

Alterações Eletrofisiológicas e Ecocardiográficas Agudas do Xamoterol em Pacientes Chagásicos Crônicos com Disfunção do Nó Sinusal

Ricardo Ladeira, Carlos Tosta, João Pimenta
São Paulo, SP

Objetivo - Avaliar a ação do xamoterol (Corwin) - droga agonista parcial dos receptores b-adrenérgicos - em chagásicos crônicos com disfunção do nó sinusal sintomática e conseqüentemente portadores de marcapasso para estimulação atrial definitiva.

Métodos: - Foram avaliados 10 pacientes (5 homens e 5 mulheres, idade média 46 anos) em ritmo sinusal basal (marcapasso inibido) e nas frequências de 60, 80 e 100ppm, com reprogramação externa do gerador, estudando-se a frequência do ritmo sinusal, o tempo de recuperação do nó sinusal e o ponto de Wenckebach. A seguir foram submetidos a avaliação ecocardiográfica para análise do desempenho sistólico do ventrículo esquerdo, com cálculo da fração de ejeção e da percentagem de encurtamento fracional durante ritmo espontâneo basal e nas frequências de 60, 80 e 100ppm. Todo esse protocolo foi feito antes e após injeção endovenosa de 5 mg de xamoterol

Resultados - Houve aumento estatisticamente significativa da frequência cardíaca sinusal basal e da frequência em que surgia bloqueio A V do tipo I (ponto de Wenckebach) e diminuição, também estatisticamente significativa do tempo de recuperação do nó sinusal, sugerindo uma ação b-adrenérgica agonista sobre os parâmetros eletrofisiológicos. A função ventricular melhorou significativamente apenas quando foram comparados os valores em ritmo sinusal basal (marcapasso inibido), antes e após o xamoterol. Sob ação do marcapasso em outras frequências, houve incremento consistente do desempenho sistólico do ventrículo esquerdo em todos os pacientes mas sem significado estatístico.

Conclusão: Xamoterol mostrou ser uma droga b-adrenérgica agonista parcial em chagásicos crônicos quando o tono simpático está baixo, com ação mais marcante sobre os parâmetros eletrofisiológicos.

Palavras-chave: xamoterol, doença do nó sinusal, doença de Chagas

Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo

Correspondência: João Pimenta

Rua das Camélias, 357 - CEP 04048-060 São Paulo, SP

Recebido para publicação em 12/1/93

Aceito em 8/3/1993

Acute Electrophysiologic and Echocardiographic Effects of Xamoterol in Long-term Chagasic Patients With tinus Nodal Dysfunction

Purpose: To evaluate xamoterol (Corwin) - a partial b-adrenergic receptor agonist - in long-term chagasic patients with symptomatic sinus node dysfunction previously treated with permanent atrial pacemaker.

Methods: Ten patients with permanent AAI pacing were studied. Initially, in spontaneous rhythm (sinus rhythm due to inhibition of the pacemaker) and under atrial pacing with rate of 60, 80 and 100ppm with temporary external programming of the pulse generator were evaluated. Basic heart rate, maximal sinus node recovery time and the point at which Wenckebach AV block was achieved were recorded. After that, echocardiographic evaluation was performed to analyze the left ventricular performance with ejection fraction calculation and the percentage of the fractional shortening during spontaneous rhythm and under atrial pacing with rate of 60, 80 and 100ppm. This protocol was repeated after 5mg of intravenous xamoterol.

Results: Five men and 5 women (mean age of 46 were studied. Xamoterol increased the basic heart rate, the rate at which the Wenckebach AV block was achieved and shortened the maximal sinus node recovery time (statistically significant) suggesting a b-adrenergic agonist action of the drug. Left ventricular performance showed significant improvement only when the values in sinus rhythm (during inhibition of the pulse generator) were compared. Under atrial pacing, left ventricular function was consistently improved in all patients but with no significance.

Conclusion: Xamoterol showed to be a b-adrenergic receptors agonist in long-term chagasic patients with sinus node dysfunction at rest, when the simpatic tone was low, with evident action on the electrophysiologic parameters.

Key-words: Chagas' disease, sinus nodal dysfunction, xamoterol

Arq Bras Cardiol, volume 61, nº3, 165-169, 1993

O xamoterol (Corwin) é uma droga que age como agonista parcial dos receptores b-adrenérgicos quando o tono simpático é baixo (durante o repouso) e como antagonista, quando o tono está aumentado (durante exercício). Esta forma de ação foi documentada em trabalhos experimentais e estudos clínicos em indivíduos normais e coronarianos crônicos ¹⁻³.

Como a cardiopatia chagásica pode provocar distúrbios sino-atriais, cuja manifestação clínica é uma bradiarritmia sinusal, provavelmente devido à denervação autonômica do nó sinusal ^{4,5}. O emprego de drogas agonistas dos receptores b-adrenérgicos para restaurar o tônus simpático poderia ser útil na terapêutica desses pacientes, pois, até o momento, a solução disponível é o implante de marcapasso definitivo.

Para testar esta hipótese, foi estudada a ação do xamoterol sobre o sistema excito-condutor cardíaco bem como sobre a contratilidade ventricular esquerda, de pacientes chagásicos crônicos portadores de disfunção do nó sinusal já tratados com implante de marcapasso definitivo, operando no modo AAI, sob diferentes freqüências de estimulação atrial.

Métodos

Foram estudados 10 pacientes, chagásicos crônicos, de qualquer sexo ou idade, portadores de disfunção do nó sinusal já com marcapasso definitivo, operando no modo AAI, nas classes funcionais I e II da New York Heart Association. Após o protocolo ter sido aprovado pela Comissão de Ética do Hospital e obtido o consentimento por escrito, todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação eletrofisiológica não-invasiva, através do marcapasso já implantado ^{6,7} e ecodopplercardiográfica. Todas as avaliações foram feitas com os pacientes em repouso. Resumidamente, através da programação externa do gerador pode-se alterar a sua freqüência de estimulação, de forma temporária, para avaliar o ponto de Wenckebach, bem como inibi-lo e, assim, estudar o tempo de recuperação do nó sinusal e a freqüência sinusal espontânea, analisando-se o intervalo A-A (intervalo entre duas ondas atriais de origem sinusal). Após o término da avaliação eletrofisiológica, os pacientes foram submetidos a ecocardiograma bidimensional para análise do desempenho sistólico do ventrículo esquerdo, com cálculo da fração de ejeção ⁸ e da porcentagem de encurtamento fracional ^{9,10}. Esses parâmetros foram obtidos com o gerador inibido (em ritmo sinusal) e com freqüências atriais de 60, 80 e 100ppm.

Todo o protocolo foi repetido 90 a 120min após a administração endovenosa de 5mg de xamoterol, em *bolus*, intervalo de tempo em que os pacientes permaneceram em

repouso, em decúbito dorsal com monitorização eletrocardiográfica contínua e da pressão arterial com manguito no braço direito, a cada 15min.

Para a análise dos resultados foi aplicado o teste de Wilcoxon ¹¹ com a finalidade de comparar, para cada paciente, os resultados observados nos períodos pré e pós-droga. Aplicou-se, ainda, a análise de variância por postos de Friedman ¹¹ com o objetivo de comparar os resultados observados em ritmo sinusal e sob ação do marcapasso atrial nas freqüências de 60, 80 e 100ppm.

Resultados

O grupo analisado era composto de 5 homens e 5 mulheres, com idades entre 39 e 66 (média 46) anos. O eletrocardiograma convencional mostrou que todos tinham ritmo sinusal bradicárdico, quando o gerador era inibido externamente sendo que 6 tinham complexos QRS normais e 4 bloqueio completo do ramo direito (em 2 associado a hemibloqueio anterior esquerdo).

Eletrofisiologicamente, com os pacientes em repouso, o xamoterol provocou diminuição estatisticamente significativa do intervalo A-A (conseqüente aumento da freqüência cardíaca), do intervalo entre os estímulos em que havia bloqueio A-V do 2º grau, tipo I (ponto de Wenckebach) e do tempo máximo de recuperação do nó sinusal (tab. b, sugerindo ação b-adrenérgica agonista da droga sob estas condições).

A análise ecocardiográfica foi feita de 2 formas: comparação dos resultados numa determinada situação, em controle ou após a droga, mas em diferentes freqüências de estimulação e análise dos resultados, antes e após a droga mas numa mesma freqüência. Assim, não

Tabela I - Resultados do estudo eletrofisiológico (medidas em ms)

| | Análise de Wilcoxon (n = 10) | | | | | |
|-----------------|------------------------------|-------|------|-------|---------------------|-------|
| | Intervalo A - A | | TMRS | | Ponto de Wenckebach | |
| | pré | pós | pré | pós | pré | pós |
| Média | 1432 | 1172 | 3830 | 1957 | 455 | 411 |
| T Calculado | | 2 | | 2 | | 0 |
| Significância p | | <0,01 | | <0,01 | | <0,01 |

Tabela II - Porcentagem de encurtamento sistólico do VE avaliada pela dopplerecografiografia

| | Ritmo Sinusal | Análise de Fridman (n = 8) | | | |
|------------|---------------|----------------------------|------|------------------------|--------------------------------------|
| | | 60 | 80 | 100(pulsos por minuto) | |
| Pré-Corwin | 35,8 | 34,8 | 35,1 | 33,4 | x ² calculado = 0,27 (NS) |
| Pós-Corwin | 39,0 | 36,3 | 3,1 | 37,5 | x ² calculado = 2,62 (NS) |

houve diferenças significativas do desempenho sistólico do ventrículo esquerdo entre as 4 frequências cardíacas avaliadas (ritmo sinusal, 60, 80 e 100bpm), em controle ou após a administração do Corwin, sugerindo que apenas o aumento da frequência cardíaca não provoca alterações significativas da função ventricular esquerda (tab. II e III). Quando foram comparados os valores da função sistólica entre a condição pré com a pós-droga nas mesmas frequências de programação do marcapasso (tab. IV e V), observou-se uma melhora na função sistólica do ventrículo esquerdo de modo significativo somente na condição de ritmo sinusal (com o gerador inibido). Nas demais frequências programadas houve incremento da fração de ejeção e da percentagem de encurtamento fracional do ventrículo esquerdo após a administração do xamoterol, porém não estatisticamente significativa. A tabela VI mostra que o ganho percentual na função sistólica

| Tabela III - Fração de ejeção avaliada pela dopplerecografiografia | | | | | |
|--|------|------|------|--------------------------------------|--|
| Análise de Fridman (n = 8) | | | | | |
| Ritmo Sinusal | 60 | 80 | 100 | (pulsos por minuto) | |
| Pré-Corwin 0,73 | 0,72 | 0,72 | 0,69 | x ² calculado = 0,28 (NS) | |
| Pós-Corwin 0,76 | 0,73 | 0,72 | 0,74 | x ² calculado = 3,08 (NS) | |

| Tabela IV - Percentagem de encurtamento sistólico do VE avaliada pela ecoplerecografiografia | | | | | | | | |
|--|-------|-----|--------|-----|--------|------|--------|------|
| Análise de Wilcoxon (n=8) | | | | | | | | |
| R. Sinusal | 60 | | 80 | | 100* | | | |
| | (n=8) | | (n=10) | | (n=10) | | (n=10) | |
| | pré | pós | pré | pós | pré | pós | pré | pós |
| Média | 35,8 | 39 | 34,7 | 37 | 34,6 | 36,9 | 32,8 | 37,4 |
| T Calculado | 3 | | 15 | | 18 | | 8 | |
| significância | 35,8 | 39 | 34,7 | 37 | 34,6 | 36,9 | 32,8 | 37,4 |

| Tabela V - Fração de ejeção avaliada pela ecoplerecografiografia | | | | | | | | |
|--|-------|------|--------|------|--------|------|--------|------|
| Análise de Wilcoxon (n=8) | | | | | | | | |
| R. Sinusal | 60 | | 80 | | 100* | | | |
| | (n=8) | | (n=10) | | (n=10) | | (n=10) | |
| | pré | pós | pré | pós | pré | pós | pré | pós |
| Média | 0,73 | 0,76 | 0,72 | 0,74 | 0,72 | 0,73 | 0,69 | 0,74 |
| T Calculado | 3 | | 17,5 | | 18 | | 11 | |
| significância | <0,05 | | NS | | NS | | NS | |
| * pulso por minuto | | | | | | | | |

| Tabela VI - Avaliação ecoplerecografiografia | | | | |
|--|-------|--------|--------|--|
| Ganho Percentual - Pré vs. Pós Corwin | | | | |
| Análise de Fridman | | | | |
| Ritmo Sinusal | 60 | 80 | 100* | |
| | (n=8) | (n=10) | (n=10) | (n=10) |
| % Médio | 9,33 | 4,89 | 3,4 | 10,72 x ² calculado = 1,95 (NS) |
| FE média | 5,44 | 2,15 | 1,19 | 5,82 x ² calculado = 4,2 (NS) |
| * pulsos por minuto | | | | |

do ventrículo esquerdo após a droga, nas diferentes formas de programação do marcapasso foi sempre positivo embora estatisticamente não significativo, mostrando o efeito discreto mas real de b-agonista neste grupo de pacientes, com o estudo sempre feito em repouso quando o tono adrenérgico é baixo.

Não foram observadas arritmias, variação da pressão arterial ou qualquer manifestação que pudesse ser definida como reação adversa à droga até 150min após a injeção do xamoterol.

Discussão

O xamoterol, agonista cardioseletivo parcial dos receptores b-adrenérgicos, com 43% da atividade simpatomimética intrínseca da isoprenalina¹, é b-agonista quando o tônus simpático está baixo, como durante o repouso ou quando o nível plasmático de norepinefrina está abaixo de 400pg/ml e b-bloqueador, quando o tono estiver aumentado, dificultando o aumento da frequência cardíaca, durante o exercício ou com norepinefrina acima de 500pg/ml³.

A ação do xamoterol já foi investigada em pacientes coronarianos crônicos, provocando diminuição do limiar de dor durante o esforço, devido à queda do duplo produto e portanto, diminuição do consumo de oxigênio, sem deprimir a contratilidade miocárdica comprovando ser uma droga com características especiais¹². Outros estudos comprovaram suas ações de agonista parcial dos receptores b-adrenérgicos, melhorando o desempenho ventricular esquerdo, sem produzir grandes elevações da frequência cardíaca ou induzir a situações de isquemia^{10,13,14}. Posteriormente, alguns trabalhos demonstraram que pode ser benéfico em portadores de insuficiência cardíaca, principalmente nas formas leve e moderada^{15,16}. Como a função sistólica residual na insuficiência cardíaca grave é dependente de intensa atividade simpática e, como o xamoterol tem fraca ação agonista dos b-receptores, ao ocupar estes receptores, promove uma queda na função sistólica, sendo ineficiente ou até mesmo deletéria em pacientes com falência grave, devido ao

excessivo tono simpático presente^{16,17}. Foi usado também em pacientes não-chagásicos com disfunção do nó sinusal sintomático, com melhora em metade dos pacientes tratados¹⁸.

A cardiopatia chagásica crônica produz lesões difusas no sistema excito-condutor cardíaco podendo provocar alterações sino-atriais comprovadas através de trabalhos clínicos e histopatológicos que demonstraram que a bradicardia sinusal nesses indivíduos deve-se a uma denervação do nó sinusal por diminuição dos neurônios cardíacos principalmente da área parassimpática sem um significativo aumento do tono simpático¹⁹⁻²². Este fenômeno foi comprovado em trabalhos clínicos clássicos em que a atropina e o esforço físico não provocavam um aumento da frequência cardíaca no mesmo grau que ocorria em indivíduos normais e nem se observava a bradicardia reflexa que ocorre em aumento súbito da pressão arterial induzida pelo metaraminol^{4,23,24}. Por outro lado, observou-se também, destruição do nó sinusal, o que poderia ser a causa dessa disfunção sinusal²¹. Isso se traduz por uma bradicardia sinusal, geralmente sintomática cujo tratamento é feito atualmente apenas com o implante de marcapasso já que não se dispõe de preparações orais de substâncias simpatomiméticas ou vagolíticas e que possam ser usadas de rotina.

Assim, este é o primeiro estudo conduzido em chagásicos crônicos com disfunção do nó sinusal para testar a ação de uma droga que possa ser uma alternativa no tratamento da bradicardia sinusal sintomática. Todos os pacientes estudados, nesta série, eram portadores de marcapassos, operando no modo AAI, o que tornou possível estudar as funções eletrofisiológicas e ecocardiográficas, usando-se diferentes programações externas do gerador.

A avaliação eletrofisiológica, embora não-invasiva, permitiu demonstrar que o xamoterol promoveu de modo significativo ação agonista sobre as funções que dependem do tônus simpático, aumentando a frequência sinusal, o ponto de Wenckebach e diminuindo o tempo máximo de recuperação sinusal. Isso sugere que tais alterações, na cardiopatia chagásica crônica, dependem de uma diminuição do tono simpático, provavelmente secundária à denervação autonômica ou alteração parcial intrínseca do nó sinusal e que o xamoterol exerceu uma ação agonista sobre os receptores β_1 -adrenérgicos.

Embora o xamoterol tenha provocado uma melhora da função ventricular esquerda, isso só foi estatisticamente significativo quando comparado os valores em ritmo sinusal, já que os vários parâmetros avaliados, antes ou após a droga, mostraram que a variação da frequência não modificou os índices de função ventricular, provavelmente devido ao limitado número de pacientes estudados. Isso leva a concluir que a ação β_1 -estimulante do xamoterol sobre a função ventricular esquerda não foi observada com a mesma magnitude que ocorreu com os parâmetros eletrofisiológicos, sugerindo a possibilidade

de uma diminuição dos receptores β -adrenérgicos no miocárdio ventricular ou que a metodologia usada para avaliar a função ventricular seja menos sensível que o estudo eletrofisiológico. Por outro lado, a ação bloqueadora foi inexistente, confirmando os achados prévios da ação agonista parcial dos receptores β -adrenérgicos quando o tono simpático está baixo, também em chagásicos crônicos.

Estes achados indicam que o xamoterol tem uma ação agonista sobre os receptores β -adrenérgicos em pacientes chagásicos crônicos com disfunção do nó sinusal, em repouso, propiciando um aumento da frequência sinusal e melhorando a condução ao nível do nó AV com uma ação simpatomimética discreta na contratilidade ventricular esquerda. Esta ação eletrofisiológica parece ser mediada mais pelo sistema nervoso simpático que por ação direta da droga sobre as estruturas excito-condutoras cardíacas pois, se esta última assertiva fosse a verdadeira, ações simpatomiméticas também deveriam ocorrer em nível do miocárdio ordinário, fato observado mas de forma muito discreta. Se uma preparação oral desta droga possa vir a ser útil na manutenção da frequência cardíaca de chagásicos crônicos com bradiarritmias sinusais é uma hipótese que deverá ser submetida a melhores investigações, bem como uma possível ação β -bloqueadora em chagásicos em condições de esforço físico.

Agradecimentos

Ao Dr. José L. Chiesa, da Imperial Chemical Industries, Pharmaceutical Division, Mclesfield, Inglaterra, por aprovar o protocolo e fornecer ampolas de Corwin e aos Drs. Yara Juliano e Neil Ferreira Novo, da Escola Paulista de Medicina pela elaboração do tratamento estatístico.

Referências

1. Nuttall A, Snow HM - The cardiovascular effects of ICI 118,587: a β_1 -adrenoceptor partial agonist Br J Pharmacol, 1982; 77: 381-8.
2. Jennings G, Bobik A, Oddie C, Restall R - Cardiselectivity, kinetics, hemodynamics, and metabolic effects of xamoterol. Clin Pharmacol Ther, 1984; 35: 594-603.
3. Sato H, Inoue M, Matsuyama T, Ozaki H et al - Hemodynamic effects of the β_1 -adrenoceptor partial agonist xamoterol in relation to plasma norepinephrine levels during exercise in patients with left ventricular dysfunction. Circulation, 1987; 75: 213-20.
4. Amorim DS, Godoy RA, Manço JC, Tanaka A, Gallo Jr L - Effects of acute elevation in blood pressure and of atropine on heart rate in Chagas' disease. A preliminary report. Circulation, 1968; 38: 289-94.
5. Mott KE, Hagstrom JWC - The pathologic lesions of the cardiac autonomic nervous system in chronic Chagas' myocarditis. Circulation, 1965; 31: 273-86.
6. Fletcher R, Keimel J, Larca L, Cox J, Del Negro A, Di Bianco A, Singh S

- Non-invasive serial electrophysiologic testing using an implanted pacemaker to track chest wall stimuli. *Am J Cardiol*, 1981; 47(abst): 392.
7. Valente N, Pimenta J - Estimulação atrial não-invasiva em portadores de marcapasso AAI.M. *Arq Bras Cardiol*, 1987; 49(supl.1): 14.
 8. Carr KW, Engler RL, Forsythe JR, Johnson AD, Gosink B - Measurement of left ventricular ejection fraction by mechanical cross-sectional echocardiography. *Circulation*, 1979; 59:1196-206.
 9. Fortuin NJ, Sherman ME, Hood WP Jr, Craig E - Determination of left ventricular volumes by ultrasound. *Circulation*, 1971; 44: 575-84.
 10. Lewis RP, Sandler H - Relationship between changes in left ventricular dimension and the ejection fraction in man. *Circulation*, 1971; 44: 548-57.
 11. Siegel S - *Estatística Não Paramétrica*. México, Editorial Trillas, 1975.
 12. Detry JMR, Decoster PM, Buy JJ, Rousseau MF, Brasseur LA - Antianginal effects of corwin, a new beta-adrenoceptor partial agonist. *Am J Cardiol*, 1984; 53:439-43.
 13. Erlemeier HH, Kupper W, Bleifeld W - Exercise capacity, arrhythmias, humoral and chemical parameters during long-term therapy with xamoterol. *Int J Cardiol*, 1990; 28: 197-208.
 14. Rousseau MF, Pouleur H, Vincent MF - Effects of a cardioselective beta, partial agonist (corwin) on left ventricular function and myocardial metabolism in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1983; 51: 1267-74.
 15. Vigholt-Sorensen EV, Faergman O, Snow HM - Effects of xamoterol, a B₁ adrenoceptor partial agonist, in patients with ischaemic dysfunction of the left ventricle. *Br Heart J*. 1989; 62:335-41.
 16. The German and Austrian Xamoterol Study Group - Double-blind placebo controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure. *Lancet*, 1988; 1: 489-93.
 17. Bhatia SJS, Swedberg K, Chatterjee K - Acute hemodynamic and metabolic effects of ICI 118,587 (Corwin), a selective partial beta₁ agonist, in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1986; 111: 692-6.
 18. Tseu FL, Morley CA, Mackintosh AF - Oral xamoterol in patients with sinoatrial disease. *Br Heart J*. 1986; 56: 469-72.
 19. Brasil A - Autonomic sino-atrial block: new disturbance of the heart mechanism. *Arq Brasil Cardiol*, 1955;8: 159-69.
 20. Pimenta J, Miranda M, Pereira CB - Electrophysiologic findings in long-term asymptomatic chagasic individuals. *Am Heart J*. 1983; 106: 374-80.
 21. Andrade ZA, Andrade SG, Oliveira GB, Alonso DR - Histopathology of the conducting tissue of the heart in Chagas' myocarditis. *Am Heart J*. 1978; 95: 316-24.
 22. Amorim DS, Olsen EGJ - Assessment of heart neurons in dilated (congenitive) cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1982; 47: 11-8.
 23. Gallo Jr L, Marin Neto JA, Manço JC, Rassi A, Amorim DS - Abnormal heart rate responses during exercise in patients with Chagas' disease. *Cardiology*, 1975; 60: 147-62.
 24. Pereira MHB, Brito FS, Ambrose JA, Pereira CB, Levi GC, Neto VA, Martinez EE - Exercise testing in the latent phase of Chagas' disease. *Clin Cardiol*, 1984; 7: 261-5.