

## 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 mesma<sup>1-2</sup>. 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 IC<sup>3</sup>, tem sido considerada eficaz para esta finalidade, atuando tanto sobre o nódulo AV como sobre as vias anômalas (VA)<sup>4-5</sup>.

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-

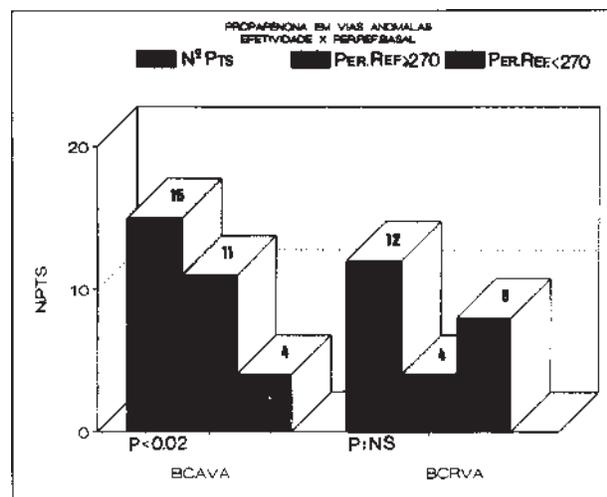


Fig. 1 - Correlação entre a indução pela propafenona, de bloqueio completo pela VA e período refratário basal. BCAVA - bloqueio completo anterógrado da via anômala no pós-droga; BCRVA - bloqueio completo retrogrado da via anômala no pós-droga.

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  $236 \pm 40$ ms, passando no pósdroga para  $276 \pm 57$ ms ( $p < 0,05$ ). Período refratário efetivo atrial no controle de  $210 \pm 23$ ms, passando para  $215 \pm 57$ ms no pós-droga. Período refratário efetivo ventricular direito no controle de  $240 \pm 34$ ms e no pós-droga de  $250 \pm 40$ 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<sup>6,7</sup>. 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 BCAA<sup>8-11</sup>. 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  $>270$ ms<sup>8-10</sup> (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 amiodarona<sup>12</sup>, 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 direito<sup>3</sup>.

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<sup>6,7,13</sup>. 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.