Em alguns pacientes, os desnivelamentos do segmento ST ao teste ergométrico, associados a sintomas dolorosos precordiais, podem sugerir a existência de uma coronariopatia, levando o paciente a ser submetido ao cateterismo cardíaco. Na nossa casuística, 4 pacientes tiveram o diagnóstico inicial de PVM através da angiocardiógrafia à qual haviam sido submetidos pela suspeita de coronariopatia; a afecção valvular foi posteriormente documentada também pelo ecocardiograma (Fig. 5).

Quarenta e nove pacientes (45,37%) referiram tratamento anterior de sua afecção com drogas relacionadas na figura 6.

O tempo de tratamento prévio variou de duas semanas a seis anos (média =  $1,8 \pm 1,4$  anos).

O resultado desse tratamento, apurado em 49 pacientes, consistiu em melhora parcial dos sintomas em 19 (38,77%) e ausência de melhora clínica em 30 (61,23%). Não foi observado nenhum caso de resposta clínica completa.

Dos 109 pacientes por nós estudados, face à sintomatologia clínica expressiva e presença de arritmias e outras alterações de traçado potencialmente arritmogênicas, julgamos indicado o tratamento medicamentoso com nadolol \* em 104.

Foram excluídos cinco pacientes: dois completamente assintomáticos e sem arritmias e 3 sintomáticos,

\* corgard (SQUIBB).

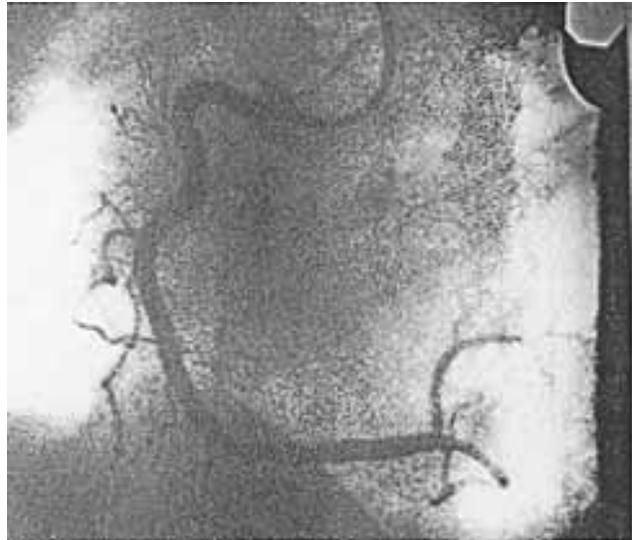
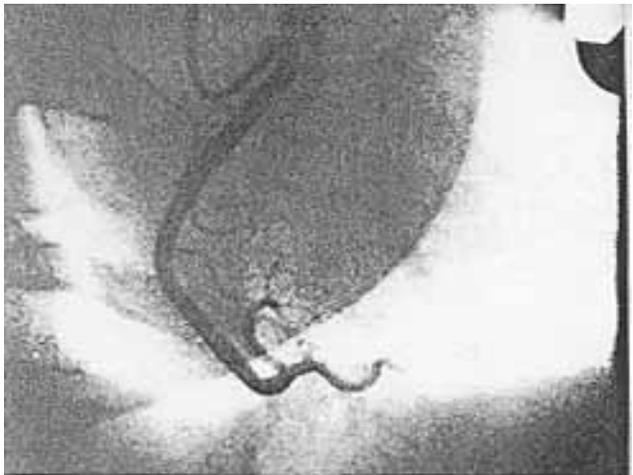
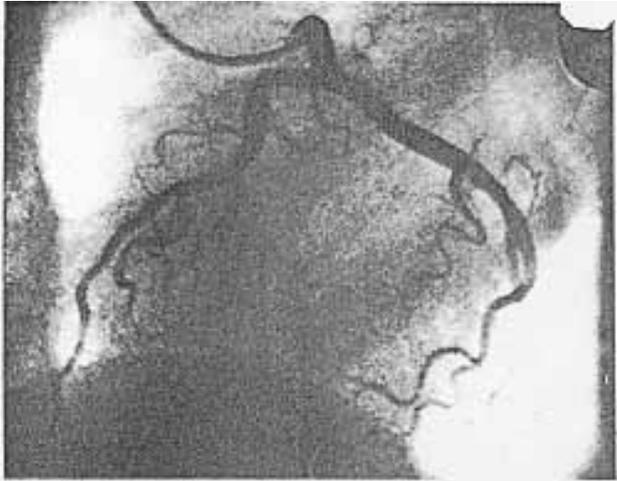


Fig. 5 – Paciente feminino, 48 anos, apresentando dor precordial, palpitações; submetida à ECG evidenciou hemibloqueio anterior esquerdo mais inversão de onda T em face ântero-septal. Indicado cateterismo cardíaco pela suspeita de coronariopatia; as coronárias estavam normais e a CAT evidenciou prolapso competente da válvula mitral, posteriormente confirmado pelo ecocardiograma (prolapso telessistólico). Assintomática, após iniciado tratamento com nodolol.





porém portadores de processo bronquítico crônico.

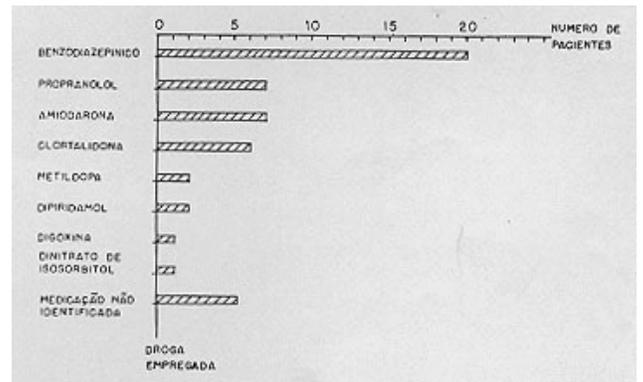


Fig.6 – Número de pacientes conforme a medicação previamente utilizada.

Dos 104 pacientes que foram incluídos no tratamento com nadolol, 102 iniciaram com uma dose de 40 mg, uma vez ao dia; os outros 2, que além do PVM eram portadores de hipertensão arterial, iniciaram com posologia de 80mg/dia, em dose única.

Todos os pacientes foram acompanhados clinicamente a intervalos quinzenais nos primeiros 60 dias, posteriormente em visitas mensais, e permaneceram em tratamento por um período que variou de 12 a 14 meses

Após esse espaço de tempo, a medicação era suspensa durante períodos variáveis e os pacientes acompanhados clinicamente, para se verificar a necessidade ou não de reinstaurar o tratamento.

## RESULTADOS

Observou-se desaparecimento completo dos sintomas em 90 pacientes (87,37%); desaparecimento de parte dos sintomas em 11 pacientes (10,68%) e persistência dos sintomas em 2 (1,95%). Em 1 paciente foi necessária a interrupção do tratamento em virtude do aparecimento de quadro de bronquite asmática após 4 dias de medicação.

Em 74 pacientes (71,84%), os resultados terapêuticos foram obtidos com a mesma dose inicial (40 mg/dia); em 19 casos (18,45%), em vista de a frequência cardíaca atingida ter sido relativamente baixa (41-50 bpm), a dose inicial foi diminuída para 40 mg/dia, em dias alternados, mantendo-se a resposta terapêutica satisfatória. Outros 10 pacientes (9,71%) tiveram sua dose única diária de nadolol aumentada; 9 obtiveram resposta terapêutica com 80 mg/dia e apenas um necessitou de uma dose de 120 mg/dia.

O tempo de tratamento necessário para obtenção da resposta máxima variou de 15 dias até 180 dias (média =  $31 \pm 24,7$  dias). O gráfico 1 evidencia o número de pacientes que obtiveram resposta clínica segundo o tempo de tratamento.

A máxima eficácia terapêutica associou-se ao estabelecimento de bloqueio beta-adrenérgico, caracterizado pelo achado de frequência cardíaca < 70 bpm.

Os valores da frequência cardíaca nos pacientes em que se obteve desaparecimento completo dos sintomas estão relacionados na tabela III.

Dos 67 pacientes em que foram verificados traçados eletrocardiográficos anormais, após o desaparecimento dos sintomas, houve concomitantemente uma reversão do traçado ao normal em 39 casos (58,2%), com regressão das arritmias (TPSV, EV) e das alterações de repolarização ventricular (Fig. 7, 8 e 9) Houve melhora parcial do traçado em 3 pacientes.

Foi observado um único caso de reação adversa que levou à interrupção do tratamento (caso de bronquite asmática). Sintomas subjetivos foram relatados por 26 pacientes (25%), todos de pequena intensidade, de curta duração (no máximo, alguns dias), que não determinaram a interrupção do tratamento em nenhum caso. Em todos, os sintomas

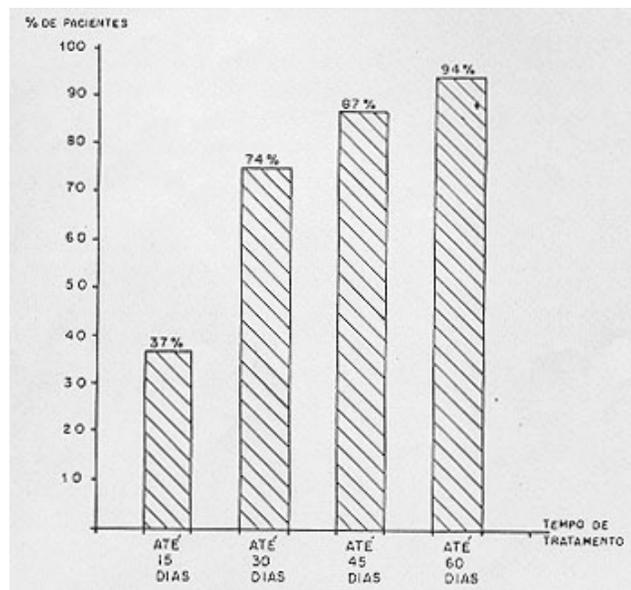


Gráfico I - Porcentual acumulado de pacientes com resposta terapêutica satisfatória segundo o tempo de tratamento.

TABELA I - Número de pacientes segundo a idade.

Idade (anos)	Número de pacientes
11 a 20	21
21 a 30	26
31 a 40	36
41 a 50	14
51 a 60	12
61 a 70	01



Fig. 7 - Eletrocardiograma mostrando alterações da repolarização ventricular nas paredes anterior e lateral. O prolapso de válvula mitral se manifestou clinicamente por um sopro sistólico, sendo confirmado pelo ecocardiograma, que revelou um prolapso do tipo telessistólico.

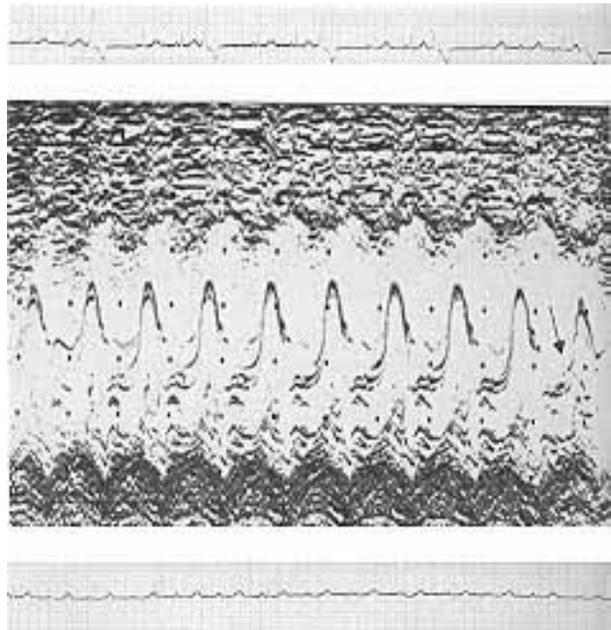


Fig. 8 - Eletrocardiograma evidenciando arritmia ventricular (EV) em paciente com PVM. O ecocardiograma correspondente mostrou um prolapso telessistólico (Derivação D<sub>2</sub> longa - Pré e Pós-tratamento).

regrediram espontaneamente. Os sintomas mais freqüentemente relatados foram insônia (7 casos), pesadelos, depressão e distúrbios do sono (10 casos) e tonturas (3 casos).

Para o tratamento da sintomatologia do PVM não houve necessidade de se associar nenhuma outra

medicação ao nadolol. Apenas 5 pacientes necessitaram de outra droga para tratamento de afecção concomitante - clortalidona em 2 pacientes com hipertensão arterial e benzodiazepínico em 3 portadores de distonia neurovegetativa intensa.

Dos 103 pacientes que receberam a medicação em estudo, 49, após permanecerem assintomáticos, não mais retornaram para "follow-up", apesar de solicitados; 14 pacientes, após cerca de 6 meses sem me-

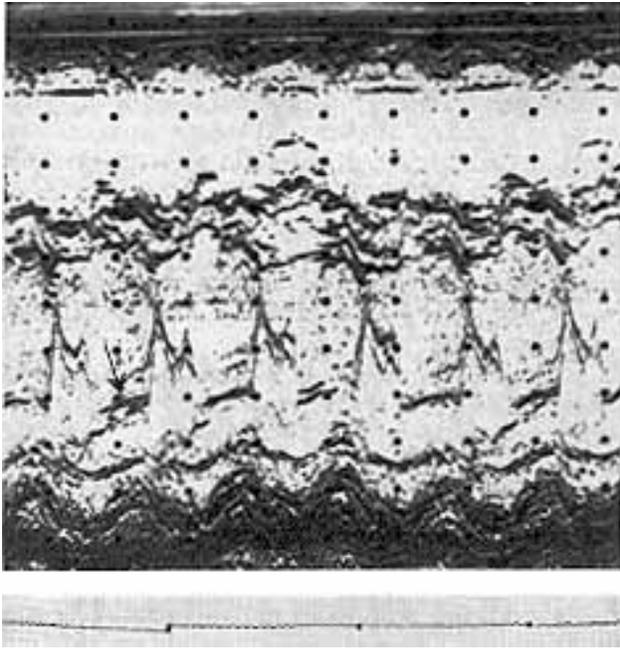


Fig.9 – Eletrocardiograma evidenciando crise de taquicardia paroxística supraventricular, que necessitou ser revertida com amiodarona endovenosa. Paciente com intensa sintomatologia e crises freqüentes de taquicardia. O ecocardiograma revelou prolapso telessistólico discreto do folheto posterior de válvula mitral. Normalização do traçado sem novos episódios de taquicardia após tratamento com nadolol.

dicação, tiveram sua sintomatologia recidivada e necessitaram novamente ser medicados; outros 15 pacientes igualmente apresentaram recidiva de seu quadro clínico após aproximadamente um ano assintomáticos, sem medicação; finalmente os restantes 25 pacientes, pela gravidade de seus sintomas clínicos e achados eletrocardiográficos, permanecem desde o início em tratamento ininterrupto.

#### COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

Nadolol, droga que foi empregada na quase totalidade de nossa série, é reconhecido como um betabloqueador não lipossolúvel e, como tal, com pouca capacidade de penetração através da barreira hemoliquórica<sup>24,28,29</sup>. Do ponto de vista clínico, isso implicaria menor incidência de efeitos adversos para o sistema nervoso central (SNC), efeitos esses do tipo insônia, pesadelos e depressão, mais freqüentemente relacionados com betabloqueadores lipossolúveis<sup>29</sup>.

Dos 104 pacientes tratados com nadolol, 19 referiram efeitos adversos para o lado do SNC, a saber: distúrbios do sono ou insônia em 9 casos; pesadelos em 4; depressão em 4 e sensação de angústia em outros 2. Em todos esses pacientes, os efeitos adversos duraram de 4 a 10 dias, foram referidos sempre no início do tratamento e regrediram espontaneamente em todos os casos, sem necessidade de retirada da droga ou de associação medicamentosa.

A ocorrência desses efeitos, em número acima do teoricamente esperado, poderia estar diretamente ligada à terapêutica, entretanto, conforme referências de vários autores<sup>15,30</sup>, deve-se também levar em conta que uma disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA) pode ser responsável por algumas das manifestações do PVM.

Além disso, relata-se uma freqüente associação de PVM com distúrbios do sono e manifestações psíquicas como neuroses e alterações de personalidade, que se poderiam exteriorizar independentemente da medicação empregada no tratamento. Alguns autores<sup>11,25</sup> destacam inclusive as manifestações de ansiedade intimamente relacionadas com os sintomas do PVM. Em nossa série de casos, o estresse emocional ou estado de ansiedade realmente foi considerado elemento desencadeante dos sintomas e das arritmias em 74 pacientes (67,8%) e esses, em vários casos, já estavam presentes anteriormente ao início da terapêutica.

Vários autores têm relatado a ocorrência de depressão isquêmica no segmento ST em portadores de PVM durante a realização do teste ergométrico, mesmo na ausência de coronariopatias obstrutivas

Para Engel e col.<sup>31</sup>, as anormalidades do segmento ST ocorridas durante o esforço em pacientes portadores de PVM seriam também uma conseqüência de resposta anormal do SNA frente ao estresse físico, e é descrito, por alguns autores, o aparecimento com maior freqüência de arritmias ventriculares graves, em pacientes que apresentam anomalias do segmento ST e inversão de ondas T, mesmo no ECG em repouso<sup>32</sup>.

Na terapêutica tanto da dor precordial como das arritmias que ocorrem na síndrome do PVM, considera-se como de primeira escolha o emprego de drogas bloqueadoras

beta-adrenérgicas<sup>10,20,21,33</sup>. Essa indicação repousa na ação dessas drogas inibindo excessiva contratilidade do ventrículo esquerdo (VE), em sua atividade antiarritmica, e na capacidade de diminuir a freqüência cardíaca, o que contribui para redução da extensão do prolapso.

Para os portadores de PVM, as doses de betabloqueadores preconizadas são menores que as habituais, variando as doses referidas na literatura de 40 a 120 mg/dia para o propranolol ou doses equivalentes de outros betabloqueadores. Em nossa série, procuramos avaliar a eficácia terapêutica do nadolol, betabloqueador dotado de propriedades antiarrítmicas<sup>34</sup>, na erradicação dos sintomas do PVM, administrando-se o medicamento em doses baixas e em dose única diária.

Destacamos que, em nosso grupo de pacientes, 7 deles haviam recebido tratamento anterior com propranolol em doses de 20 a 120 mg/dia divididas em duas tomadas, por períodos de tempo que variaram de 6 meses a 3 anos, sem resultado terapêutico satisfatório (melhora parcial dos sintomas em 5 casos e sintomas inalterados em outros 2). Todos esses pacientes, ao serem medicados posteriormente com nadolol (40 mg/dia), ficaram assintomáticos, em pe-

ródos que variaram de 15 a 45 dias. Destacamos dois pacientes em particular: o primeiro não apresentou nenhuma resposta ao tratamento com propranolol por 6 meses, durante os quais o ECG dinâmico revelou alterações. Após a instituição do nadolol, os sintomas desapareceram em 15 dias e os ECGs dinâmicos posteriores apresentaram-se normais. O segundo apresentou melhora parcial com propranolol, porém manifestou insônia importante, que levou a interromper o tratamento iniciado com nadolol, os sintomas desapareceram em cerca de 30 dias e a insônia não foi mais relatada.

Durante nosso estudo, pudemos observar que a eficácia da medicação foi tanto maior, quanto mais evidente o betabloqueio obtido. Realmente a melhora completa dos sintomas ocorreu na grande maioria dos pacientes, ao se atingir uma frequência cardíaca média de  $63 \pm 4,6$  bpm e quando essa se distanciava muito desses valores para mais, havia persistência dos sintomas ou melhora apenas parcial.

Os resultados clínicos extremamente favoráveis obtidos no grupo de pacientes por nós estudado, aliados à normalização dos traçados eletrocardiográficos, com regressão de arritmias e das inversões de onda T, e à sua excelente tolerância e comodidade de administração em dose única diária, caracterizam o nadolol como medicação de excelente indicação no tratamento de pacientes portadores de PVM.

#### SUMMARY

One hundred and nine patients with mitral valve prolapse (MVP) have been studied, with diagnosis characterized through clinical, electrocardiographic and echocardiographic data.

Age range was from 11 to 61 years ( $x = 33 \pm 12$  years); 92,66% was caucasian, being 83,33% female patients.

The duration of symptoms varied from 1 week to 20 years ( $x = 3,46 \pm 4$  years). Palpitations occurred in 81,65%; shortness of breath in 78,90%; atypical precordial anginal pain in 54,12% and pain at the apex in 53,21%. Three patients presented no symptoms. Auscultation showed "click" in 100 cases (91,74%); double heart sounds in 44,95%; mitral systolic murmur in 23,85% and presence of arrhythmias in 21,10%, being paroxysmal supraventricular tachycardia (PST) and ventricular premature contractions (VPC) the most frequent.

Electrocardiogram (ECG) at rest ( $n = 109$ ) was normal in 38,53% and with alterations in 61,47%. Echocardiogram ( $n = 109$ ) showed MVP in 104 (95,41%). Previous treatment was referred by 49 patients, being the most frequent used drugs benzodiazepinic (20), propranolol (7) and amiodarone (7). Partial improvement was observed in 19 cases and 30 had their symptoms unchanged.

Nadolol was administered with an initial 40 mg once daily dosage in 102 patients, and with an 80 mg dosage in another 2 cases. The same initial dosage was maintained through out the treatment in 71,84% of the

cases; in 18,45% the initial dosage was and in 9,71% it was increased in order to achieve therapeutic effect. Complete improvement was obtained in 90 patients (87,37%) with total absence of toms; 11 patients (10,68%) had only part of symptoms controlled. Therapeutic response was observed in 2 cases (1,94%). Favourable therapeutic results were observed in 87% of the patients in up to 45 days of treatment was noted that the maximal efficacy of the drug related with the characterization of beta-blockade (heart rate  $63 \pm 4,6$  bpm).

Among the 67 patients with abnormal ECGs (ventricular repolarization abnormalities, VPCs and PSTs), arrhythmias were completely abolished returning graphics to a normal pattern in 39 cases (58,2%). In 3 other cases a partial improvement was obtained. Nadolol was well tolerated; treatment had to be discontinued in only 1 patient due to a bronchospastic adverse effect. These results showing great clinical improvement with ECGs normalization, characterize nadolol as a drug of excellent indication for treatment of patients with MVP.

#### Agradecimentos

Aos Drs. Arturo Omar Lazarte e Sergio Carl Satut Faber, pela participação na realização dos métodos gráficos.

#### REFERÊNCIAS

- Shah, P M; Gramiak, R. – Echocardiographic recognition of mitral valve prolapse. *Circulation*, 42: 45, 1970.
- Shappell, S. D; Marshall, C. E.; Brown, R E – Sudden death and the familial occurrence of mid-systolic click, late systolic murmur syndrome. *Circulation*, 48: 1128, 1973.
- King, B D; Clark, M. A.; Baba, N; Kilman, J W.; Wooley, C F – "Myxomatous" mitral valves: collagen dissolution is the primary defect. *Circulation*, 66: 288, 1982.
- Bon Tempo, C. P.; Roman Júnior, J. A.; De Leon Jr., A C; Twigg H. L. – Radiographic appearance of the thorax. In systolic click late systolic murmur syndrome *Am J Cardiol*. 36: 27, 1975.
- Rosemberg, C. A.; Derman, G. H.; Grabb, W. C.; Buda, A J. – Hypomastia and mitral valve prolapse-evidence of a linked, embryologic and mesenchymal dysplasia. *N. Engl. J Med*. 309: 1230, 1983.
- Devereux, R. B.; Perloff, J. K.; Reichek, N.; Josephson, M. D. – Mitral Valve Prolapse. *Circulation*. 54: 3, 1976.
- Procacci, P. M.; Savran, S V; Schreiter, S. L.; Bryson, H. L. – Prevalence of clinical mitral valve prolapse in 1.169 young women *N. Engl. J Med*. 294: 1086, 1976.
- Markiewicz, W; Stoner, J.; Condon, E; Hunt, S A; Popp, R. L. – Mitral valve prolapse in one hundred presumably healthy young females. *Circulation*, 53: 464, 1976.
- Darsee, J. R.; Mikolich, J R.; Nicoloff, N B; Lamb, L E. – Prevalence of mitral valve prolapse in presumably healthy men. *Circulation*, 59: 619, 1979.
- Braunwald, E. – Heart disease, a textbook of cardiovascular medicine W.B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1980, p. 1121.
- De La Nuez, S. B. – Prolapso da valva mitral. *Rev. Bras. e Clin. Terap.*, 9: 633, 1980.
- Wit, A. L.; Fenoglio, J T.; Wagner, B M – Electrophysiological properties of cardiac muscle in the anterior mitral valve leaflet and the adjacent atrium in the dog. Possible impli-

## PROLAPSO DE VÁLVULA MITRAL

- cation for the genesis of atrial disrhythmias *Circ. Res.* 32: 731, 1973.
13. Criley, J. M.; Zeilenga, D. W.; Morgan, M. T. – Mitral dysfunction. A possible cause of arrhythmias in the prolapsing mitral leaflet syndrome – *Trans. Amer. Clin. Climatol. Assoc.* 85: 440 1973.
  14. Nwangwu, P. U.; Hamilton, C. A.; Stohs, S. J. – Use of antiarrhythmics in mitral valve prolapse: rationale and mechanisms of action. *Cur. Ther. Res.* 29: 126v 1981.
  15. Jeresaty, R. M. – Mitral valve prolapse – click syndrome. *Prog. Cardio. Dis.* 15: 623 1973.
  16. Coghlan, H. C.; Phares P.; Cowley, M.; Copley, P.; James, T. N. – Dysautonomia in mitral valve prolapse *Am. J. Med.* 67: 236 1979.
  17. Gaffney, F. A.; Karisson, E. S.; Campbell, W.; Schutte, J E; Nixon, J. V.; Willerson J. T.; Glonquist C. G. – Autonomic dysfunction in women with mitral in valve prolapse syndrome. *Circulation*, 59: 894, 1979.
  18. Pasternac, A.; Tubau, J. F.; Puddu, P. E.; Król, R.B.; De Champlain, J. – Increased plasma catecholamine levels in patients with symptomatic mitral valve prolapse. *Am. J. Med.* 73: 783, 1982.
  19. Opie, L. H – Antiarrhythmic agents. *Lancet*, 1: 861, 1980.
  20. Martins, J. R. M. ; Raineri, A. M. O. – Prolapso da. válvula mitral – dignóstico e orientação terapêutica. *Rev. Bras. Med.* 38: edição especial, 70, 1981.
  21. Batlouni, M. – Prolapso valvular mitral – simpósio – Orientação terapêutica. *Arq. Bras. Cardiol.* 35: 75, 1980.
  22. Opie L. H. – Drugs and the heart-beta-blocking agents *Lancet* , 1: 693, 1980.
  23. Waal-Manning, H. J. – Hypertension: which beta-blocker? *Drugs*, M2: 412, 1976.
  24. Heen, R. C.; Brogden, R. N.; Pakes G. E.; Speight, T. M.; Avery, G. S. – Nadolol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. *Drugs*, 20: 1, 1980.
  25. Barlow, J. B.; Pocock, W. A. – The problem of non-ejection systolic click and associated mitral systolic murmurs: emphasis in the billowing mitral leaflet syndrome. *Am. Heart J.* 90: 636, 1975.
  26. Gooch, A. S.; Vicencio, F.; Maranhão, V.; Goldbug, H. – Arrhythmias and left ventricular asynergy in the prolapsing mitral leaflet syndrome. *Am. J. Cardiol.* 29: 611, 1972.
  27. Winkle, R. A. Lopes M. G.; Popp, R. L.; Hancock, E. W – Life threatening arrhythmias in the mitral valve prolapse syndrome- *Am. J. Med.* 60: 961, 1976.
  28. Jackson, D. A. – Nadolol, a once daily treatment for hypertension – multi-centre clinical evaluation. *13. Clin. Prac.* 34: 21n, 1980.
  29. Frishman, W. H. – Nadolol, a new beta-adrenoceptor antagonist. *N. Engl. J. Med.* 305: 678, 1981.
  30. Roberts, W. C.- *Cardiology* 1983. Yorke Medical Books, Washington. In *Valvular Heart Disease*, p. 293 1983.
  31. Engel P. I.; Albert, B. L.; Hichman, J. R. – The nature and prevalence of abnormal exercise electrocardiogram in mitral valve prolapse. *Am. Heart J.* 98: 716, 1979.
  32. Campbell, R. W. F.; Godman M. G.; Fiddler, G. I.; Marquis, R.; Julian D. G. – Ventricular arrhythmias in syndrome of balloon deformity of mitral valve. Definition of possible high risk group. *Br. Heart J.*- 38: 1053, 1976.
  33. Frishman, W. H. – The beta-adrenoceptor blocking drugs. *Intern. J. Cardiol.* 2: 165, 1982.
  34. Vukovich, R. A.; Sasahara, A.; Zombrano, P.; Belko, J.; Godin, P.; Brannick, L. – Antiarrhythmic effects of a new beta-adrenergic blocking agent, nadolol. *Clin. Pharmacol. Therap.* 19:118, 1976.