

Efeitos Agudos da Propafenona em Pacientes com Pré-Excitação Ventricular

Ivan G. Maia, Fernando Cruz F°, Marcio L. A. Fagundes, Luiz H. Loyola, João Pimenta, Adalberto M. Lorga
Rio de Janeiro (RJ), São Paulo (SP), São José do Rio Preto (SP)

Objetivo - Avaliar os efeitos agudos da propafenona sobre os períodos refratários anterógrado e retrógrado de vias anômalas (VA).

Métodos - Foram estudados 40 pacientes sintomáticos. Por técnica de extra-estímulos, determinaram-se os períodos refratários anterógrado e retrógrado das VA em condições de controle e após 2,0mg/Kg de propafenona IV. Os resultados foram analisados em função dos períodos refratários anterógrado e retrógrado das VA > < 270ms no controle.

Resultados - Período refratário anterógrado médio da VA no controle de 275±76ms e no pós-droga de 462±190ms ($p < 0,01$). Período refratário retrógrado médio da VA no controle de 264±44ms, passando no pós-droga para 438±184ms ($p < 0,01$). Período refratário efetivo anterógrado do nóculo AV no controle de 236±40ms, passando no pós-droga para 276±47ms ($p < 0,05$). Período refratário efetivo atrial no controle de 210±23ms, passando para 215±24ms ($p = ns$). Período refratário efetivo ventricular no controle de 240±34ms, passando no pós-droga para 250±40ms ($p = ns$). Notou-se o aparecimento de bloqueio completo anterógrado e retrógrado da VA no pós-droga em, respectivamente, 15 e 12 (42%, 35%) pacientes. Dos 15 pacientes com bloqueio anterógrado da VA no pós-droga, 11 apresentavam período refratário anterógrado da VA > 270ms e 4, < 270ms ($p < 0,02$). Dos 12 pacientes com bloqueio completo retrógrado da VA no pós-droga, 4 apresentavam período refratário retrógrado da VA > 270ms e 8, < 270ms ($p = ns$).

Conclusão - A propafenona produziu significativo aumento dos períodos refratários efetivos anterógrado e retrógrado das VA. Observou-se tendência a uma maior ação frente a períodos refratários efetivos anterógrados das VA > 270ms. Este padrão de resposta não foi observado em relação aos períodos refratários efetivos retrógrados da VA.

Palavras-chave: propafenona, via anômala, pré-excitação ventricular

Acute Effects of Propafenone in Patients with Ventricular Pré-Excitation

Purpose - To evaluate the electrophysiological effects of intravenous propafenone in the anterograde and retrograde effective refractory period of the accessory pathways (AP), in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome.

Methods - Forty symptomatic patients were studied. All patients were undergone to electrophysiologic study at baseline and after IV propafenone (2.0mg/kg). Drug effects were analysed according to the basal state of the anterograde and retrograde effective refractory periods of the AP > < 270ms.

Results - The mean anterograde and retrograde effective refractory periods of the AP were 275±76ms and 264±44ms at the control and 462±190ms and 438±184ms after drug respectively ($p < 0.01$ in both situations). The mean anterograde effective refractory period of the AV node was 236±40ms (control) and 276±57ms (post-drug) - $p < 0.05$. The mean atrial and right ventricular effective refractory period in the control were 210±23ms and 240±34ms passing to 215±24ms and 250±40ms after drug respectively ($p = ns$). After drug, complete anterograde and retrograde block of the AP, occurred in 15 (42%) and 12 (35%) patients respectively. Out of 15 patients with complete anterograde block of the AP, 11 had anterograde effective refractory period of the AP > 270ms and 4, < 270ms ($p < 0.02$). Out of 12 patients with complete retrograde block of the AP after drug, 4 had retrograde effective refractory period > 270ms and 8, < 270ms ($p = ns$).

Conclusion - Propafenone caused significant increase in the anterograde and retrograde effective refractory periods of the AP. There was a tendency of the drug to show better effectiveness in patients with anterograde effective refractory period of the AP > 270ms. This results were not seen in relation to the retrograde effective refractory period of the AP.

Key-words: propafenone, anomalous pathway, ventricular pre-excitation

Hospital de Cardiologia de Laranjeiras, RJ - Hospital do Servidor Público Estadual SP e Instituto de Moléstias Cardiovasculares, São Jose do Rio Preto, SP

Correspondência: Ivan G. Maia

Rua Raul Kennedy, 81 - CEP 22631-200 - Rio de Janeiro, RJ

Recebido para publicação em 8/2/93

Aceito em 14/5/93

Arq Bras Cardiol, volume 61, n° 1, 23-26, 1993

A história natural da síndrome de Wolff-Parkinson-White vem sendo progressivamente modificada, a partir da introdução de formas não farmacológicas de tratamento da mesma¹⁻². Apesar do grande impacto produzido por esses tipos de terapia, a grande maioria dos pacientes sintomáticos, com pré-excitação ventricular, continua rotineiramente a usar drogas antiarrítmicas para controle de suas taquiarritmias. A propafenona, droga do grupo IC³, tem sido considerada eficaz para esta finalidade, atuando tanto sobre o nódulo AV como sobre as vias anômalas (VA)⁴⁻⁵.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar, durante estudos eletrofisiológicos, os efeitos agudos da propafenona sobre as VA de pacientes portadores de pré-excitação ventricular, tentando-se estabelecer as influências de algumas variáveis.

Métodos

Foram estudados 40 pacientes sintomáticos, idade variando de 13 a 63 (média 36±14) anos; 22 do sexo feminino e 18 do masculino. A VA encontrava-se à direita em 23 pacientes e à esquerda em 17. Em 4 pacientes não havia condução anterógrada e, em 6, retrógrada pelas VA. Após consentimento, todos os pacientes foram submetidos a estudo eletrofisiológico, em jejum e não sedados. Sob fluoroscopia, foi posicionado um cateter quadripolar em átrio direito alto, um em seio coronário e um em ponta de ventrículo direito. Um cateter tripolar era deixado ao nível da válvula tricúspide. Por técnica de extra-estímulo, com ciclo básico de comando discretamente inferior ao do ciclo sinusal e com liberação dos extra-estímulos em átrio direito alto e ponta de ventrículo direito, determinaram-se os períodos retratários efetivos anterógrado e retrógrado das VA (PRAVA - PRRVA), obtidos em condições de controle e 5min após o uso de 2,0mg/kg de propafenona, com tempo de infusão de 3min. Quando ocorria no pós-droga, bloqueio completo anterógrado (BCA) e ou retrógrado (BCR) da VA, considerava-se o valor do PRAVA como igual ao do ciclo sinusal no momento em que a interrupção da condução se manifestava; aplicando-se o mesmo critério para o BCR da VA e com firmando-o por estimulação ventricular contínua. Quando os períodos refratários de átrio direito e ventrículo direito apresentavam valores mais longos do que os da VA, consideravam-se para efeito de cálculos, os valores dos mesmos como representativos dos das VA. Os efeitos agudos da droga foram avaliados em função dos valores basais dos PRAVA e PRRVA, separando-se a população estudada em 2 grupos; grupo I com PRAVA e PRRVA >270ms e grupo II <270ms.

Os resultados foram expressos como a média e 1 desvio-padrão. Estabeleceram-se cálculos de sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo.

Correlações estabelecidas aplicando-se o teste "t" de Student não pareado e qui-quadrado, com significância de $p < 0,05$.

Resultados

Ao grupo de 36 pacientes com pré-excitação manifesta, a média do PREAVA dos pacientes que não apresentaram BCAVA foi de 249±39ms, passando para 312±43ms ($p < 0,01$); dos 34 pacientes com condução retrógrada pela VA e sem bloqueio completo neste sentido e no pós-droga, a média do PRRVA foi no controle de 270±48ms, passando no pós-droga para 311±49ms ($p < 0,01$). Quinze dos 36 pacientes com condução anterógrada pela VA apresentaram, após o uso do fármaco, BCA pela VA (42%); 12 dos 34 pacientes com condução retrógrada pela VA apresentaram o mesmo fenômeno, BCR da VA (35%). A tabela I individualiza os resultados. Dos 15 pacientes que apresentaram BCA da VA no pós-droga, 11 pertenciam ao grupo I e 4 ao grupo II ($p < 0,02$). Dos 12 pacientes que apresentaram no pós-droga BCR da VA, 4 pertenciam ao grupo I e 8 ao grupo II ($p = NS$ - fig. 1). Nos pacientes com condução anterógrada pela VA e sem bloqueio completo da via neste sentido, 7 pertenciam ao grupo I, com PRAVA médio no controle de 294±21ms, passando no pós-droga para 353±39ms (incremento = 29% $p < 0,01$). Em relação aos pacientes com condução retrógrada pela VA, sem BCR após o uso do fármaco, 9 pertenciam ao grupo I, com média de PRRVA no controle de 313±39ms, passando para 333±49ms, no pós-droga (incremento de 11% - $p < 0,03$) e 12 pacientes pertenciam ao grupo II, com média de PRRVA de 239±39ms passando no pós-droga para 298±46ms (incremento de 32% - $p < 0,01$). Observou-se, também, diferenças estatísticas significati-

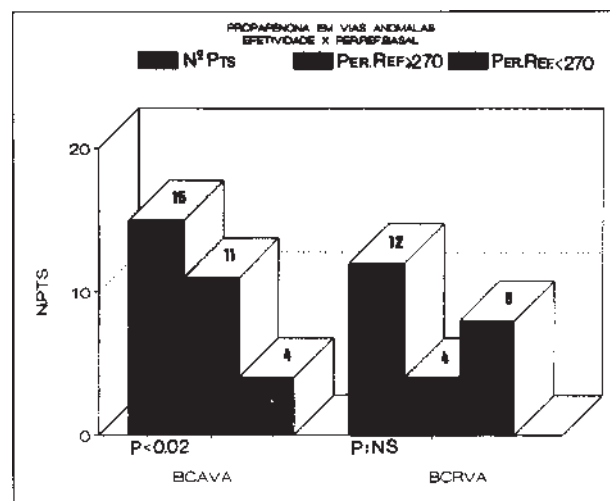


Fig. 1 - Correlação entre a indução pela propafenona, de bloqueio completo pela VA e período refratário basal. BCAVA - bloqueio completo anterógrado da via anômala no pós-droga; BCRVA - bloqueio completo retrogrado da via anômala no pós-droga.

vas quando comparou-se o grau de incremento entre os grupos I e II ($P < 0,05$).

Em relação a indução de taquicardias paroxísticas com extra-estímulo, observou-se em 18 pacientes sua ocorrência no controle e não no pós-droga; em 10 pacientes, sua indução no pré e pós-droga e em 6 pacientes somente no pós-droga. Em relação a ação da droga sobre outras estruturas cardíacas, observou-se que o período refratário efetivo anterógrado médio do nódulo AV do controle encontrava-se em 236 ± 40 ms, passando no pósdroga para 276 ± 57 ms ($p < 0,05$). Período refratário efetivo atrial no controle de 210 ± 23 ms, passando para 215 ± 57 ms no pós-droga. Período refratário efetivo ventricular direito no controle de 240 ± 34 ms e no pós-droga de 250 ± 40 ms. Ambas as variações não foram significativas.

Durante o desenvolvimento dos estudos e nas condições indicadas, não foram observados efeitos colaterais importantes com o uso do fármaco, apenas o aparecimento em 2 pacientes, de bloqueio do ramo direito transitório.

Discussão

Os resultados do presente estudo apóiam-se em um número muito mais significativo de pacientes do que os observados em trabalhos semelhantes publicados na literatura^{6,7}. Apesar disso, são comparáveis aos mesmos, inclusive em relação ao percentual de pacientes que desenvolveu BCA e BCR da VA por ação do fármaco (42% e

35%, respectivamente). Percentuais próximos a esses também foram observados com o uso de outras drogas como a procainamida, ajmalina, quinidina, quanto a presença de BCAA⁸⁻¹¹. Procainamida e ajmalina têm sido utilizadas por via venosa, com o intuito de separar populações com $PRAVA > < 270$ ms, para estratificar em termos de risco as mesmas; ocorrendo BCAA (desaparecimento da préexcitação) no pós-droga, o provável valor do PRA da VA seria >270 ms⁸⁻¹⁰ (sensibilidade de 90%, especificidade de 94%, valor preditivo positivo de 95% e negativo de 89%). Embora nossos resultados indicam ter a propafenona ação mais efetiva em pacientes com $PRAVA >270$ ms (BCAA em 15 pacientes; grupo I, 11 e grupo II, 4 pacientes - $p < 0,02$), notou-se, ao contrário da procainamida e ajmalina, ser a mesma capaz de interromper a condução da VA em condições de PREA muito curtos como nos casos 11, 20 e 38 com valores respectivos de 190, 220, 180ms (fig. 1). Isto sugere não depender exclusivamente dos valores basais dos PRAVA, a maior ou menor efetividade desse fármaco, e que o mesmo não deve ser usado como teste farmacológico não invasivo, para estratificação de risco de pacientes com pré-excitação ventricular - $PRAVA \pm 270$ ms, com sensibilidade de 61%, especificidade de 77%, valor preditivo positivo de 73% e negativo de 66% para tal finalidade. Em relação aos pacientes que não apresentaram BCAA no pós-droga, o comportamento foi distinto, com incremento da condução de 20% no grupo I e de 29% no grupo II.

Não existem trabalhos específicos, avaliando os

Tabela I - Resultados

Caso	Controle				Após Droga		Caso	Controle			Após Droga	
	CC	PREA	PRER	PREA	PRER	CC		PREA	PRER	PREA	PRER	
1	560	280	260	420	320	21	640	220	-	280	-	
2	840	320	240	840*	340	22	800	340	300	600*	360	
3	920	-	350	-	390	23	560	300	-	320	-	
4	500	340	380	380	410	24	800	420	310	800*	800*	
5	560	290	260	370	290	25	800	290	240	700*	700*	
6	650	240	-	310	-	26	860	390	220	700*	700*	
7	1200	260	290	360	330	27	800	-	320	-	600*	
8	640	290	260	600*	600*	28	750	580	200	700*	700*	
9	730	230	290	290	300	29	560	230	220	300	320	
10	540	200	280	310	280	30	650	230	250	320	290	
11	720	190	260	650*	650*	31	680	290	240	320	320	
12	500	200	240	290	260	32	800	320	240	750*	750*	
13	450	280	280	320	280	33	680	290	360	600*	360	
14	680	290	-	600*	-	34	540	-	290	-	290	
15	560	260	260	290	260	35	570	220	180	240	220	
16	750	260	220	600*	600*	36	560	210	240	250	240	
17	680	280	260	340	380	37	660	200	-	300	-	
18	480	220	220	270	280	38	570	180	280	600*	600*	
19	720	-	240	-	320	39	760	300	280	750*	750*	
20	560	220	-	600	-	40	560	240	220	280	600*	

CC= ciclo sinusal médio no controle; PREA= período refratário efetivo anterógrado da via anômala; PRER= período refratário efetivo retrógrado da via anômala; - = sem condução anterógrada ou retrógrada pela via anômala; * = bloqueio da condução pela via anômala no pós-droga.

efeitos de fármacos sobre o PRER das VA em função dos períodos retratários basais. A propafenona apresentou efeitos distintos em relação a sua atuação sobre a condução anterógrada e retrógrada das VA. Houve maior número de BCRVA com PRRVA <270 do que >270ms (8/4 em 12 pacientes). O grau de incremento da refratariedade nos pacientes que não apresentaram BCRVA e PRR <270ms, foi mais expressivo (grupo I com 11% e grupo II com 32% de incremento). Isto significa que a droga poderá melhor atuar frente a valores <270ms dos períodos refratários das VA. Resultados semelhantes foram observados com a amiodarona¹², com incremento de 26% sobre o PREA e de 40% sobre o PRER das VA. O efeito de uma droga sobre o PRRVA é fundamental em termos de profilaxia das crises reentrantes de taquicardias paroxísticas, pois a perpetuação do mecanismo envolve o retorno dos estímulos elétricos para os átrios através da condução retrógrada pela VA.

Em relação aos efeitos da droga sobre a indução de taquicardias paroxísticas em laboratório de eletrofisiologia, os resultados foram conflitantes. Embora o fármaco tenha mostrado um efeito protetor em termos de indução, pois dos 34 pacientes em condução retrógrada pela VA, em 18 (53%) houve desencadeamento da taquiarritmia apenas no controle; em 10 ocorreu no pré e pós-droga e, em 6, apenas no pós-droga (29% e 18%, respectivamente). Assim, os resultados mostraram-se muito distribuídos, não obtendo-se significância estatística com os mesmos. Quanto a ação da propafenona sobre as outras estruturas cardíacas, nossos resultados já eram esperados, exercendo uma ação nítida sobre o nódulo AV, possivelmente por seu efeito beta-bloqueante e pouco expressiva sobre os períodos retratários atrial e ventricular direito³.

Os efeitos agudos e crônicos de uma droga dependem de diversas variáveis, especialmente aquelas relacionadas com a farmacocinética e farmacodinâmica da mesma; assim, nem sempre são correlacionáveis em termos de efetividade. Em relação à propafenona, trabalhos têm demonstrado uma correlação satisfatória entre os efeitos por via venosa e oral^{6,7,13}. Assim, nossos resultados permitem algumas considerações clínicas de interesse. O importante efeito sobre a condução anterógrada das VA, permite um adequado uso desse fármaco naquelas condições agudas em que se deseja reduzir a resposta

ventricular, como na fibrilação e flutter atriais, tratados prioritariamente com cardioversão elétrica. Sua expressiva ação sobre a condução retrógrada das VA, permite em termos teóricos, que a droga seja usada de forma satisfatória na profilaxia das crises das taquicardias paroxísticas por pré-excitação ventricular, ou mesmo, em vias anômalas ocultas. O mecanismo dessas arritmias envolve um movimento macro-reentrante, com participação retrógrada das VA, sendo importante uma atuação específica sobre essa estrutura para controle das crises de taquicardias paroxísticas, frequentes na condição aqui estudada.

Referências

1. Gallagher JJ, Sealy WC, Anderson RW et al - Cryosurgical ablation of accessory atrioventricular connections. A method for correction of the pre-excitation syndrome. *Circulation*, 1977; 55: 471-9.
2. Schemmman MM, Evans GT - A summary report of the percutaneous cardiac mapping and ablation registry. In Brugada P, Wellens HJJ, (Eds) - *Cardiac Arrhythmias: Where to Go From Here?* Mount Kisco NY. Futura Publishing Co, 1987; p. 529-38.
3. Vaughan Williams EM - Significance of classifying antiarrhythmic actions since the cardiac arrhythmias suppression trial. *J Clin Pharmacol*, 1991; 31: 123-35.
4. Hammill S - Use of propafenone in patients with supraventricular tachycardia. *J Electrophysiol*, 1987; 1: 561-7.
5. Pritchett ELC, MacCarthy EA, Wilkinson WE - Propafenone treatment of symptomatic paroxysmal supraventricular arrhythmias. *Ann Intern Med*. 1991; 114: 539-44.
6. Breithardt G, Borggrefe M, Wiebringhaus E, Seipel L - Effect of propafenone in the Wolff-Parkinson-White syndrome: electrophysiologic findings and long-term follow-up. *Am J Cardiol*, 1984; 54: 29D-39D.
7. Ludmer PL, McGowan NE, Antman EM, Friedman PL - Efficacy of propafenone in Wolff-Parkinson-White syndrome: electrophysiologic findings and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*, 1987; 9: 1357-63.
8. Wellens HJJ, Bar FW, Gorgels AP, Vanagt EJ - Use of ajmaline in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome to disclose short refractory period of the accessory pathway. *Am J Cardiol*, 1980; 45: 130-3.
9. Wellens HJJ, Braat S, Brugada P, Gorgels APM, Bar FW - Use of procainamide in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome to disclose a short refractory period of the accessory pathway. *Am J Cardiol*, 1982; 50: 1087-9.
10. Chimienti M, Moizi M, Klersy C, Guasti L, Salemo JA - A modified test for prediction of the effective refractory period of the accessory pathway in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol*, 1987; 59: 164-5.
11. Wellens HJJ, Durrer D - Effect of procaine-amide, quinidine and ajmaline in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation*, 1974; 50: 114-20.
12. Feld GK, Nademanee K, Weiss J, Stevenson W, Singh BN - Electrophysiologic basis for the suppression by amiodarone of orthodromic supraventricular tachycardias complicating pre-excitation syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 1984; 3: 1298-307.
13. Manolis AS, Katsaros C, Cokkinos DV - Electrophysiological and electropharmacological studies in pre-excitation syndromes: results with propafenone therapy and isoproterenol infusion testing. *Eur Heart J*, 1992; 13: 1489-95.