

## Estudo Comparativo entre Verapamil e Adenosina-Trifosfato no Tratamento das Taquicardias Paroxísticas Supraventriculares

João Fernando M. Ferreira; David Pamplona, Luiz Antonio M. César, Paulo F. Leite, Eduardo A. Sosa, Protásio Lemos da Luz, Giovanni Bellotti  
São Paulo, SP

**Objetivo** - Comparar a eficácia e segurança da adenosina-trifosfato (ATP) e verapamil endovenosos na reversão das taquicardias paroxísticas supraventriculares (TPSV).

**Métodos** - Foram analisados 50 pacientes com diagnóstico de TPSV pelo eletrocardiograma convencional. Excluíram-se aqueles com insuficiência cardíaca, quadro isquêmico agudo, uso de dipiridamol e metilxantinas. Os pacientes foram distribuídos por sorteio em dois grupos: A) ATP em bolo de 10 ou 20mg; V) verapamil em infusão rápida de até 15mg. Avaliaram-se sucesso, tempo de reversão, dose empregada e efeitos colaterais.

**Resultados** - Ocorreu sucesso na reversão em 96% do grupo A e em 92 % do grupo V ( $p= 1,0$ ). O tempo médio de reversão foi de 30s no grupo A e 248s no V. Efeitos colaterais foram encontrados em 33% no grupo A, e não ocorreram no grupo V

**Conclusão** - O ATP é uma opção atraente para a reversão das TPSV, apresentando efeitos colaterais fugazes, podendo ser droga de escolha no tratamento desses episódios na presença de disfunção ventricular.

**Palavras-chave:** arritmia supraventricular, verapamil, adenosina

### Adenosin-Three Phosphate Compared with Verapamil to Treat Paroxysmal Supraventricular Tachycardia

**Purpose** - To evaluate the efficacy and safety of intravenous (IV) adenosine-triphosphate (ATP) and verapamil to convert acute episodes of paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT) to sinus rhythm.

**Methods** - Fifty patients with PSVT were randomized in two groups: A) 25 treated with IV bolus of ATP (10 or 20mg), and V) 25 treated with IV verapamil, up to 15mg, during 3min. We evaluated the time delay necessary to convert the arrhythmia, doses, and side-effects. Patients with acute ischemic syndromes (<3 weeks), severe congestive heart failure, and treatment with dipyridamole or methylxanthine were excluded.

**Results** - There were no differences between the two groups regarding to age, sex, and success rate. The average time till reversal were respectively, 30s and 248s for ATP and verapamil. Ventricular ectopy and general discomfort were observed in 33% of patients receiving ATP, where as no side-effects occurred in group V.

**Conclusion** - ATP is a good option to convert rapidly PSVT to sinus rhythm and, probably, could be the first choice to treat PSVT patients with ventricular dysfunction.

**Key-words:** paroxysmal supraventricular tachycardia, verapamil, adenosine

Arq Bras Cardiol, volume 66 (nº2), 55-57,1996

A adenosina vem sendo utilizada como tratamento de escolha das taquicardias paroxísticas supraventriculares (TPSV) que envolvem o nó atrioventricular (AV), em substituição ao clássico uso do verapamil<sup>1</sup>. Classificada como agonista purinérgico, a adenosina é um nucleosídeo endógeno formado pela desfosforilação intra e extracelular do AMP em vários

tecidos a partir do ATP, ADP e SAH (s-adenosilhomocistefina). Sua degradação para iosina ocorre no meio intracelular especialmente em células do endotélio e hemáceas<sup>2</sup>.

O mecanismo de ação da adenosina se fez através de receptores específicos, existindo até o momento dois tipos identificados: A<sub>1</sub> encontrados nos tecidos, como o miocárdio, e A<sub>2</sub> presente nas células musculares lisas da vasculatura e do endotélio. O estímulo dos receptores A<sub>1</sub> leva ao aumento da condução dos canais de potássio com hiperpolarização celular nos nós AV e sinoatrial, com conseqüente diminuição da automaticidade e da condução elétrica, além de deprimir a contratilidade atrial. Há

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP

Correspondência: João Fernando M. Ferreira - Incor - Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - 2º - 05403-000 - São Paulo - SP

Recebido para publicação em 1/8/95

Aceito em 21/8/95

também efeitos indiretos através do antagonismo às catecolaminas que atuam sobre os receptores adenilciclase dependentes, levando à diminuição do influxo de cálcio, através de canais específicos. Já o estímulo dos receptores  $A_2$ , na musculatura lisa da vasculatura e no endotélio, leva a vasodilatação coronariana e sistêmica<sup>3</sup>. Existe importância clínica nas interações medicamentosas da adenosina com outras drogas, sendo que o dipiridamol diminui a reabsorção celular da adenosina e, conseqüentemente, *seu pool* intracelular<sup>4</sup>, e as metilxantinas que atuam como antagonistas competitivos nos receptores  $A_1$ <sup>5</sup>.

A adenosina pode ser utilizada como agente terapêutico ou no auxílio diagnóstico. Desta forma, serve para a pesquisa da reserva coronariana, sensibilização de provas de isquemia miocárdica e no diagnóstico de taquiarritmias, através da diminuição da resposta ventricular. No momento, o principal uso clínico é na reversão das TPSV quando o nó AV é parte integrante do circuito de reentrada<sup>6</sup>. As doses preconizadas são de 2 a 12mg por via endovenosa (EV), em bolo, parecendo que a via de infusão por veia central necessita de doses menores<sup>7</sup>. Há também a possibilidade de se utilizar o ATP, que rapidamente é metabolizado para adenosina, exercendo assim a sua ação, com doses descritas de 10 a 20mg em bolo EV.

Há vários anos o verapamil vem sendo utilizado como droga de primeira escolha para a reversão das TPSV. Desde que se comprovou a eficácia da adenosina, além de sua ação rápida, esta passou a ser nova opção, e por muitos considerada droga de escolha para a reversão dessas arritmias<sup>8</sup>. Assim, decidimos comparar a eficácia e segurança do uso da adenosina-trifosfato (ATP) e do verapamil EV na reversão das TPSV.

### Métodos

Foram estudados 50 pacientes, sendo 33 mulheres, com idades entre 17 e 82 (média  $53 \pm 14$ ) anos, admitidos, consecutivamente, em nossa Unidade de Emergência com episódio de TPSV, diagnosticados pelo eletrocardiograma (ECG) convencional de 12 derivações. Foram excluídos os casos com presença de repercussão hemodinâmica caracterizados pela presença de pressão arterial  $<90 \times 60$  mmHg e manifestações periféricas de bai-

xo débito cardíaco, história de insuficiência cardíaca congestiva em uso de diuréticos e/ou vasodilatadores, relato de angina instável ou infarto do miocárdio recente de até 3 semanas, e uso de dipiridamol ou metilxantinas.

De forma aleatória, os pacientes foram distribuídos em 2 grupos (tab. I) e receberam: grupo V) verapamil EV na dose de até 15mg em infusão de até 3min; grupo A) ATP EV na dose de 10 ou 20mg em bolo. Se, após a administração da droga, evidenciavam-se diagnósticos de fibrilação, flutter ou taquicardia atrial, procedia-se a exclusão desses pacientes da análise.

Em 54% dos pacientes havia antecedente de episódio prévio de TPSV, em 12% hipertensão arterial, e em 10% outras doenças, como insuficiência coronariana, miocardiopatia hipertrófica e valvulopatia.

Avaliaram-se o sucesso, a dose média e o tempo para reversão da arritmia, e presença de efeitos colaterais. Após 15min da administração da dose máxima especificada, em não havendo sucesso, tentou-se a reversão com a droga do outro grupo. Na seqüência, com o objetivo de se avaliar eventual recorrência da arritmia, os pacientes foram observados por mais 30min após a reversão para ritmo sinusal.

### Resultados

No grupo A, ocorreu sucesso na reversão da TPSV com a dose de 10mg, com exceção de dois casos nos quais se utilizaram 20mg, sendo um deles sem sucesso. No grupo V, houve reversão da arritmia com a dose média de  $9,38 \pm 3,9$ mg (2.5 a 15), ocorrendo dois casos de insucesso (tab. II), nos quais administrou-se ATP na dose de 10mg com sucesso de reversão. No único caso de insucesso de reversão do grupo A, foi utilizado 15mg de verapamil com sucesso. O percentual de reversão foi de 96% para o grupo A e de 92% para o grupo V. Utilizan-

Tabela I - Características dos pacientes

Grupo	Idade média (anos)	Sexo		Antecedentes(%)		
		M	F	História de TPSV	HAS	Outros
A	$55,2 \pm 15,0$	8	17	60	8	8
V	$51,0 \pm 13,7$	9	16	48	16	12
Total		17	33	54	12	10

A- adenosina; V- verapamil; TPSV- taquicardia paroxística supraventricular; HAS- hipertensão arterial sistêmica

Tabela II - Porcentual de reversão, tempo de reversão, recorrência e dose média

	A	V
Sucesso (%)	96*	92*
Tempo médio de reversão (s)	$29,6 \pm 11,6$	$248,0 \pm 152,5$
Recorrência (%)	4	4
Dose média (mg)	$10,8 \pm 2,7$	$9,3 \pm 3,9$

A- adenosina; V- verapamil; \* p= 1,0

Tabela III - Efeitos colaterais (%)

	GRUPO	
	A	V
Hipotensão	-	-
Assistolia	-	-
Mal-estar	33,3	-
Dor torácica	18,5	-
Arritmia ventricular	33,3	-

A- adenosina; V- verapamil

do o teste estatístico de Fisher não ocorreu diferença estatisticamente significativa com relação à taxa de sucesso dos dois grupos. O tempo necessário para reversão variou de 5 a 57 (média  $29,6 \pm 11,6s$ ) no grupo A, e de 60 a 660s (média  $248 \pm 152,5s$ ) no grupo V ( $p < 0,0001$ ). Em um paciente do grupo A tivemos recorrência da arritmia 10min após sua reversão, o mesmo ocorrendo com o uso posterior de verapamil. Mal estar, extra-sístolia ventricular e peso torácico foram os efeitos colaterais mais freqüentes no grupo A, encontrados, respectivamente, em 33,3, 33,3 e 18,5% dos pacientes, não ocorridos no grupo V (tab. III).

### Discussão

Nossos resultados confirmam os de outros<sup>5,7,8</sup>, quanto à eficácia do uso terapêutico do ATP, propiciando a reversão da TPSV, sem encontrarmos diferença estatisticamente significativa com relação a taxa de sucesso dos dois grupos. Rankin e col<sup>8</sup> tiveram sucesso na reversão da arritmia em 96% contra 81% (adenosina vs verapamil); Di Marco e col<sup>5</sup> realizaram estudo prospectivo que não revelou diferença significativa entre as duas drogas, porém, pela sua rapidez de efeitos e curta duração, obtendo a adenosina vantagens sobre o verapamil. Na nossa amostra, a recorrência da arritmia ocorreu em um único caso (4%), tanto após a utilização de ATP como do verapamil, inferior aos 9% descritos por Di Marco e col<sup>5</sup> e 41% por Rankin e col<sup>8</sup> para a adenosina. Associado à sua rápida e efetiva ação, não ocorreram efeitos colaterais de maior repercussão. Os principais efeitos colaterais descritos são *o flush*, dispnéia e peso torácico, sendo geralmente de curta duração e bem tolerados, ocorrendo em até 40% dos casos. Outros efeitos relatados são a bradicardia, ectopia ventricular e assistolia<sup>2,6</sup>. Dor precordial e ectopia ventricular de duração fugaz, referidos com freqüência entre os seus efeitos colaterais, foram relatados por 33,3% dos nossos pacientes, pouco inferior aos previamente relatados<sup>5</sup>, enquanto que não observamos *flush* cutâneo. Bradicardia ou pausas, devido a sua ação no nó sinusal e AV não tiveram expressão clínica segundo Di Marco e col<sup>5</sup>. O verapamil não causou efeitos colaterais. Vale ressaltar, que o temor do uso do verapamil em provocar assistolia prolongada com *parade cardíaca*<sup>9</sup> não ocorreu na nossa amostra. Contribuiu para tal achado a velocidade de infusão rápida do verapamil empregada, de até 3min, po-

rém não em bolo.

Comparado ao verapamil, o ATP apresentou maior rapidez na reversão da TPSV, porém sem importância prática. Demonstrou ser útil na verificação da atividade atrial pela lentificação da freqüência ventricular, identificando o mecanismo da taquiarritmia. A grande vantagem do uso do ATP seria o tempo de ação curto, o que possibilita liberdade de manipulação e efeitos colaterais fugazes, pela rápida metabolização da droga, permitindo, assim, a introdução de outras medicações, imediatamente, após seu uso em casos de insucesso ou para início da terapêutica de manutenção. Esta vantagem se contrasta com a desvantagem de não poder ser utilizado para manutenção do ritmo ou freqüência cardíaca adequada, além de não poder ser usado por via oral.

Portanto, o ATP e o seu metabólito ativo, a adenosina, são opção para a reversão das TPSV pela sua alta taxa de sucesso e rapidez. No entanto, fica confirmada a eficácia e segurança do verapamil, fazendo com que, não só pela larga experiência que a maioria dos médicos adquiriu com o seu uso, mas também pelo seu rápido efeito, continue a ser escolha para os casos de TPSV. Nas situações de pacientes com disfunção ventricular, passado de doença nodal, e nos casos de dúvida diagnóstica do mecanismo de arritmia nas taquicardias de complexo QRS largo ou estreito, a adenosina é a droga que nos parece ser de primeira escolha.

### Referências

1. Watt AH, Bernard MS, Webster J et al - Intravenous adenosine in treatment of supraventricular tachycardia: A dose-ranging study and interaction with dipyridamol. Br J Clin Pharmacol 1986; 21: 227-30.
2. Bertolet BD, Hill JA - Adenosine: diagnostic and therapeutic uses in cardiovascular medicine. Chest 1993; 104:1860-72.
3. Belardinelli L, Linden J, Berne RM - The cardiac effects of adenosine. Prog Cardiovasc Dis 1989; 32: 73-97.
4. Kubler W, Spieckerman PG, Bretschneider HJ - Influence of dipyridamol (persantin) on myocardial adenosine metabolism. J Mol Cell Cardiol 1970; 1: 23-8.
5. DiMarco JP, Miles W, Akhtar M et al - Adenosine for paroxysmal supraventricular tachycardia: dose-ranging and comparison with verapamil. Ann Intern Med 1990; 113: 104-10.
6. Lerman BB, Belardinelli L, Berne RM, DiMarco JP - Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity. Circulation 1986; 74:270-80.
7. McIntosh-Yellin NL, Trew BJ, Scheinman M et al - Adenosine for supraventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 741-5.
8. Rankin AC, Rae AP, Oldroyd KG, Cobbe SM - Verapamil or adenosine for the immediate treatment of supraventricular tachycardia. QJ Med 1990; 274: 203-8.
9. Zipes DP - Management of cardiac arrhythmias: pharmacological, electrical, and surgical techniques. In: Braunwald E (ed) - Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 4ª ed. Philadelphia: WB Saunders 1992; 1: 648-50.