

## REMISSÃO DE BLOQUEIO DE RAMO ESQUERDO COM OXIFEDRINA. RELATO DE CINCO CASOS

PEDRO JOSÉ DE ALMEIDA

---

*São relatados 5 casos de remissão completa de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) em pacientes tratados com oxifedrina. Nestes pacientes (4 do sexo feminino e 1 do sexo masculino, com idades variando de 55 a 81 anos), a principal condição clínica associada foi a hipertensão arterial (observada em 4 dos 5 pacientes). As doses de oxifedrina variaram de 24 a 48 mg administradas em 3 tomadas diárias, durante períodos de 9 a 15 meses. O tempo de acompanhamento variou de 38 a 109 meses.*

*Todas as remissões persistiam por períodos de 9 a 84 meses após a suspensão da droga.*

*Em todos os eletrocardiogramas obtidos antes, durante e após o tratamento com oxifedrina, foram encontrados ritmo sinusal e intervalos PR normais.*

*Um paciente teve remissão de sintomas de insuficiência ventricular esquerda. Um paciente, que apresentou estado sincopal antes do tratamento, permanecia assintomático.*

*Em 4 pacientes, nos quais as direções do 8 segmentos ST e ondas T eram opostas às dos complexos QRS, observou-se um retorno progressivo no sentido da normalidade. Em 2 pacientes, foi documentado o BRE intermitente durante o tratamento, como uma transição entre o estágio de BRE estabelecido antes do tratamento e o de completa remissão após o tratamento. Nesses casos, a completa remissão ocorreu após um incremento de dose da droga.*

*Durante o tratamento com oxifedrina, a frequência cardíaca permaneceu inalterada em quatro pacientes e reduziu-se de 98 para 84 bpm em um.*

---

Os bloqueios de ramo esquerdo do feixe de His têm sido descritos, principalmente, em associação com a cardiopatia isquêmica<sup>1,2</sup>, porém a correlação entre os achados anatômicos e eletrocardiográficos tem sido difícil<sup>3</sup>. Outras causas têm sido apontadas. Grande número de casos, especialmente de bloqueio de ramo direito (BRD), são encontrados na ausência de cardiopatia<sup>4</sup>.

Por ser mais seguro avaliar globalmente a situação de cada paciente do que basear o prognóstico na presença de determinado tipo de bloqueio de ramo, costuma-se admitir que o bloqueio, por si só, quer BRD, quer BRE, não exige tratamento. Tem-se sugerido, entretanto, que a presença de BRE implica prognóstico mais desfavorável do que a presença de BRD<sup>1,5</sup>. Por outro lado, independentemente do valor prognóstico, a presença de um dos tipos de bloqueio limita a utilização do método eletrocardiográfico na avaliação evolutiva da cardiopatia isquêmica.

Pela falta, no arsenal terapêutico, de drogas especificamente ativas e seguras destinadas ao tratamento dos bloqueios de ramo, achamos relevante relatar 5 casos de BRE em que houve completa remissão durante tratamento com oxifedrina.

### APRESENTAÇÃO DOS CASOS

Caso 1 - Mulher de 55 anos, em 1974, apresentou dispnéia aos esforços, quando foi detectada hipertensão arterial de grau leve. O eletrocardiograma (ECG) mostrava BRE. Sob suspeita de cardiopatia isquêmica, foi submetida a cinecoronariografia que demonstrou a ausência de lesões coronárias. Fez uso de digoxina (0,25 mg/dia) e metildopa (250 mg/dia) até junho de 1976, quando, na vigência de quadro febril, foram evidenciados sinais clínicos e radiológicos de broncopneumonia. Após a regressão do estado febril, um ECG efetuado em 15-6-76 (fig. 1) mostrava o BRE na presença de ritmo sinusal com frequência cardíaca (FC) média de 96 bpm. Suspensa a

digoxina e medicada com eritromicina e dipirona, observou-se melhora do estado infeccioso. Em 14-9-76, com os mesmos achados eletrocardiográficos (fig. 1), foi medicada com oxifedrina na dose de 24 mg/dia, em 3 tomadas. Com a persistência do BRE, a dose de oxifedrina foi aumentada de 8 mg diários a cada semana, até 48 mg/dia. Em 12-1-77, o ECG (fig. 1) revelava um ritmo sinusal com FC média de 92 bpm,

ausência de BRE, ondas R altas em precordiais esquerdas e distúrbio da repolarização ventricular (DRV). A partir dessa data a dose de oxifedrina foi reduzida para 24 mg/dia e assim mantida até março de 1978, quando foi suspensa. O acompanhamento eletrocardiográfico subsequente revelou ausência de BRE, persistência de ondas R altas em precordiais esquerdas, com melhora progressiva do DRV (fig. 1).

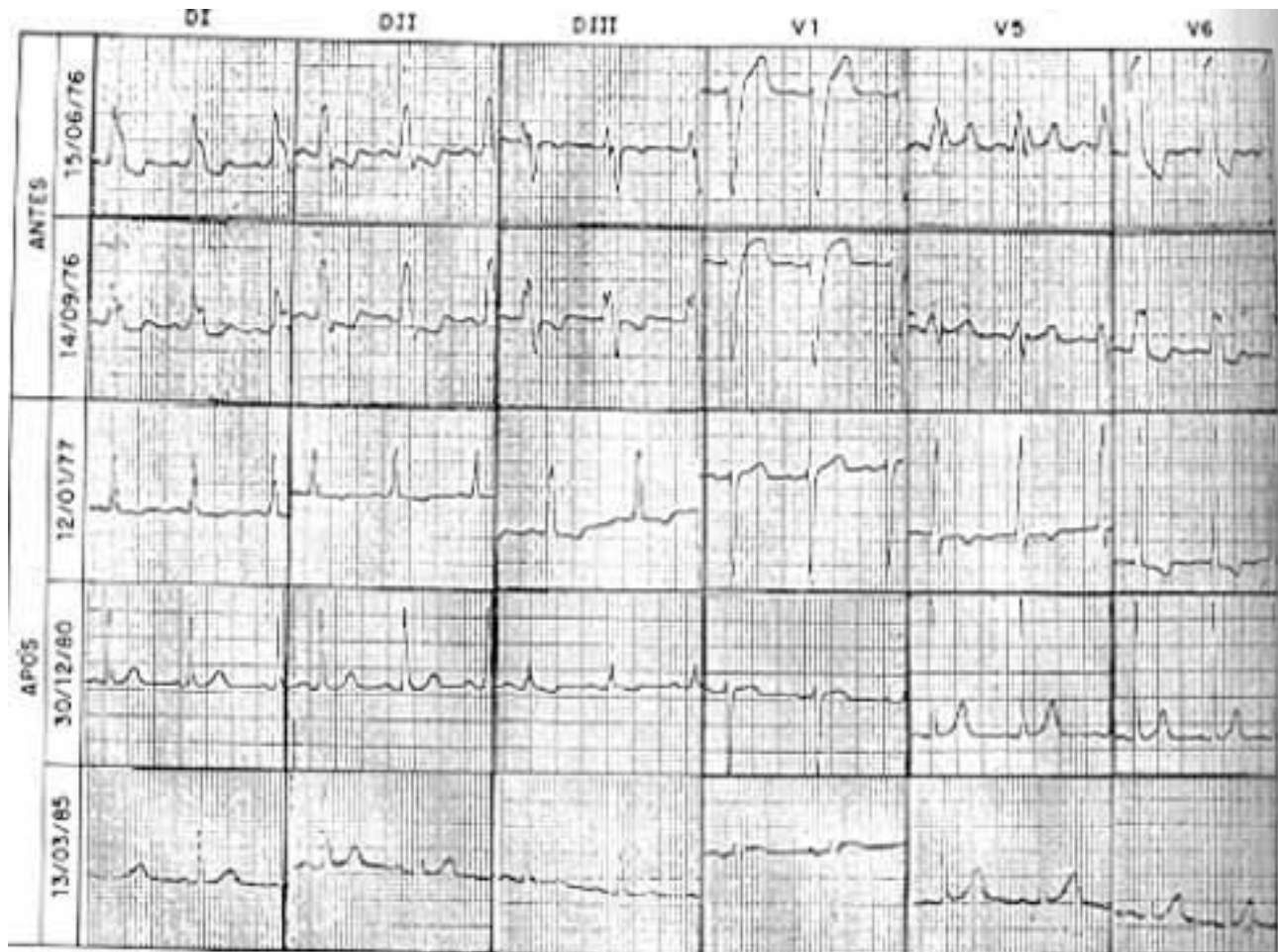


Fig. 1 - Caso 1 - Evolução eletrocardiográfica antes e após a remissão do bloqueio de ramo esquerdo.

Caso 2 - Mulher de 60 anos, a partir de 1983, começou a apresentar dispnéia de esforço. Em 1980, foi detectada hipertensão arterial de grau leve e o ECG revelou BRE. Sob suspeita de cardiopatia isquêmica em associação com a hipertensão arterial, foi medicada com dinitrato de isossorbida (40 mg/dia), digoxina (0,50 mg/dia) e hidroclortiazida (50 mg/dia) até agosto de 1983. Com a melhora da dispnéia, foram suspensas a digoxina e o dinitrato de isossorbida. Em 6-10-83, apresentava dispnéia de esforço e dispnéia paroxística noturna e o exame clínico revelava ritmo cardíaco em 3 tempos (presença de B3) e o ECG (fig. 2) mostrava ritmo sinusal com FC média de 94 bpm, desvio de eixo elétrico para a esquerda e BRE. Até novembro do mesmo ano, recebeu hidroclortiazida (50 mg/dia) associada a espironolactona (25 mg/dia). Em 29-11-83, persistiam dispnéia de esforço e dispnéia paroxística noturna, e o ECG

(fig. 2) mostrava os mesmos achados. Então, foi instituída a oxifedrina na dose de 24 mg em 3 tomadas diárias. Em janeiro de 1984, apresentava-se assintomática, em ritmo regular de 2 tempos, porém, o ECG permanecia com os mesmos achados. Em 20-6-84 o ECG (fig. 2) mostrava ritmo sinusal com FC média de 88 bpm, eixo elétrico em posição normal e ausência de BRE, porém com DRV. A oxifedrina foi mantida até 3-9-84, quando o ECG (fig. 2) evidenciava também uma nítida melhora do DRV. Então, a oxifedrina foi suspensa. O acompanhamento revelou a ausência de sinais de insuficiência ventrícula esquerda. O último ECG (fig. 2) não mostrava alterações.

Caso 3 - Mulher de 67 anos, em março de 1978, teve febre persistente e sinais clínicos e radiológicos de espessamento e derrame plúrais no terço médio do hemitórax direito. Em dezembro de 1978, já recuperada do quadro infeccioso, teve um episódio

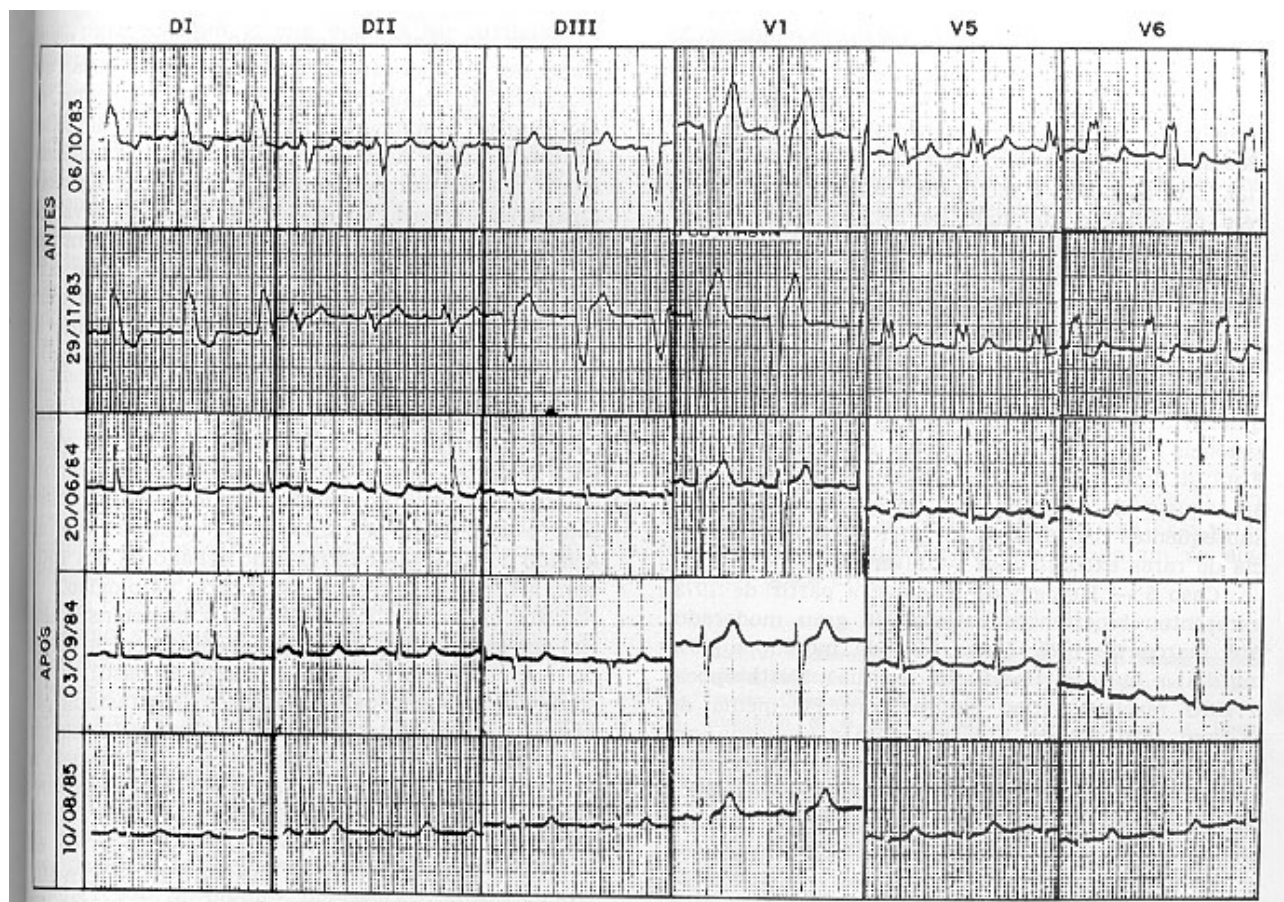


Fig. 2 - Caso 2 - Evolução eletrocardiográfica antes e após a remissão do bloqueio de ramo esquerdo.

sinco-pal com queda ao solo, sem sintomas prévios, seguido de rápida recuperação, sem seqüelas. Em 8-6-80, um ECG de rotina (fig. 3) revelava BRE em presença de ritmo sinusal com FC média de 88 bpm e eixo elétrico em posição normal. Recebeu oxifedrina na dose de 24 mg/dia (em 3 tomadas) até 15-12-80, quando o ECG revelava a presença de BRE

intermitente (fig. 3). A dose de oxifedrina foi então aumentada semanalmente de 8 mg diários até 40 mg/dia. Em abril de 1981, o ECG mostrava a remissão do BRE. Então, a oxifedrina foi suspensa. Os ECG subseqüente não mostraram BRE (fig. 3).

Caso 4 - Mulher de 81 anos, em março de 1982, com queixas de palpitações e tonturas, apresentava

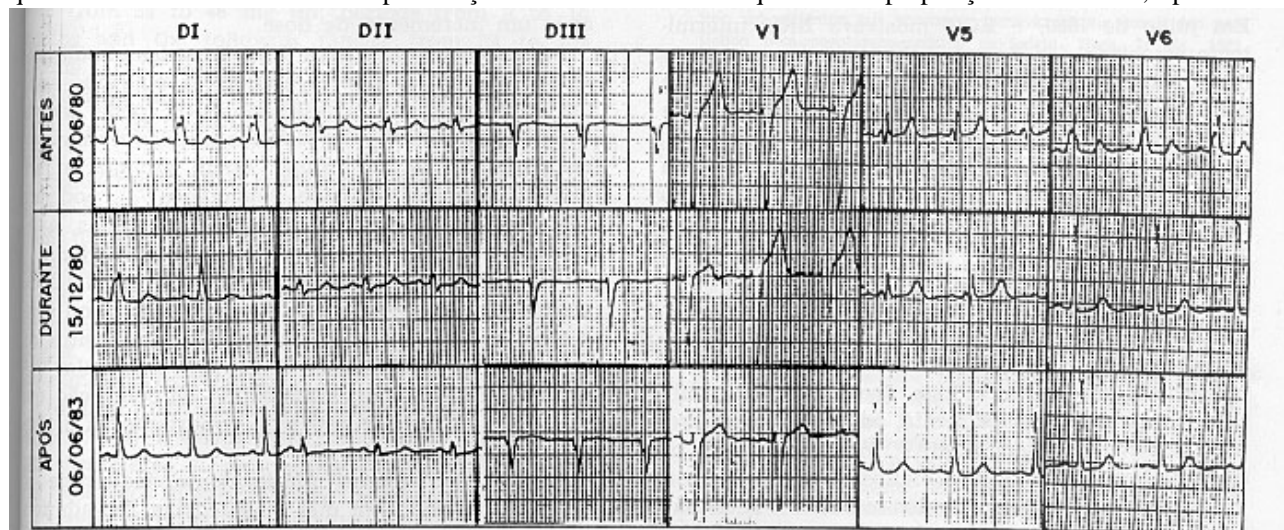


Fig. 3 - Caso 3 - Evolução eletrocardiográfica antes, durante e após tratamento com oxifedrina. Observar o bloqueio de ramo esquerdo (BRE) intermitente (15/12/80) com transição entre os estágios de BRE estabelecido (6/06/80) e o de completa remissão.

ECG com ritmo sinusal, FC média de 76 bpm, eixo elétrico em posição normal, BRE, DRV, além de extra-sístoles supraventriculares e ventriculares. Nos últimos 6 meses, usou metoprolol (100 mg/dia) e clortalidona (50 mg/dia), por ter hipertensão arterial. Foi suspenso o metoprolol e adicionado o cloreto de potássio até maio de 1982, quando o ECG revelava extra-sístoles supraventriculares esporádicas, BRE e DRV. Foi então medicada com oxifedrina na dose de 24 mg/dia (em 3 tomadas). Em dezembro de 1982, o ECG mostrava BRE com raras extra-sístoles supraventriculares. A dose de oxifedrina foi aumentada para 32 mg diários até abril de 1983, quando o ECG mostrou a regressão do BRE e persistência das raras extra sístoles supraventriculares. Então, a dose de oxifedrina passou a 24 mg diários até agosto de 1983, quando foi suspensa. Os ECG subsequentes não mostraram BRE, mas a persistência de raras extra-sístoles supraventriculares.

Caso 5 - Homem de 60 anos, a partir de 1973, apresentou hipertensão arterial de grau moderado. Até março de 1978, fizera uso de metildopa (500 mg /dia) e hidroclortiazida (25 mg/dia). Nessa época, o ECG revelava ritmo sinusal com FC média de 74 bpm, eixo elétrico desviado para a esquerda, ondas R altas em precordiais esquerdas, ondas S profundas em precordiais direitas e deflexão intrinsecóide normal. Então, foi adicionado o oxprenolol na dose única de 160 mg/dia. Em abril de 1978, apresentava-se normotenso, porém a FC oscilava em torno de 56 bpm. Então, foi suspenso o oxprenolol. Em julho de 1978, ainda normotenso, o ECG revelava ritmo sinusal com FC média de 70 bpm, ao lado dos mesmos achados anteriores. Em junho de 1979, apresentou crise de taquicardia supraventricular paroxística durante a qual a FC chegava a 150 bpm. A arritmia foi controlada com o uso de verapamil administrado por via venosa, porém os ECG subsequentes revelavam BRE, DRV com desvio do eixo elétrico para a esquerda. Em janeiro de 1980, foi medicado com oxifedrina, na dose de 32 mg/dia (em 3 tomadas). Em julho de 1980, o ECG mostrava BRE intermitente associado aos demais achados, quando a dose de oxifedrina foi aumentada para 48 mg diários. Em novembro de 1980, o ECG revelava ritmo sinusal com FC média de 70 bpm, ausência de BRE, retornando, praticamente, ao mesmo padrão eletrocardiográfico registrado em março de 1978. Esse mesmo padrão manteve-se nos ECG subsequentes à suspensão da oxifedrina.

## DISCUSSÃO

A oxifedrina é um derivado do L-fenilaminoetilamino-3-(fenoxi) propanol<sup>6</sup> obtido a partir do intermediário L-Norefedrina<sup>7</sup>. Essa droga tem sido utilizada na clínica, principalmente, como agente inotrópico positivo e antianginoso<sup>8-10</sup>, mas poucos são os estudos dirigidos para seus efeitos eletrofisiológicos.

Em pessoas idosas, muitos casos de BRE são atribuídos à compressão e ao atrito mecânico da via

de saída do ventrículo esquerdo. Realmente, nesses pacientes, o endocárdio da região subaórtica, que reveste a face esquerda do septo interventricular, caracteriza-se, comumente, por uma mácula de tecido fibroso oriundo desse “fator mecânico”<sup>3</sup>. Adicionalmente, fatores hemodinâmicos e reológicos ligados à hipertensão arterial e/ou às disfunções da valva aórtica podem contribuir para o comprometimento do conjunto laminar de fascículos que constituem o ramo esquerdo. Por outro lado, por ser uma estrutura laminar (mais larga) e de menor comprimento do que o ramo direito (mais delgado e mais longo)<sup>11</sup>, o ramo esquerdo necessitaria de uma lesão muito mais extensa para a sua interrupção completa. Essa consideração concorda com a afirmativa de que o BRD pode ser encontrado na ausência de cardiopatia em frequência muito maior do que o BRE<sup>4</sup>. Talvez esta seja também a razão de se postular que um achado de BRE (ao contrário do achado de um BRD) tem, invariavelmente, um significado patológico.

Nos casos aqui apresentados, a hipertensão arterial foi uma condição clínica associada em 4 pacientes (casos 1, 2, 4 e 5). Pelo menos no caso 1, a possibilidade de cardiopatia isquêmica foi afastada pelo exame cinecoronariográfico. Por outro lado, na prática clínica, costuma-se admitir que um bloqueio de ramo tem grande possibilidade de ser irreversível quando persiste durante vários meses. Em nossos pacientes, o período prévio à administração da oxifedrina, contado a partir do primeiro ECG com BRE incluído no estudo foi, em média, de 5 meses. Entretanto, pelos relatos clínicos, pode-se supor que os distúrbios de condução estivessem presentes durante período bem maiores procedendo a administração da droga. É relevante notar que, em todos os pacientes, a remissão do BRE deu-se durante a administração da oxifedrina, em 2 pacientes (casos 2 e 5), a transição desde o estágio de BRE estabelecido até o de completa remissão, passando por um BRE intermitente foi documentada (fig. 3). Além disso, nesses 2 casos, a remissão completa foi alcançada após um incremento de dose.

A influência de outras drogas usadas simultaneamente, seja como fatores etiológicos ou como agentes implicados na remissão do BRE, pode ser excluída pelas observações clínicas obtidas durante todo o período de “follow-up”. Assim, excluída a rara possibilidade de remissão espontânea<sup>12,13</sup>, podemos concluir que, nos 5 casos aqui apresentados, a remissão do BRE deu-se por efeito da oxifedrina.

A melhora dos sinais clínicos de insuficiência ventricular esquerda (caso 2) que acompanhou a remissão do BRE pode ser explicada pelos efeitos conhecidos da droga sobre a função ventricular<sup>9,14,15</sup> especialmente quando a assinergia de contração que acompanha o BRE é um fator importante na disfunção ventricular<sup>14</sup>.

A FC permaneceu praticamente inalterada ao longo do período em que a oxifedrina foi administrada. No caso 2, observou-se uma redução de cerca

de 98 para 84 bpm, o que poderia ser atribuído à melhora do estado hemodinâmico. Por outro lado, essa observação está em aparente discordância com os efeitos eletrofisiológicos da oxifedrina que, administrada de forma aguda, encurta os tempos de recuperação do nó sinusal e de condução sino-atrial, exercendo assim, em última análise, um efeito estimulante sobre o automatismo do nó sinusal<sup>11</sup>. Estudos eletrofisiológicos em pacientes cronicamente tratados são, entretanto, necessários no sentido de verificar se a droga tem efeito significativo sobre a FC.

Pacientes sem distúrbios de condução, agudamente tratados com oxifedrina (0,3 e 0,6 mg/kg/hora), não apresentam modificação do intervalo H-V<sup>11</sup>. Entretanto, os efeitos de tratamento agudo ou prolongado sobre essa variável eletrofisiológica, em portadores de BRE, não são conhecidos. No momento, os principais efeitos cardiovasculares da oxifedrina são atribuídos a sua dupla ação, agonista e antagonista, sobre os receptores beta-adrenérgicos<sup>6,9,10,17</sup>. Entretanto, mesmo sobre essa base, é atualmente difícil explicar nossos achados de remissão de BRE pela droga. No momento, nossos conhecimentos sobre a história natural do BRE aliado à carência de drogas especificamente ativas contra este distúrbio de condução são os principais argumentos que atestam a relevância destes achados. Estudos clínicos controlados, especificamente dirigidos para pacientes portadores de BRE, apoiados em estudos eletrofisiológicos adicionais são, entretanto, necessários para a confirmação da real importância da oxifedrina no tratamento do BRE.

#### SUMMARY

Remission of left bundle branch block (LBBB) was achieved in five patients chronically treated with oxyfedrine. In these patients (4 females, 1 male, ages ranging from 55 to 81 years) the main accompanying condition was arterial hypertension (observed in 4 of the 5 patients). The administered doses of oxyfedrine were from 24 to 48 mg tid, periods from 9 to 15 months and the followup ranged from 38 to 109 months.

To date, all remissions have persisted for periods from 9 to 84 months after discontinuation of the drug.

Sinus rhythm and normal PR interval (corrected to the heart rate) were found in all electrocardiograms obtained prior, during and after treatment with oxyfedrine.

One patient additionally, achieved remission of previous clinical signs of left ventricular failure. One patient who had a syncope prior to the treatment has remained asymptomatic.

In four patients in whom the directions of ST segment and T waves were opposite to that of the QRS complexes, a progressive return to normality was observed. In two patients the transition between the stages of LBBB prior to the treatment and that of complete remission after treatment was observed as a

finding of intermittent LBBB. In these cases complete remission occurred after a increase in the dose of the drug.

During treatment with oxyfedrine, the heart rate (HR) was unchanged in four patients and was reduced from about 98 to 84 beats/min in one.

The principal emphasis of this report are the findings of remission of LBBB in patients treated with oxyfedrine. However, it should be anticipated that controlled clinical trials and electrophysiologic studies are needed to confirm the real significance of the effects of this drug in the treatment of LBBB.

#### AGRADECIMENTOS

O autor agradece a colaboração dos Professores José Guilherme P. Pires e Dalton V. Vassalo, do Departamento de Ciências Fisiológicas da UFES, através de críticas e discussões que auxiliaram na elaboração deste artigo.

#### REFERÊNCIAS

- Haft, J. I.; Herman, M. V.; Gorlin, R. - Left bundle branch block. Etiologic, hemodynamic and ventriculographic considerations. *Circulation*, 43: 279, 1971.
- Hutchison, S. et al. - Bundle branch block. *Br. J. Hosp. Med.* 31: 337, 1984.
- Rosebaum, M. B.; Elisari, M. V.; Kretz, A.; Taratuto, A. L. - Anatomical basis of A-V conduction disturbances. In: Sandoe, E. - Flensted-Jensen, E.; Olesen, K. H. - Symposium on cardiac arrhythmias. Denmark, Elsinore, 1970. P. 147.
- Shaffer, A. B.; Reiser, I. - Right bundle branch block in healthy young people. *Am. Heart J.* 62: 487, 1961.
- Fisch, C. - Electrocardiography and vectocardiography. In: Braunwald, E. - Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 2<sup>nd</sup> ed., Philadelphia, W. B. Saunders, 1983. p. 195.
- Femmer, K.; Heer, S.; Poppe, H. - Zur pharmakologie von 1-phenylaminoethylamino-3-(phenoxi) propanolderivaten mit beta-adrenerger wirkung *Pharmazie* 38: 409, 1983.
- Bickel, E.; Engel, J.; Klinger, K. H. - Synthesen von<sup>14</sup>C-erythronorephedrin sowie seiner N-substitutionsprodukte<sup>14</sup>C-oxyfedrin und <sup>14</sup>C.D 13 625. *Arzneim Forsch-Drug Res.* 33: 1213, 1983.
- Raftery, E. B.; Whittington, J. R. - Clinical experiences with oxyfedrine in patients with angina pectoris. *Herz*, 7: 358, 1982.
- Dirschinger, J.; Fleck, E.; Rudolph, W. - Beeinflussung von regionaler myokarddurchblutung und linksventrikularer funktion bei patienten mit koronarer herzerkrankung durch den partiellen beta-rezeptorenagonisten oxyfedrin. *Herz*, 7: 351, 1982.
- Seth, S. D.; Gupta, M. P.; Gupta, M.; Manchanda, C. - Oxyfedrine and propranolol. A comparative experimental approach to protect myocardium against Isoprenaline-induced myocardial necrosis. *Arzneim Forsch. Drug. Res.* 34: 678, 1984.
- Hudson, R. E. B. - Cardiovascular Pathology, London, Edward Arnold 1965. v. 1. p. 53.
- Friedberg, C. K. - Enfermedades del Corazón, 3.ed. México, Editorial Interamericana, 1969. p. 562.
- Myre, S. L., Fuller, B. F.; Friedberg, C. K. - Enfermedades del Corazón, 3.<sup>a</sup> ed. Editorial Interamericana, 1969. p. 562.
- Barbosa F<sup>o</sup>, J.; Lopes, A. S. - Ação da oxifedrina sobre as assinergias do ventrículo esquerdo analisadas através da cineventriculografia. *Arq. Bras. Cardiol.* 31: 349, 1978.
- Lackner, K.; Hahn, N.; Reske, S. N.; Eichelkraut, W.; Turn, P. - Der experimentelle myokardinfarkt im computertomogramm. *Rofo*, 137: 152, 1982.
- Rettig, G.; Sternitzke, N.; Sen, S.; Schmeidler, K.; Schieffer, H.; Bette, L. - Elektrophysiologische wirkungen von oxyfedrin auf sinusknoten und AV-knoten. *Z. Kardiol.* 71: 119, 1982.
- Sternitzke, N.; Schieffer, H.; Rettig, G.; Bette, L. - Zum wirkmechanismus von oxyfedrin als partieller betarezeptorenagonist. *Z. Kardiol.* 73: 586, 1984.