UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FACULDADE DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

RONALDO VASCONCELOS TÁVORA

ANÁLISE DOS EFEITOS DO 2,6-DIISOPROPILFENOL SOBRE A ELETROFISIOLOGIA CARDÍACA EM PACIENTES COM ECTOPIAS DE VIA DE SAÍDA VENTRICULAR

Fortaleza CE

2017

RONALDO VASCONCELOS TÁVORA

ANÁLISE DOS EFEITOS DO 2,6-DIISOPROPILFENOL SOBRE A ELETROFISIOLOGIA CARDÍACA EM PACIENTES COM ECTOPIAS DE VIA DE SAÍDA VENTRICULAR

Dissertação submetida à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia. Área de concentração: Cardiologia

Orientador(a);
Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro

Fortaleza CE

2017

RONALDO VASCONCELOS TÁVORA

ANÁLISE DOS EFEITOS DO 2,6-DIISOPROPILFENOL SOBRE A ELETROFISIOLOGIA CARDÍACA EM PACIENTES COM ECTOPIAS DE VIA DE SAÍDA VENTRICULAR

Dissertação submetida à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

Aprovada em 25/01/2017

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro (orientadora)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Manassés Claudino Fonteles
Universidade Federal do Ceará – UFC/UECE

Prof. Dr. Ricardo Pereira Silva
Universidade Federal do Ceará - UFC

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

T237a Távora, Ronaldo Vasconcelos.
Análise dos efeitos do 2,6-diisopropilfenol sobre a eletrofisiologia cardíaca em pacientes com ectopias de via de saída ventricular / Ronaldo Vasconcelos Távora. – 2017.
112 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2017.
Orientação: Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro.

1. Propofol. 2. Arritmias Cardíacas. 3. Extrassístoles Ventriculares. 4. Atividade Deflagrada. I. Título.

CDD 615.1

Dedicatória;

Ao pequeno João Mateus,
meu filho, minha vida,
meu maior tesouro.

À Renata,
meu amor, meu pilar,
minha maior incentivadora.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Helena Serro Azul Monteiro, minha orientadora, exemplo de pessoa e mestra, pelo apoio irrestrito que sempre me dispensou, e pelo entusiasmo e dedicação à medicina e à formação de seus aprendizes. A ela o meu mais profundo respeito, admiração e agradecimento.

A Dra. Ieda Prata, inestimável companheira de trabalho, pelas valorosas sugestões que se constituíram na ideia embrionária desse trabalho e por todo o tempo dispensado na minuciosa coleta de dados.

Ao Dr. Arnóbio Dias, pelo profissionalismo e ajuda inestimáveis mesmo nos momentos de maior adversidade.

Ao Dr. Albert Silveira, anestesiologista apaixonado pela farmacologia, pela brilhante participação e valorosas sugestões fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Dr. Lima Melo, pela solicitude, paciência e profissionalismo mesmo em momentos de grande adversidade.

A eles o meu carinho e respeito a cada dia maiores.

RESUMO

O propofol é um agente hipnótico eficaz para a indução e manutenção da anestesia. Estudos recentes demonstraram que este medicamento exerce efeitos sobre o sistema de condução cardíaco possuindo tanto efeitos pro-arrítmicos quanto anti-arrítmicos de forma concentração-dependente. Esses efeitos parecem ser mais importantes quando o mecanismo implicado nas arritmias é o hiperautomatismo com poucos efeitos em arritmias reentrantes. Os mecanismos implicados em tais efeitos permanecem mal definidos, mas possivelmente envolvem canais iônicos como sódio, cálcio e potássio além de modulações no sistema nervoso autônomo. Entretanto, não encontramos na literatura estudos sobre os efeitos do propofol em arritmias desencadeadas por "pós-potenciais tardios" que representam um dos tipos mais frequentes de arritmias ventriculares. A suspeita de que a infusão deste agente possa suprimir este tipo de arritmia, faz com que o propofol seja preterido como droga sedativa em procedimentos de estudo eletrofisiológicos que objetivam a ablação de focos deste distúrbio arrítmico. Tal prática é baseada em observações individuais e não tem respaldo em publicações científicas. O objetivo deste trabalho é propor um modelo de estudo para a avaliação da interferência do 2,6-diisopropilfenol em variáveis eletrofisiológicas cardíacas além de analisar os efeitos do propofol sobre arritmias que conceitualmente têm por mecanismo atividades deflagradas por pós-potenciais tardios. Foram selecionados dez pacientes com arritmias de trato de saída ventricular sem cardiopatia estrutural identificada e com indicação para o tratamento de ablação. Todos os pacientes apresentavam um número expressivo de extra-sístoles ventriculares (>10% do total de batimentos) detectados em exame de holter/24h. Cateteres diagnósticos foram posicionados em seio coronariano, ventrículo direito e região ântero-septal do anel tricúspide para o registro de potenciais atriais, ventriculares e de HIS respectivamente. Em estado basal e sob estimulação atrial e ventricular programadas, foram coletados dados de 17 (dezessete) variáveis eletrofisiológicas cardíacas: frequência cardíaca, duração do complexo QRS, limiar de comando atrial e ventricular, tempo de condução atrial, intervalos AH e HV, tempo de condução ventrículo-atrial, pontos de Wenckebach anterógrado e retrógrado, períodos refratários efetivos anterógrado e retrógrado do nodo-atrioventricular, períodos refratários efetivos do átrio e ventrículo direitos, intervalo de acoplamento e número de extrassístoles registradas em 5 minutos. Tais variáveis foram coletadas antes e durante a infusão endovenosa de propofol objetivando atingir uma sedação alvo titulada pelo índice bispectral (BIS) entre 40 e 60. A análise dos dados apresentados mostrou que a infusão de propofol em doses tituladas pelo índice bispectral não pareceu interferir na expressão de arritmias ventriculares deflagradas por pós-potenciais tardios quando estas eram manifestas na forma de extra-sístoles ventriculares.

Palavras-Chave: Propofol, Arritmias Cardíacas, Extrassístoles Ventriculares, Atividade Deflagrada

ANALYSIS OF THE EFFECTS OF THE 2.6-DIISOPROPYLPHENOL ON CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGY IN PATIENTS WITH PREMATURE VENTRICULAR COMPLEXES ORIGINATING FROM THE VENTRICULAR OUTFLOW TRACTS

ABSTRACT

Propofol is a hypnotic agent effective for induction and maintenance of anesthesia. Recent studies have shown that this drug exerts effects on the cardiac conduction system possessing both pro-arrhythmic as an anti-arrhythmic effects of concentration-dependent manner. These effects seem to be more important when the mechanism implicated in arrhythmias is the hiperautomatism with a few effects in reentrant arrhythmias. The mechanisms involved in these effects remain poorly defined, but possibly involve Ionic channels like sodium, calcium and potassium in addition to modulations in the autonomic nervous system. However, we did not find in the literature studies on the effects of propofol on arrhythmia triggered by "late pós-potenciais" that represent one of the most frequent types of ventricular arrhythmias. The suspicion that the infusion of this agent can suppress this type of arrhythmia makes it a bad choice in electrophysiological procedures that aim the ablation of foci of this arrhythmic disorder. This practice is based on individual observations and has no support in scientific publications. The aim of this paper is to propose a model for the evaluation of the interference of the 2.6-diisopropylphenol in cardiac electrophysiological variables in addition to analyze the effects of propofol on arrhythmias that conceptually are triggered by delayed after-depolarization. We selected ten patients with arrhythmias of ventricular output tract without structural heart disease identified and with indication for ablation treatment. All patients had a significant number of ventricular premature ventricular complexes (> 10% of the total number of heartbeat) detected in holter. Diagnostic catheters were placed in coronary sinus, right ventricle and antero-septal region of the tricuspid ring for the registry of atrial, ventricular and HIS potentials respectively. In basal state and under atrial and ventricular programmed stimulation, data were collected from 17 (seventeen) cardiac electrophysiological variables: heart rate, QRS duration, atrial and ventricular threshold, atrial conduction time, AH and HV intervals, ventricular atrial conduction time, anterograde and retrograde points of Wenckebach, anterograde and retrograde effective refractory periods of the atrioventricular node, right atrium and right ventricle effective refractory periods, coupling interval and number of premature ventricular complexes recorded in 5 minutes. After that the patients were undergoing intravenous propofol infusion starting with an induction of 1 mg/Kg followed by maintenance in order to achieve a standard target sedation by bispectral index (BIS) between 40 and 60. New measurements of the same variables were collected before the ablation of arrhythmic focus. In all the studied electrophysiological variables, we observe weak correlation between their variations and the use of propofol while such observations have been statistically negligible. The analysis of the presented data showed that propofol infusion at bispectral index titrated doses didn't seem to interfere with the expression of ventricular arrhythmias triggered by "delayed after-depolarization.

Key-words: Propofol, Cardiac Arrhythmias, Premature Ventricular Complexes, Triggered Activity.

LISTA DE ABREVIATURAS

AC – Adenilato ciclase

BIS – Índice bispectral

BRD – Bloqueio de ramo direito

BRE – Bloqueio de ramo esquerdo

cAMP – Monofosfato cíclico de adenosina

CAVD – Cardiopatia arritmogênica do ventrículo direito

CVP – Complexos ventriculares prematuros

DAD – *Delayed after-depolarization* (pós-potenciais tardios)

EAD – *Early after-depolarization* (pós-potenciais precoces)

ECG – Eletrocardiograma

EEG - Eletroencefalograma

ESV – Extra-sístoles ventriculares

ESV5min – Número de extra-sístoles ventriculares em 5 minutos

EVSVD – Ectopias de via de saída do ventrículo direito

EVSVE – Ectopias de via de saída do ventrículo esquerdo

GABA – Ácido gama-aminobutírico

HCN – Nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização

IA – Intervalo de acoplamento

LCA – Limiar de comando atrial

LCV – Limiar de comando ventricular

LTCC – *L-type calcium channel*

mAChR – Receptores muscarínicos

NAV – Nodo-atrioventricular

PKA – Proteína quinase

PLB – Fosfolambam

PNI – Pressão arterial não-invasiva

PRA – Período refratário atrial

PREANAV – Período refratário efetivo anterógrado do nodo atrioventricular

PRERNAV – Período refratário efetivo retrógrado do nodo atrioventricular

PRV - Período refratário ventricular

PWA – Ponto de Wenckebach anterógrado

PWR – Ponto de Wenckebach retrógrado

RF – Radiofrequência

RNMc – Ressonância nuclear magnética cardíaca

RS – Retículo sarcoplasmático

SC – Seio coronariano

SERCA-2 – Bomba retículo sarcoplasmático cálcio ATPase

SNA – Sistema nervoso autônomo

TCA – Tempo de condução intra-atrial

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TRAV – Taquicardia por reentrada atrioventricular

TRN – Taquicardia por reentrada nodal

TSV – Tratos de saída ventriculares

TSVD – Trato de saída do ventrículo direito

TSVE – Trato de saída do ventrículo esquerdo

TVMS – Taquicardia ventricular monomórfica sustentada

TVNS – Taquicardia ventricular não-sustentada

TVS – Taquicardia ventricular sustentada

TVTSV – Taquicardias ventriculares dos tratos de saída ventriculares

VA – Condução ventrículo-atrial

VSVD – Via de saída do ventrículo direito

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Potencial de ação da célula miocárdica rápida 18

Figura 2 - Pós-potenciais tardios 19

Figura 3 - Estrutura molecular do 2,6-diisopropilfenol 20

Figura 4 - Sítios funcionais de ligação no receptor GABA 21

Figura 5 - Traçados eletrocardiográficos de arritmias de via de saída ventricular 28

Figura 6 - Eletrocardiograma de superfície com ESV isoladas 33

Figura 7 - Anatomia do ventrículo direito 35

Figura 8 - Diagrama dos compartimentos do ventrículo direito 36

Figura 9 - Desenvolvimento embriológico do coração humano 37

Figura 10 - Mecanismo das taquicardias de trato de saída ventricular 41

Figura 11 - Pós-potenciais tardios e atividade deflagrada 42

Figura 12 - Ablação por catéter de radiofrequência 44

Figura 13 - Mapa eletroanatômico da via de saída do ventrículo direito 46

Figura 14 - ECG demonstrando ESV antes e durante a infusão de propofol 49

Figura 15 - Posicionamento dos cateteres intracavitários (fluoroscopia) 57

Figura 16 - Posicionamento dos cateteres intracavitários (diagrama) 58

Figura 17 - Limiar de comando atrial (LCA) 59

Figura 18 - Limiar de comando ventricular (LCV) 60

Figura 19 - Tempo de condução intra-atrial direito (TCA) 61

Figura 20 - Intervalo AH 62

Figura 21 - Intervalo HV 63

Figura 22 - Tempo de condução ventrículo-atrial (VA) 64

Figura 23 - Intervalo A-A 65

Figura 24 - Duração do complexo QRS 66

Figura 25 - Intervalo QT 67
Figura 26 - Ponto de Wenckebach anterógrado (PWA) 68
Figura 27 - Ponto de Wenckebach retrógrado (PWR) 69
Figura 28 - Período refratário efetivo anterógrado do nó atrioventricular (PREANAV) 71
Figura 29 - Período refratário efetivo retrógrado do nó atrioventricular (PRERNAV) 72
Figura 30 - Período refratário atrial (PRA) 73
Figura 31 - Período refratário ventricular (PRV) 74
Figura 32 - Intervalo de acoplamento (IA) 75
Figura 33 - Número de ESV em 5min (ESV.5min) 76
Figura 34 - Sensores e monitor de índice bispectral (BIS) 77
Figura 35 - Número total de ESV registradas em 24h 80
Figura 36 - Número de ESV/24h : Total, durante a vigília e durante o sono. 80
Figura 37 - Comportamento do número de ESV/h na vigília e no sono. 81
Figura 38 - Comportamento do número absoluto das ESV antes e após sedação 83
Figura 39 - Testes dos Postos Assinalados de Wilcoxon 84
Figura 40 - Intervalo A-A antes e após sedação 85
Figura 41 - Intervalo A-H antes e após sedação 85
Figura 42 - Ponto de Wenckebach antes e após sedação 86
Figura 43 - PREANAV antes e após sedação 86
Figura 44 - Dose utilizada do 2,6-diisopropilfenol 87
Figura 45 - Gráfico de dispersão comparando ESV.5min e dose do propofol 88
Figura 46- Gráfico de dispersão: %ESV.5min (propofol) x %ESV (sono) 89
Figura 47- Gráfico de dispersão: Δ %ESV.5min (propofol) x Δ ESV (sono) 80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Mecanismos das arritmias cardíacas.....17

Tabela 1 - Dados gerais da população estudada 79

Tabela 2 - Disposição dos dados encontrados nas 17 variáveis antes e depois da sedação com propofol.....82

Sumário

1. INTRODUÇÃO **17**

1.1. Aspectos gerais dos mecanismos das arritmias cardíacas 17

1.2. Considerações gerais sobre o 3,6-diisopropilfenol 20

1.3. Arritmias de trato de saída ventricular. Aspectos clínicos, epidemiológicos e prognósticos. 27

1.3.1. Epidemiologia 27

1.3.2. Características clínicas e eletrocardiográficas 30

1.3.3. Considerações anatômicas e embriológicas dos tratos de saída ventriculares 35

1.3.4. Mecanismos implicados nas arritmias de trato de saída ventricular 39

1.3.5. Terapêutica 44

2. RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA **48**

3. OBJETIVOS **51**

3.1. Objetivo primário 51

3.2. Objetivos secundários 51

4. METODOLOGIA **53**

4.1. Aspectos éticos 53

4.2. Materiais e métodos 53

4.2.1. Critérios de inclusão 54

4.2.1. Variáveis eletrofisiológicas estudadas 59

1. Limiar de comando atrial (LCA) 59

2. Limiar de comando ventricular (LCV) 60

3. Tempo de condução intra-atrial direito (TCA) 61

4. Intervalo AH 62

5. Intervalo HV 63

6. Tempo de condução ventrículo-atrial direito (VA) 64

7. Intervalo A-A 65

8. Duração do complexo QRS 66

9. Intervalo QT 67
10. Ponto de Wenckebach anterógrado (PWA) 68
11. Ponto de Wenckebach retrógrado (PWR) 69
12. Período refratário efetivo anterógrado do NAV (PREANAV) 70
13. Período refratário efetivo retrógrado do NAV (PRERNAV) 72
14. Período refratário atrial (PRA) 73
15. Período refratário ventricular (PRV) 74
16. Intervalo de acoplamento 75
17. Número de extra-sístoles ventriculares em 5 min (ESV 5min) 75
4.2.3. Análise estatística 77
5. RESULTADOS **79**
6. DISCUSSÃO **92**
7. CONCLUSÃO **100**
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS **102**
9. ANEXOS **110**
9.1. Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) 111
9.2. Parecer consubstanciado do comitê de ética em pesquisa (CEP) 112

1. INTRODUÇÃO:

1.1. ASPECTOS GERAIS DOS MECANISMOS DAS ARRITMIAS CARDÍACAS.

As arritmias ventriculares geralmente recebem o estigma de marcadores de mau prognóstico. São principalmente encontradas em indivíduos com síndromes coronarianas agudas ou naqueles com cicatrizes de infarto prévio, cirurgias cardíacas, miocardiopatias, doenças valvares graves, distúrbios hidro-eletrolíticos e doenças genéticas cardíacas. Diferentes mecanismos estão implicados em sua gênese e manutenção e, o conhecimento de tais mecanismos fisiopatológicos permite ao profissional de saúde uma melhor avaliação prognóstica e uma melhor escolha do esquema terapêutico a ser utilizado.

De forma geral as diversas formas de arritmia obedecem a três mecanismos fisiopatológicos básicos que envolvem: arritmias geradas por mecanismos de reentrada, focos hiperautomáticos e oscilações precoces ou tardias no potencial transmembrana que atingem um limiar de excitabilidade (HOFFMAN, B., 1985).

Tabela 1: Mecanismos das arritmias cardíacas.

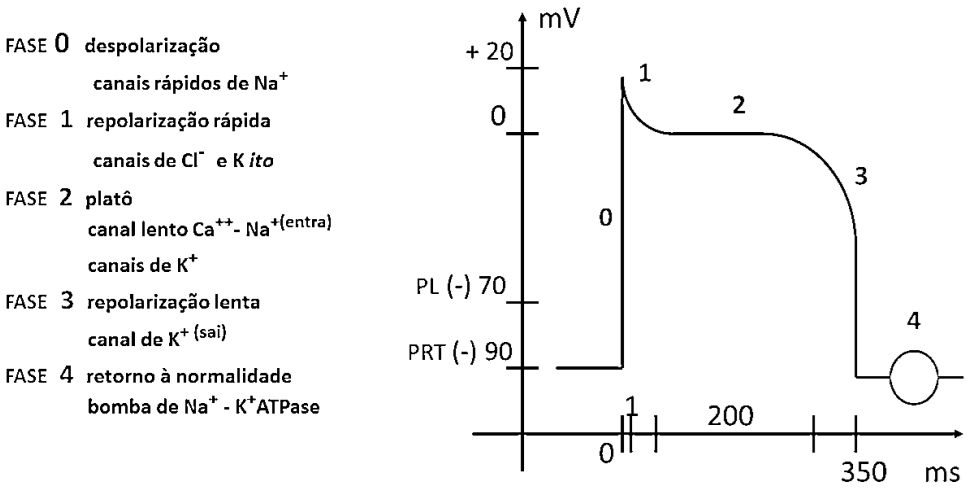
Reentrada	**Ritmo automático**	**Atividade deflagrada**
Movimento circular	Automatismo normal	Pós-potenciais precoces
Reflexão	Automatismo anormal	Pós-potenciais tardios
Misto: Interações entre automatismo e condução		

Fonte: Baseado em Hoffman (1985), modificada.

A reentrada é o principal mecanismo das arritmias encontradas no coração humano, correspondendo a aproximadamente 90% dos casos. Ocorre principalmente em pacientes com doenças cardíacas estruturais. Para que estas arritmias reentrantes ocorram, são necessários alguns requisitos, dentre eles um substrato anatômico (*e.g.* uma cicatriz) e gatilhos que normalmente são extra-sístoles atriais ou ventriculares. Os outros dois mecanismos não necessitam de

tais requisitos e o estímulo elétrico pode ser espontaneamente iniciado por alterações que normalmente ocorrem nas fases 3 ou 4 do potencial de ação da fibra miocárdica (Figura 1).

Figura 1: Potencial de ação da célula miocárdica rápida, representando as correntes iônicas em cada uma de suas fases.



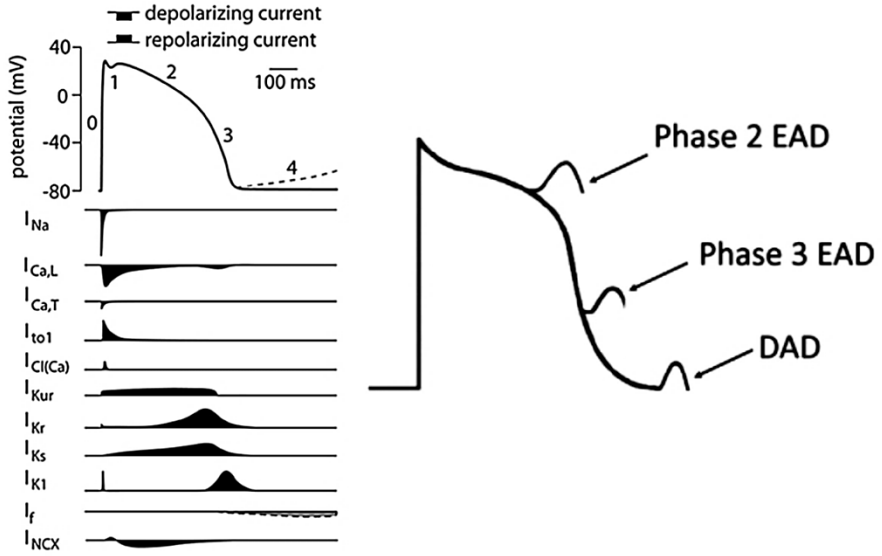
Fonte: Hille B., 1991

O automatismo anormal refere-se à despolarização diastólica espontânea que ocorre em níveis de potencial de repouso muito baixos, em uma célula que apresenta, em situações normais, níveis mais elevados dos mesmos. Os potenciais de ação gerados por esse mecanismo são predominantemente cálcio-dependentes.

A segunda maneira pela qual estímulos elétricos podem ser iniciados espontaneamente em células cardíacas é através de atividade deflagrada por pós-potenciais (Figura 2). Define-se atividade deflagrada (*triggered activity*) como sendo aquela na qual um potencial de ação não-espontâneo é gerado por pós-potenciais que atingiram o potencial limiar, sendo causado pelo potencial de ação prévio. Um ritmo ativo pode ser sustentado por esse mecanismo, se cada

potencial de ação desencadeado após o primeiro for produzido por um pós-potencial causado pelo potencial de ação precedente (CRANEFIELD PF, 1974).

Figura 2: Potencial de ação das fibras rápidas dos cardiomiócitos, demonstrando os canais iônicos envolvidos (à esquerda) e os pós-potenciais precoces (*early after-depolarization* – EAD) e tardios (*delayed after-depolarization* –DAD).



Fonte: Cranefield PF, 1974.

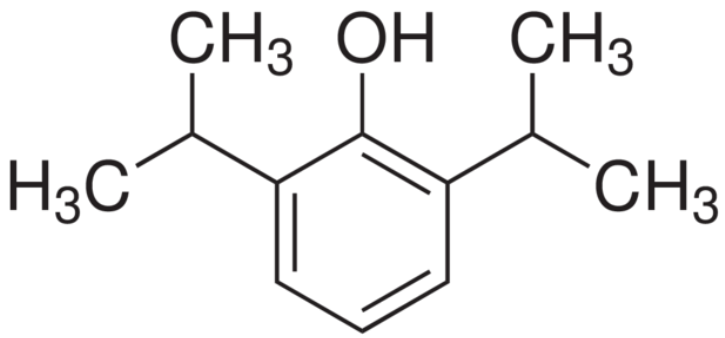
A atividade deflagrada é, muito provavelmente, o mecanismo implicado nas arritmias de trato de saída ventriculares em pacientes sem cardiopatia estrutural.

1.2. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O 2,6-DIISOPROPILFENOL (PROPOFOL)

Diversos fármacos utilizados em anestesia sabidamente interferem no ritmo cardíaco. Os efeitos sobre o sistema de condução cardíaco de fármacos como a succinilcolina (OLIVEIRA LF, 2002) ou os opióides (SCHULLER JL; KRANTZ MJ, 2002) são bem conhecidos. Por outro lado, fármacos mais recentes como o propofol, anestésico bastante utilizado em procedimentos de eletrofisiologia, carecem de estudos demonstrando seus efeitos sobre o sistema elétrico cardíaco, principalmente em arritmias cujo mecanismo é por atividade deflagrada.

O 2,6-diisopropilfenol (propofol) é um composto único em comparação com os outros anestésicos intravenosos. É um simples fenol com dois grupos isopropílicos em cada uma das posições adjacentes ao grupo hidroxila (figura 3). Sua conformação lhe confere uma baixa solubilidade em água.

Figura 3: Estrutura molecular do 2,6-diisopropilfenol

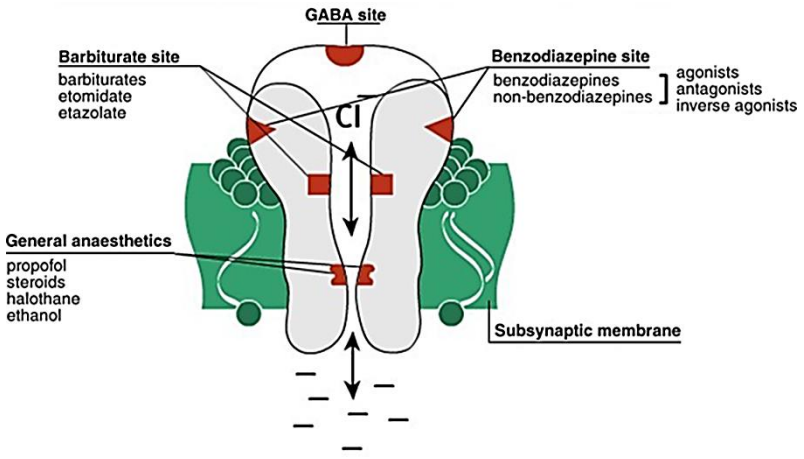


Fonte: ILLUSTRATED GLOSSARY OF ORGANIC CHEMISTRY

É comercializado em soluções a 1% ou a 2% em emulsão leitosa branca contendo óleo de soja 10%, glicerol 2,25% e 1,2% de fosfato de ovos purificados.

A presença de produtos orgânicos torna possível a contaminação da solução, porém a adição de EDTA trouxe mais segurança à sua administração (THOMPSON KA; GOODALE DB, 2000). Alguns modelos farmacocinéticos sugeriram uma meia-vida de distribuição entre dois a quatro minutos e de uma a três horas para a meia-vida de eliminação (T ½ β). Tem metabolização hepática e extra-hepática (provavelmente pulmonar), porque a sua taxa de degradação excede o fluxo sanguíneo hepático. Forma sulfatos e glicuronídios que são inativos. Em caso de hepatopatia, a sua T ½ β eleva-se discretamente. A sua eliminação é urinária e em caso de doenças renais a sua farmacocinética pouco se altera (REED MD *et al*, 1996). Semelhante a outros agentes anestésicos intravenosos como benzodiazepínicos e barbitúricos, o propofol exerce suas ações hipnóticas através da ativação do neurotransmissor inibitório central - ácido gama - aminobutírico (GABA) (SANNA E, 1995). A primeira evidência deste efeito foi fornecida por Collins et. Al. em 1988. Os receptores $GABA_A$ são ligados a canais iônicos e compostos de várias subunidades (6-α1, β1-4, γ 1-3, δ, ε e ρ 1-3), formando uma estrutura pentamérica, contendo um canal central do cloreto (SIEGHART W, 1995) (figura 2).

Figura 4 - Sítios funcionais de ligação no receptor GABA



Fonte: Richards G; Schoch P; Haefely W, 1991.

A ligação da molécula de propofol ao sítio específico no receptor $GABA_A$ leva ao influxo de íons cloreto aumentando a hiperpolarização do neurônio com consequente impossibilidade de transmissão do impulso nervoso. O Propofol também influencia os mecanismos pré-sinápticos de transmissão Gabaérgica, como captação e liberação do GABA (BARNARD EA. *et al*, 1998).

A razão para a eleição do propofol como um dos sedativos de escolha para os procedimentos de estudo eletrofisiológico e ablação por radiofrequência (RF), reside em suas propriedades farmacocinéticas favoráveis, como por exemplo, despertar rápido, ausência de efeitos cumulativos e facilidade na titulação (REVES JG. *et al*, 2005). Porém, esta droga pode apresentar efeitos hemodinâmicos como redução da pressão arterial e da resistência vascular periférica que não são seguidas por aumento compensatório da frequência cardíaca (HUG CC. et al, 1993). Além da ausência de taquicardia compensatória, há ainda publicações relatando interferências no sistema de condução cardíaco atribuídas ao propofol. Tais interferências manifestaram-se na forma de bradiarritmias e ainda a supressão ou reversão de taquiarritmias (THOMSOM SJ; YATE PM, 1987; MIRÓ O. *et al*, 2000). Estes achados apontaram para a possibilidade de ocorrência de bloqueio dos barorreceptores ou de interferência inibitória sobre o sistema de condução cardíaco. Devido ao receio de que essas interferências pudessem dificultar a identificação e consequente ablação de focos e circuitos arritmogênicos, o propofol passou a ser usado com muita cautela (e até evitado), em procedimentos de eletrofisiologia invasiva (KANNAN S; SHERWOOD N, 2002).

Uma metanálise com vasta revisão sistemática sobre o propofol entre os anos de 1984 e 1995 encontrou 65 artigos e 187 relatos com diferentes graus de evidência para a "*propofol induced bradycardia*", totalizando 1.444 bradicardias, 86 assistolias e 24 mortes relacionadas ao seu uso, resultando em um cálculo do "number-needed-to-harm" (NNH) de 11,3 (intervalo de confiança de 95%, de 7,7-21) (TRAMÈR MR; MOORE RA; MCQUAY HJ, 1997). Ainda há muita dúvida se

essas alterações de ritmo seriam efeitos diretos causados pelo propofol sobre a eletrofisiologia cardíaca ou se elas seriam o resultado de uma ação indireta como modulação do sistema nervoso autonômico (SNA) e alteração da sensibilidade do reflexo barorreceptor. É possível que estas interferências sejam resultado de ambos os efeitos cardiovasculares, diretos e indiretos (BURJORJEE JE; MILNE B, 2002).

Os efeitos indiretos sobre o sistema cardiovascular foram descritos por Deutschman e col. (1994) que constataram que a redução do tônus simpático pelo propofol era mais intensa do que a redução do tônus parassimpático e isso poderia explicar a bradicardia. Do mesmo modo, Hidaka e col. (2005) ao compararem os efeitos do propofol e do midazolam sobre o SNA, demonstraram que a ação simpaticolítica do propofol era mais expressiva do que a produzida pelo midazolan. Esses estudos corroboraram a ideia de que os efeitos eletrofisiológicos do propofol sobre o coração seriam decorrentes de um efeito indireto através de uma modulação do SNA. Em 1999 Dr. Ikeno e col. (1999) publicaram um trabalho que contribuiu muito para a sustentação desta ideia. Submeteram oito cães a um estudo eletrofisiológico sob bloqueio autonômico com atropina e propranolol e avaliaram a resposta pela infusão de doses crescentes de propofol. Concluiram que este anestésico não afetava o sistema de condução cardíaco na presença de bloqueio autonômico. Isto pôs mais uma vez em cheque a ideia de efeito eletrofisiológico direto do propofol no miocárdio. Entretanto, vale aqui fazer algumas observações. No estudo citado foram avaliados parâmetros que sabidamente sofrem muito a influência do SNA como a frequência cardíaca, tempo de recuperação do nodo sinusal, período refratário efetivo do nodo atrioventricular e ponto de Wenckebach. Não foram avaliados os períodos refratários atrial e/ou ventricular (que é uma avaliação indireta da duração do potencial de ação nesses sítios) nem o tempo de condução infra-hissiana. Estes parâmetros sofrem mais influência da frequência cardíaca do que do efeito autonômico propriamente dito. Isto quer dizer que sob uma frequência cardíaca fixa (estimulação artificial ou por aumento do tônus adrenérgico), estes parâmetros

seriam menos influenciados por um bloqueio autonômico e poderiam demonstrar algum efeito direto do propofol.

Em 1996 os Drs. Pires e Huang já haviam demonstrado através de um estudo realizado em porcos, que não só a função do nodo sinusal, mas também a do sistema His-Purkinje foram deprimidas de modo dose-dependente pelo propofol. Entretanto esses autores não conseguiram demonstrar os efeitos do fármaco sobre a função do nodo AV ou sobre o tecido de condução atrial ou ventricular. Essa seletividade de sítio de ação dentro do sistema de condução cardíaco pareceu indicar a possibilidade de um efeito direto independente de alterações autonômicas. Napolitano e col. (1996), estudando as propriedades antiarrítmicas de alguns anestésicos em cobaias, demonstraram um prolongamento do período refratário efetivo do nodo atrioventricular pelo tionembutal, efeito este não demonstrado pelo propofol e pela cetamina. O propofol e o tionembutal não tiveram efeito sobre a velocidade de condução atrial que foi reduzida com a cetamina. Entretanto, todos os três anestésicos estudados causaram aumento concentração-dependente do intervalo de condução infra-hissiano.

Parece não haver dúvidas de que o propofol afeta o sistema de condução cardíaco em diversos sítios. O que ainda não parece claro é se esta interferência é feita por ação direta ou por modulação do SNA. Para pôr um pouco de luz nesse impasse podemos avaliar alguns estudos bem desenhados e realizados in vitro, retirando assim a influência do SNA sobre as ações do propofol na eletrofisiologia cardíaca. Em 2005, Cacheaux e col. publicaram um trabalho onde demonstraram que o propofol reduziu a frequência cardíaca em uma preparação de coração isolado de cobaia na mesma faixa de concentrações, sugerindo uma modulação dos canais de nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização (HCN), como um mecanismo molecular que contribui para o efeito bradicardizante. Talvez este seja um dos fatores relacionados à ausência de taquicardia compensatória observada na prática. Outras experimentações in vitro demonstraram efeito direto do propofol

na redução da duração do potencial de ação em corações de cobaia perfundidos pelo método de Langendorff (MOREY TE. *et al*, 1997; SHIGEMURA T. *et al*, 1999). Um estudo publicado em 2002 foi pioneiro na avaliação dos efeitos do propofol sobre os canais lentos de cálcio (LTCC – *L-type calcium channel*) quando células cardíacas de cobaia eram submetidos à infusão de isoproterenol (agonista dos receptores β1 e β2). Os autores demonstraram que, embora o propofol não tenha demonstrado ação direta nos LTCC em estado basal, ele reduziu expressivamente o aumento do cálcio citosólico como esperado pela estimulação adrenérgica (KUROKAWA H; MURRAY PA; DAMRON DS, 2002). Estes achados sugerem fortemente um efeito direto do propofol sobre vários aspectos da eletrofisiologia cardíaca e consequentemente um possível efeito sobre as arritmias de trato de saída ventricular.

Quando passamos a considerar estudos em humanos, alguns merecem destaque. Em uma publicação de Wu e col., (2000) o propofol foi utilizado para a sedação de nove crianças submetidas a estudo eletrofisiológico para a ablação de taquicardia atrial focal, cujo principal mecanismo é o hiperautomatismo. Em quatro destas crianças a arritmia foi interrompida após o início da infusão do anestésico não sendo possível a re-indução impossibilitando assim a ablação do foco arritmogênico. Conclusões semelhantes foram publicadas por Lai e col.,(1999) onde o propofol interrompeu 57% das taquicardias atriais ectópicas, não sendo possível a re-indução mesmo com a infusão de isoproterenol. Em três estudos envolvendo pacientes adultos e pediátricos com arritmias cardíacas por mecanismo de reentrada (taquicardia por reentrada nodal –TRN, e taquicardia por reentrada atrioventricular por feixe acessório – TRAV) o propofol não pareceu interferir de forma a interromper, alterar o ciclo ou dificultar a re-indução destas arritmias. (SHARPE MD *et al*., 1995; LAVOIE J. *et al*., 1995; WARPECHOWSKI P. *et al*., 2006).

O interessante na análise destes estudos é percebermos que o propofol parece exercer efeitos inibitórios quando o mecanismo implicado na arritmia é o

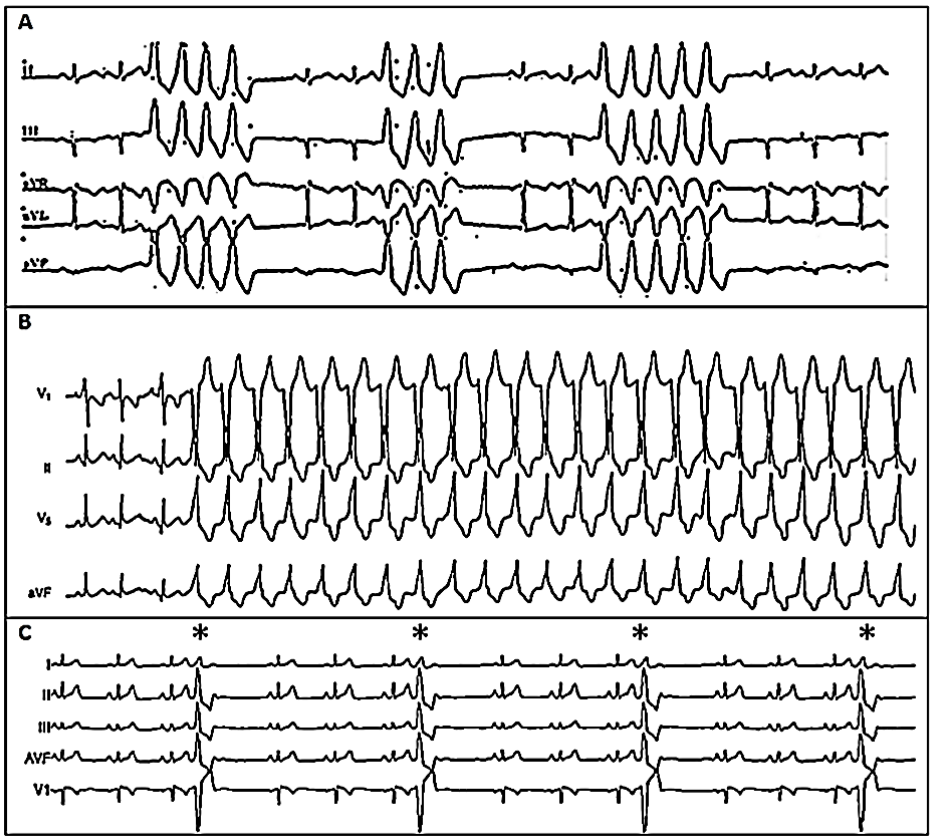
automatismo e parece ter mínimo ou nenhum efeito em arritmias cujo mecanismo é a reentrada. Novamente é preciso avaliar estas conclusões com certa cautela. Algumas publicações demonstraram o desaparecimento da pré-excitação ventricular (onda delta) durante infusão de propofol em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) (SEKI S. *et al*., 1999; WAKITA R. *et al*., 2008). Em pacientes com síndrome do QT longo congênito, houve relatos de redução do intervalo QT com o propofol (KLEINSASSER A. *et al* 2001). Tanto na síndrome de WPW quanto na síndrome do QT longo, as arritmias implicadas usam o mecanismo de reentrada. No primeiro caso, esta reentrada utiliza a via acessória e o sistema HIS-Purkinje como partes do circuito. No segundo caso, a dispersão da repolarização ventricular cria diferenças de voltagem com múltiplos vetores gerando uma taquicardia ventricular polimórfica. Nesse caso não existe um circuito físico e o mecanismo é chamado de reentrada em fase II (LUKAS A, ANTZELEVITCH C., 1996). Porém a literatura é extremamente escassa em estudos sobre os efeitos do propofol em arritmias causadas por atividade deflagrada. Como estas têm uma gênese completamente diferente das taquicardias automáticas e taquicardias reentrantes, seria difícil extrapolar para as arritmias de trato de saída ventricular, as conclusões destes estudos sobre os efeitos do propofol sobre a eletrofisiologia cardíaca.

1.3. ARRITMIAS DE TRATO DE SAÍDA VENTRICULAR. ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E PROGNÓSTICOS.

1.3.1. Epidemiologia

A arritmia de via de saída ventricular é um dos tipos mais frequentes de arritmias cardíacas existentes, sendo frequentemente encontrada em indivíduos jovens sem quaisquer cardiopatias conhecidas. Por esta característica, faz parte de um grupo de alterações do ritmo cardíaco conhecidas como “Arritmias Ventriculares Idiopáticas”. Podem se apresentar de inúmeras formas clínicas e eletrocardiográficas, incluindo taquicardia ventricular monomórficas não sustentada (TVNS), taquicardia ventricular monomórfica sustentada (TVS), extra-sístoles ventriculares (ESV) monomórficas repetitivas e taquicardia ventricular induzida pelo esforço (BUXTON AE, et al., 1983) (figura 5). As extra-sístoles ventriculares monomórficas isoladas são, de longe, a forma mais prevalente de apresentação e um dos principais motivos de encaminhamento aos consultórios de arritmologia.

Figura 5: Traçados eletrocardiográficos demonstrando as apresentações mais comuns das arritmias de trato de saída ventricular. A; Taquicardia ventricular monomórfica não sustentada. B; Taquicardia ventricular monomórfica sustentada. C; Extra-sístoles ventriculares monomórficas isoladas (asteriscos).



Fonte: Arquivo do próprio autor.

Determinar a prevalência de extra-sístoles ventriculares (ESV) é naturalmente dependente da duração do monitoramento e da população de pacientes estudados. Em 1962, Hiss e Lamb publicaram uma das maiores séries observacionais de registros eletrocardiográficos com avaliação dos traçados de 122.043 indivíduos saudáveis obtidos pela rotina de triagem na força aérea dos Estados Unidos (HISS RG.; LAMB LE., 1962). Usando apenas o tempo de monitoramento do exame eletrocardiográfico convencional (cerca de 48 segundos) as ESV foram encontradas em 7,8/1000 registros. Entre estes, a maioria tinha de 1 a 4 batimentos ectópicos com nenhuma correlação entre a idade e a frequência

destes complexos prematuros. ESV multifocais foram extremamente raras e vistas em apenas três pacientes. Em 2002, Simpson et al. publicaram o resultado de uma análise utilizando como base populacional o estudo ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), onde avaliaram 15.070 participantes entre as idades de 45 e 64 anos com monitorização eletrocardiográfica por 2 minutos e constatou a presença de ESV em mais de 6% dos pacientes. O aumento da prevalência desta arritmia foi observado em indivíduos mais idosos, presença de doenças cardíacas, hipertensão arterial sistêmica, sexo masculino e etnia afro-americana. Embora as ESV ocorram mais frequentemente em indivíduos com doenças cardíacas, aproximadamente 10% dos pacientes com esta arritmia não apresentaram qualquer cardiopatia estrutural identificável. Em 1969, Hinkle et al. estudaram 301 homens assintomáticos com uma média de idade de 55 anos usando 6 horas de monitorização contínua durante a atividade diária rotineira e encontrou uma prevalência de 62% para pelo menos uma ESV. Parece lógico que a prevalência destes batimentos ventriculares prematuros aumenta caso sejam feitas pesquisas utilizando métodos com maior tempo de monitoramento. Em avaliação de exames de holter/24h, CVPs >1/h podem estar presentes em até 60% dos indivíduos adultos saudáveis (SIMPSON RJ. *et al*., 2002). Ectopias ventriculares ocupando mais de 20% do total de batimentos cardíacos diários são incomuns e não têm prevalência conhecida na população geral (BIKKINA M; LARSON MG; LEVY D, 1992).

1.3.2. Características clínicas & Eletrocardiográficas

Pacientes com ectopias ventriculares podem apresentar uma miríade de sintomas que podem ser secundárias à presença da arritmia *per se* ou estar relacionadas à presença de alguma cardiopatia estrutural avançada ou incipiente. Queixas de palpitações taquicárdicas são as mais comuns, porém sintomas de tontura e vertigem, cansaço, precordialgia, dispnéia e intolerância aos exercícios são causas frequentes de visita ao consultório. Os sintomas podem ocorrer em qualquer momento do dia, mas há uma aparente predileção pela noite principalmente ao deitar. Fato interessante é que muitos pacientes com altas cargas de ectopias (>10% do total de batimentos cardíacos vistos em holter/24h) são completamente assintomáticos e são diagnosticados fortuitamente durante investigação para outros propósitos.

Embora estas arritmias sejam adrenergicamente mediadas, elas apresentam um comportamento muito variável frente à estimulação adrenérgica. Há pouca informação disponível em estudos bem desenhados que demonstrem o comportamento das ESV frente ao esforço. Porém, é muito comum observarmos a redução ou mesmo desaparecimento destas ectopias no pico da atividade física (KIM RJ. *et al*, 2007). Pacientes que apresentam no holter/24h episódios de taquicardia ventricular monomórfica sustentada (TVMS) conseguem reproduzi-las no teste ergométrico em até 70% dos casos. Esse número cai para cerca de 10% naqueles pacientes com taquicardias monomórficas não sustentadas (TVNS) ou naqueles que apresentam apenas ESV. É possível que, a despeito dos mecanismos celulares descritos, a proximidade dos tratos de saída ventriculares com coxins adiposos contendo plexos ganglionares poderia interferir no comportamento destas arritmias incluindo sua variabilidade de resposta ao estresse e às mudanças do tônus adrenérgico e até mesmo às mudanças hormonais (FARZANEH-FAR; B B LERMAN, 2005).

Durante muitos anos a importância clínica deste tipo de arritmia foi subestimada. Nos pacientes assintomáticos, figuravam apenas como achados fortuitos em exames de eletrocardiograma ou holter/24h, manifestando-se principalmente como ESV isoladas (CROW RS. *et al*., 1975). Esta ideia de benignidade foi sustentada durante muito tempo baseando-se apenas em pequenos estudos clínicos com seguimento de curto prazo (WALDO AL; BIBLO LA; CARLSON MD, 1992). Em 1985 Dr. Kennedy descreveu o seguimento de 3,0-9,5 anos de 70 pacientes sem cardiopatia estrutural que apresentavam ESV frequentes (78 a 1994 ESV em 24h). Em suas avaliações, observou que a presença destas ectopias em pacientes sem cardiopatia estrutural não conferia maior morbi-mortalidade quando comparados com uma população saudável sem arritmia, concluindo assim que se tratava de uma entidade benigna. Entretanto, o trabalho não fazia discriminação quanto à origem do foco ectópico nem diferenciava aqueles com ESV <100/h daqueles com >1000/h.

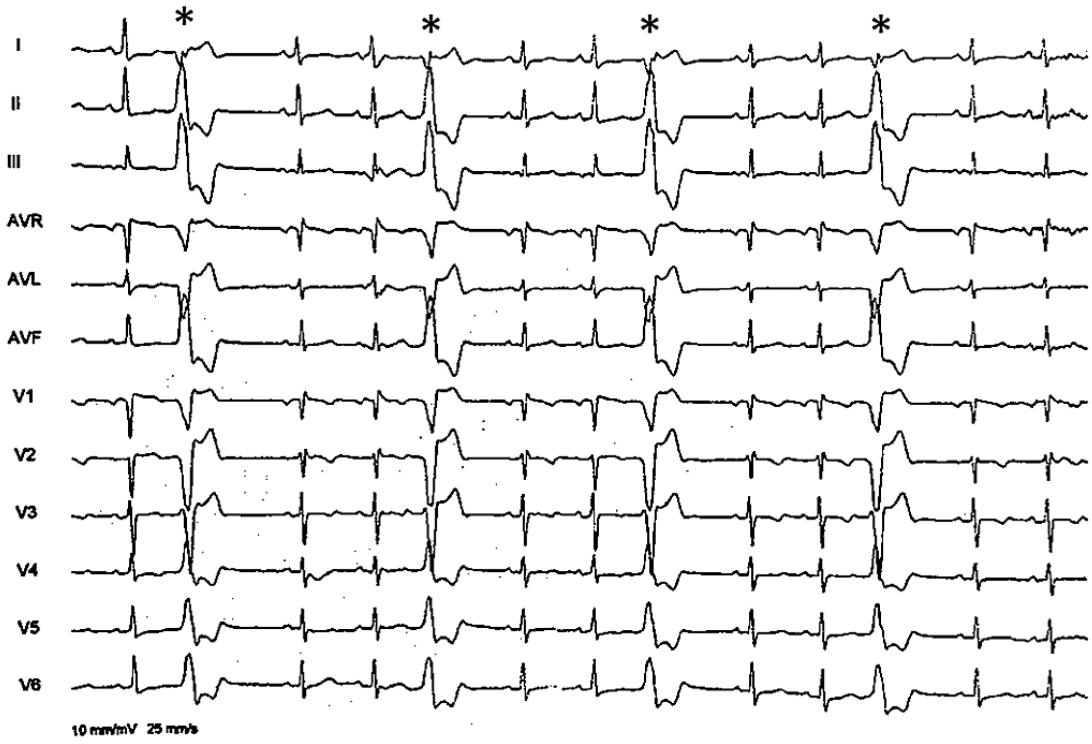
É importante que todos os pacientes com arritmias ventriculares frequentes também façam uma avaliação quanto à presença de cardiopatia estrutural subjacente. Características dos complexos ventriculares prematuros podem auxiliar no diagnóstico de patologias ainda incipientes ou simplesmente não investigadas. Por exemplo, uma quantidade de ESV >500 detectados em exame de holter 24h é considerada um critério menor para o diagnóstico de cardiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) que apresenta um prognóstico completamente diferente das arritmias ventriculares idiopáticas de trato de saída (MARCUS FI. *et al* 2010). O mesmo é verdadeiro para o a sarcoidose cardíaca (DIAGNOSTIC STANDARD AND GUIDELINES FOR SARCOIDOSIS, 2007). Em caso de uma anormalidade cardíaca estrutural, a conduta deve centrar-se em tratar a causa mais provável como, por exemplo, uma revascularização cirúrgica ou percutânea na suspeita de doença arterial coronariana isquêmica ou a troca valvar em casos de doença valvar severa. A detecção de disfunção miocárdica (avaliada pelo ecocardiograma transtorácico) com graus variados de hipocinesia difusa são, na maioria das vezes, causas e não consequências de arritmias

cardíacas. Quanto maior o grau de deterioração da musculatura miocárdica e dos tecidos de condução, maior a chance de que alterações elétricas apareçam.

Embora consideradas benignas e com excelente prognóstico, estudos recentes têm mostrado que as ESV frequentes de trato de saída ventricular, mesmo na ausência de cardiopatias estruturais, podem resultar em disfunção e dilatação ventricular esquerda bem como em reversão desta disfunção com o tratamento antiarrítmico. Bikkina et al. publicaram em 1992, o resultado de uma pesquisa com base populacional no estudo Framingham onde acompanhou mais de 6.000 pacientes por um período de 4 a 6 anos e demonstrou uma associação entre ESV frequentes e mortalidade cardiovascular. Foi um dos primeiros estudos que demonstraram este potencial efeito deletério e muitos paradigmas mudaram a partir daí. A frequência de ectopias (carga arrítmica) necessária para que haja deterioração da função miocárdica ainda não é conhecida. A presença de mais de 20% de ESV (em holter/24h) é encontrada na maioria dos pacientes com cardiomiopatia induzida por esta arritmia, porém alguns deles apresentam uma carga arrítmica ≤5%. Um estudo recente demonstrou que uma carga arrítmica de mais de 24% foi fortemente associada ao desenvolvimento de disfunção miocárdica, porém, esse valor de corte não conseguiu identificar todos os pacientes em risco (BAMAN TS. *et al*., 2010). Para determinados pacientes a carga crítica de ESV pode ser bem menor. Um valor de corte de 10%-15% resultaria em uma sensibilidade de 90% para a taquicadiomiopatia, mas a especificidade seria reduzida para 58% (DUKES JW *et al*., 2015) Nesse caso, parece claro que outros fatores influenciam na evolução desfavorável. Complexos prematuros de origem epicárdica e com duração maior do QRS, complexos interpolados, condução ventrículo-atrial e tempo de evolução parecem exercer um efeito negativo na função miocárdica. Fato interessante é que esta disfunção foi mais comum nos pacientes inicialmente assintomáticos onde o diagnóstico da presença de ESV é dado após anos de evolução (YOKOKAWA M *et al*., 2012).

Aproximadamente 80% destas arritmias ventriculares originam-se no trato de saída do ventrículo direito configurando, no eletrocardiograma de superfície, um aspecto de bloqueio de ramo esquerdo com complexos QRS eminentemente positivos nas derivações inferiores - DII, DIII e AVF) e transição (primeira derivação precordial com R>S) ≥ V3. (figura 6).

Figura 6: Eletrocardiograma de superfície. Complexos ventriculares prematuros (asterisco) com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo e eixo inferior. Ritmo de trigeminismo ventricular (uma ESV para cada dois complexos normais).



Fonte: Arquivo do próprio autor.

Aproximadamente 10% destas arritmias originam-se à esquerda principalmente do trato de saída do ventrículo esquerdo, regiões próximas às cúspides coronarianas e folheto não coronariano da válvula aórtica além da continuidade mitro-aórtica e região superior do ânulo mitral. Neste caso, a

morfologia normalmente é de bloqueio de ramo direito (BRD) com eixo de QRS negativo e transição de onda R mais precoce em precordiais (V2-V3).

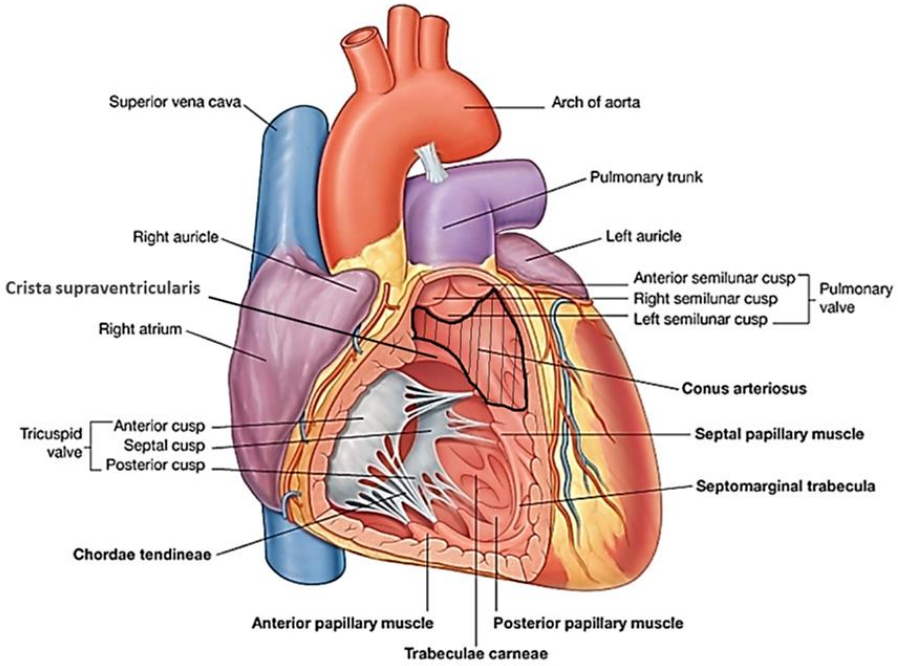
Fato interessante é que além destas arritmias cardíacas consideradas idiopáticas, esses tratos de saída ventriculares (especialmente o TSVD) são também os sítios de origem preferencias de outras arritmias cardíacas com perfil genético bem estabelecido como a Síndrome de Brugada e a Cardiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito (HAISSAGUERRE M *et al*, 2003; MARCUS FI *et al*, 2010) . É possível que características genéticas, embriológicas e anatômicas contribuam fortemente para o potencial arrítmico desta região.

1.3.3. Considerações anatômicas e embriológicas dos tratos de saída ventriculares.

Trato de saída ventricular refere-se a uma porção do ventrículo direito ou esquerdo através do qual o sangue atinge as grandes artérias (artéria pulmonar e aorta) sendo, portanto, uma estrutura de transição.

A via (ou trato) de saída do ventrículo direito (TSVD) é uma extensão infundibular da cavidade ventricular direita que se conecta à artéria pulmonar. Situa-se entre a crista supraventricular e a valva pulmonar e compreende o *conus arteriosus* (infundíbulo), o septo interventricular e a parede livre do ventrículo direito. Apresenta um tecido relativamente mais liso do que o da via de entrada e do ventrículo direito propriamente dito, pois não apresenta músculos papilares nem trabeculações (figura 7).

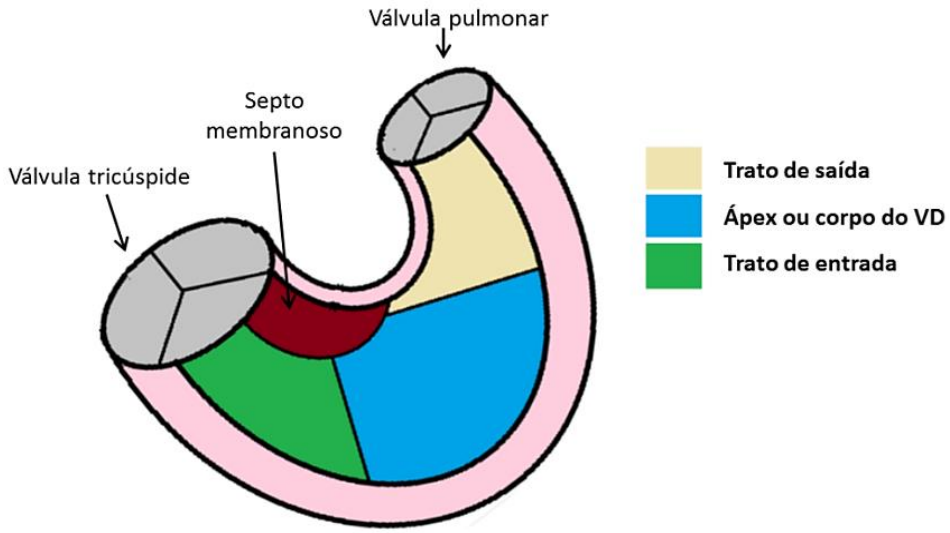
Figura 7: Anatomia do ventrículo direito. Em destaque (hachurado) a via de saída do ventrículo direito (porções septal e infundibular)



Fonte: Drake *et al*, 2009 (modificado)

O trato de entrada margeia a valva tricúspide, enquanto que a porção de saída margeia a valva pulmonar. Extensões do miocárdio ventricular ascendem até 2 cm acima da valva pulmonar em até 90% da população geral e frequentemente são a origem dos focos arrítmicos(HO SY, 2009; ASIRVATHAM SJ, 2009). O corpo contém a porção muscular ou trabecular da cavidade (figura 8).

Figura 8. Diagrama do ventrículo direito demonstrando seus 3 principais compartimentos; trato de entrada, infundíbulo (trato de saída) e ápex.



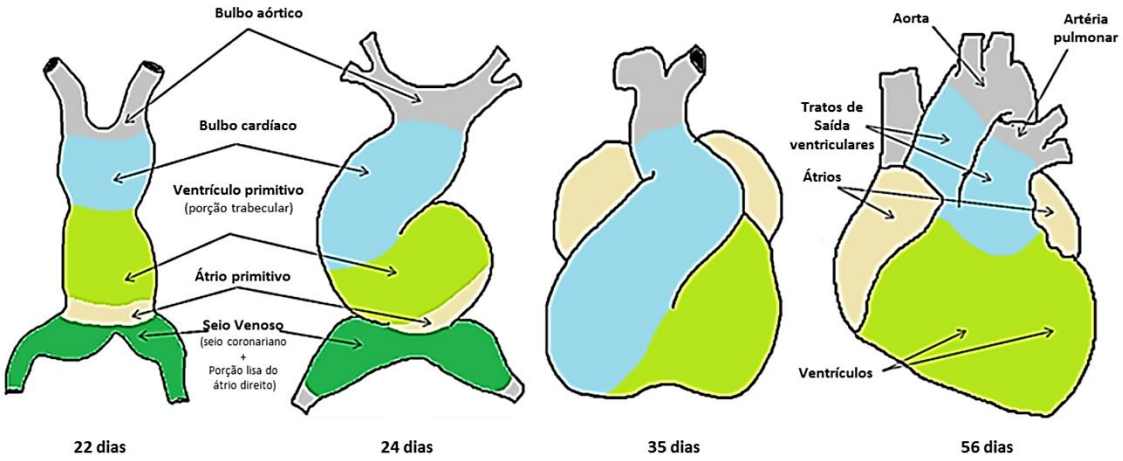
Fonte: Arte do próprio autor

O trato de saída do ventrículo esquerdo (TSVE) também é um sítio comum de origem destas arritmias principalmente nos seios coronarianos. Outros locais possíveis são; o septo basal, ânulo mitral e o epicárdio adjacente à divisão do tronco da coronária esquerda.

Nas últimas décadas várias pesquisas tentaram explicar a razão para esta região cardíaca ser tão arritmogênica. A explicação para isto pode estar na origem embriológica destas estruturas. O coração humano é formado entre o 18º e o 56º dias de gestação. Ele inicia sua formação como um tubo cardíaco constituído pelo

bulbo aórtico, bulbo cardíaco, ventrículo primitivo, átrio primitivo e seio venoso. Este tubo sofre várias torções e transformações internas cujo objetivo é colocar as quatro futuras câmaras do coração nas suas relações espaciais exatas uma com a outra (figura 9).

Figura 9 – Desenvolvimento do coração humano demonstrando as rotações cardíacas até atingir a configuração final. As cores demonstram que os tratos de saída ventriculares têm origem embriológica diferente do ventrículo primitivo.



Fonte: Arte do próprio autor.

Quando avaliamos de uma forma mais celular, podemos dizer que o coração advém de um pool de células precursoras que podem ser divididos em células progenitoras que sofrem diferenciação precoce em tecido miocárdico de contração (referido como o primeiro plano cardíaco) e de células que se diferenciam mais tardiamente e durante o desenvolvimento cardíaco (referido como o segundo plano cardíaco). O tubo cardíaco primordial é composto do miocárdio primário e cresce pelo recrutamento de células progenitoras do segundo plano que são adicionados aos tratos de entrada e saída. Durante as rotações do tubo cardíaco e no desenvolvimento posterior, o miocárdio muscular se expande e

se diferencia enquanto o miocárdio dos tratos de saída mantém seu fenótipo original. Logo, essas câmaras cardíacas apresentam um tempo de desenvolvimento diferente e suas células são expostas a diferentes sinais e programações genéticas. Isto provavelmente resulta em diferentes comportamentos fenotípicos na vida adulta (BOUKENS BJ *et al*, 2009).

Atualmente, não estão claros quais fatores determinam o fenótipo miocárdico dos tratos de saída. Um possível candidato é o Hey2 (Hairy/enhancer-of-split related with YRPW motif protein 2). Durante o desenvolvimento, a Hey2 é expressa no miocárdio ventricular trabecular em um gradiente transmural (mais alto no subepicárdio e mais baixo no subendocárdio) onde reprime a expressão do gene SCN5A (alteração encontrada em até 40% dos pacientes com síndrome de Brugada) gerando perda funcional dos canais rápidos de sódio (BEZZINA CR *et al*, 2013). Nesta síndrome há uma diferença transmural na duração do potencial de ação dos miócitos gerando assim uma diferença de voltagem e consequentemente formação de correntes que podem desencadear arritmias graves. Entretanto, em pacientes sem expressão eletrocardiográfica desta patologia, esta dispersão na repolarização ventricular é pouco expressiva tanto na comparação transmural quanto na comparação entre diferentes regiões endocárdicas (PARK DS et al, 2015). Outra possibilidade é a baixa expressão do gene Cx43 principalmente em regiões que margeiam o ânulo da válvula pulmonar. Este gene codifica as proteínas que conferem as características de contratilidade aos cardiomiócitos. Na ausência dessas proteínas sinalizadoras, estes cardiomiócitos manteriam seu fenótipo primário. É possível que a persistência deste fenótipo confira a essas células características de automatismo e excitabilidade exacerbadas (DOBRZYNSKI H, 2013).

É importante reconhecer que outros fatores provavelmente estão relacionados ao desenvolvimento de arritmias originadas nos tratos de saída ventriculares porque a expressão clínica destas costuma aparecer apenas na vida adulta. É possível que a fibrose miocárdica advinda do processo natural de

senescência desperte nesta região anatômica o potencial arritmogênico dormente desde o nascimento (KIRCHHOF P et al, 2006).

1.3.4. Mecanismos implicados nas arritmias de trato de saída ventricular

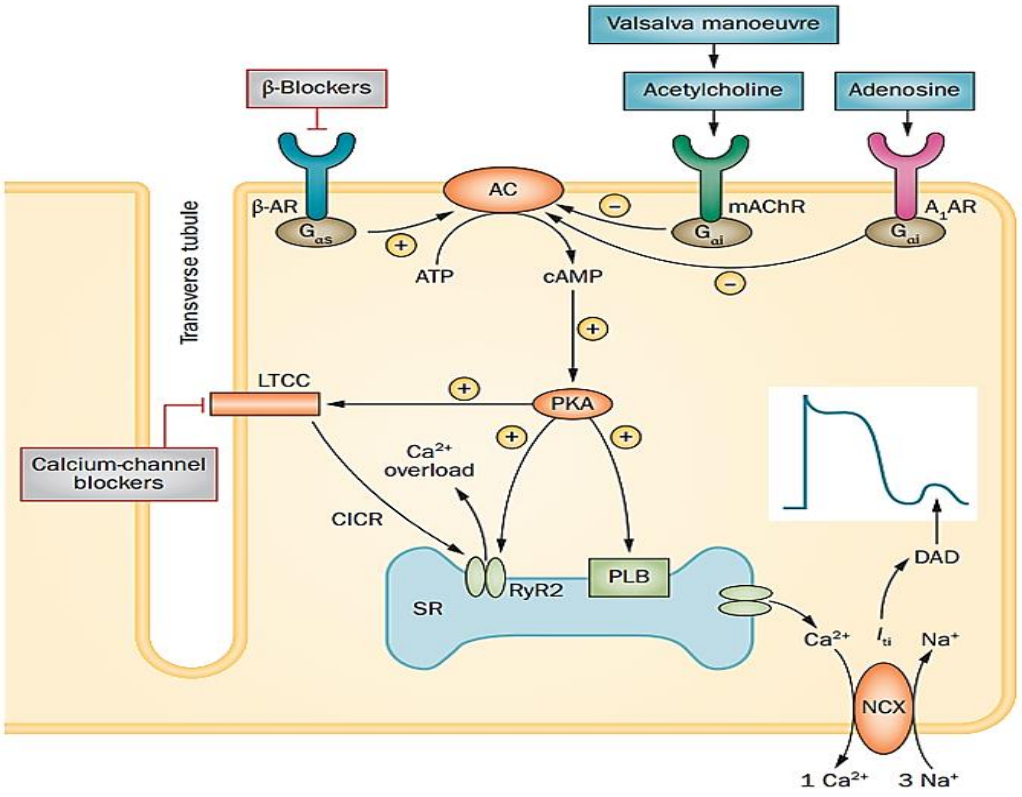
Taquicardias ventriculares sustentadas oriundas dos tratos de saída ventriculares (TVTSV) são, com frequência, adrenergicamente mediadas e desencadeadas por exercícios físicos ou estresse. No laboratório de eletrofisiologia, estas arritmias podem ser provocadas pela administração de uma infusão de catecolaminas, trens de estimulação elétrica ou uma combinação dessas abordagens. Estas taquiarritmias têm um perfil eletrofarmacológico exclusivo que as diferenciam de todas as outras formas clínicas de taquicardia ventricular e que também fornece elementos sobre o mecanismo subjacente.

O peso das evidências atuais sugere que as TVTSV ocorrem devido a pós-potenciais tardios (DAD – *delayed afterdepolarization*) e atividades deflagradas mediadas pelo cAMP. A sinalização do Ca^{++}, de importância central tanto para a contração quanto para o relaxamento dos cardiomiócitos, é considerada crítica para a gênese deste tipo de arritmia. A fosforilação dos canais de cálcio tipo-L (LTCC – *L-type calcium channel*) presentes no sarcolema e dos canais de rianodina através da ativação da proteína quinase (PKA) dependente do cAMP gera um aumento nas concentrações citoplasmáticas de cálcio. O acoplamento excitação-contração compreende os processos envolvidos na ativação das

proteínas contráteis pelos íons cálcio e a sua posterior remoção para que o relaxamento muscular aconteça. Durante o potencial de ação ventricular ocorre um aumento na concentração citosólica de Ca^{++} através da abertura dos LTCC. Estes canais são ativados quando o potencial transmembrana encontra-se menos negativo (a partir dos -20mV), possuem uma condutância elevada e a sua inativação é mais lenta (300 a 600ms), e são portanto, denominados de longa duração. O pequeno aumento citosólico de cálcio ativa receptores rianodínicos (R-Ry2) presentes na membrana do retículo sarcoplasmático (RS) gerando a rápida liberação de grande quantidade de íons cálcio para o citosol. É a chamada "liberação de cálcio induzida pelo cálcio". Quando a concentração de Ca^{++} no citoplasma atinge um nível crítico, o cálcio liga-se à troponina-C e induz uma alteração de conformação na tropomiosina, que libera a proteína inibitória, a troponina-I. Essa liberação de troponina-I expõe um sítio de interação para a miosina no filamento de actina, e a ligação da miosina à actina inicia o ciclo de contração. O relaxamento ocorre consecutivo à remoção do cálcio citosólico através da atividade da bomba de cálcio do RS, retículo sarcoplasmático cálcio ATPase (SERCA-2), pela bomba de cálcio do sarcolema e pela bomba trocadora Na^{+}/Ca^{++} que transportam três íons de sódio para dentro da célula para cada íon de cálcio exteriorizado. A fosfolambam (PLB), proteína presente na membrana do RS e é o principal substrato para a proteína quinase (PKA) dependente de cAMP no músculo cardíaco. Em estado basal (desfosforilada) esta proteína atua como um inibidor da SERCA2, mas esta inibição desaparece com a fosforilação da proteína (RODRIGUEZ P, KRANIAS EG, 2005). Sem inibição da SERCA2 há uma rápida captação de Ca^{++} para o retículo sarcoplasmático, contribuindo assim para o rápido relaxamento do músculo cardíaco (efeito lusitrópico). Uma maior velocidade do acoplamento excitação-relaxamento ocorre com a estimulação adrenérgica, tanto pelo aumento de PKA quanto pela maior fosforilação da PLB. O efeito final destes mecanismos “regulatórios” é um saldo de cargas iônicas positivas gerando um DAD após o término da repolarização. A ativação dos receptores β1 adrenérgicos irá desencadear uma cascata de eventos iniciados pela ativação de receptores ligados à proteína G que resultam em maior produção

de cAMP intracelular e fosforilação (através da PKA) de vários canais iônicos ligados ao cálcio (canais de Ca^{++} do tipo L e RyR2) também resultando em aumento do acoplamento excitação-contração (Figura 10).

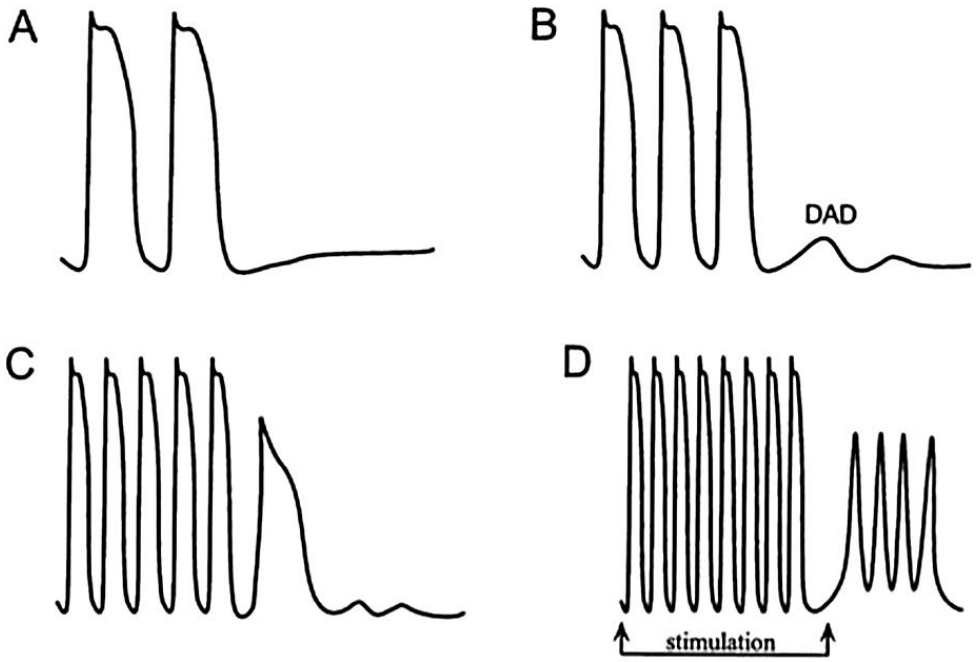
Figura 10: Mecanismo proposto para as taquicardias de trato de saída ventricular. Diagrama representando a transdução do sinal para o início e o término de uma "atividade deflagrada" mediada pelo Ca^{++}. A estimulação de receptores β-adrenérgicos estimulam a adenilato ciclase (AC) com maior formação de cAMP e PKA com consequente fosforilação dos LTCC, RyR2. Isso gera um aumento nas concentrações citosólicas de Ca^{++} e ativação das bombas trocadoras de Na^{+}/Ca^{++} (NCX) cujo saldo eletrogênico final é positivo criando assim uma discreta oscilação positiva e tardia no potencial de repouso transmembrana. Um efeito contrário é observado pela inibição da ativação da AC por ativação de receptores muscarínicos (mAChR).



Fonte: Lerman BB, 2007.

Caso este pós-potencial atinja o limiar de excitabilidade celular, é gerado um potencial de ação. Quando o processo é repetitivo (vários potenciais de ação em sequência) ocorre uma taquicardia ventricular (figura 9).

Figura 11: Pós-potenciais tardios (DAD) e atividade deflagrada. (A) controle — nenhum DAD observado. (B) Após um estímulo para aumentar o cálcio intracelular (por exemplo, a exposição de catecolaminas ou digoxina), estimulação rápida induz um DAD solitário. (C) Após uma sequência de estimulação elétrica programada, um DAD atinge o limiar de excitabilidade, desencadeando um único potencial de ação extra. (D) Uma estimulação mais rápida resulta em atividade deflagrada repetitiva.



Fonte: Jalife et al, 1999.

Infelizmente não existem formas de detectar estes DAD in vivo nem tampouco previsibilidade na indução ou interrupção das “taquicardias ventriculares induzidas por atividades deflagradas mediadas pelo cAMP” através de estimulação ventricular programada. São necessárias, portanto, outras formas de

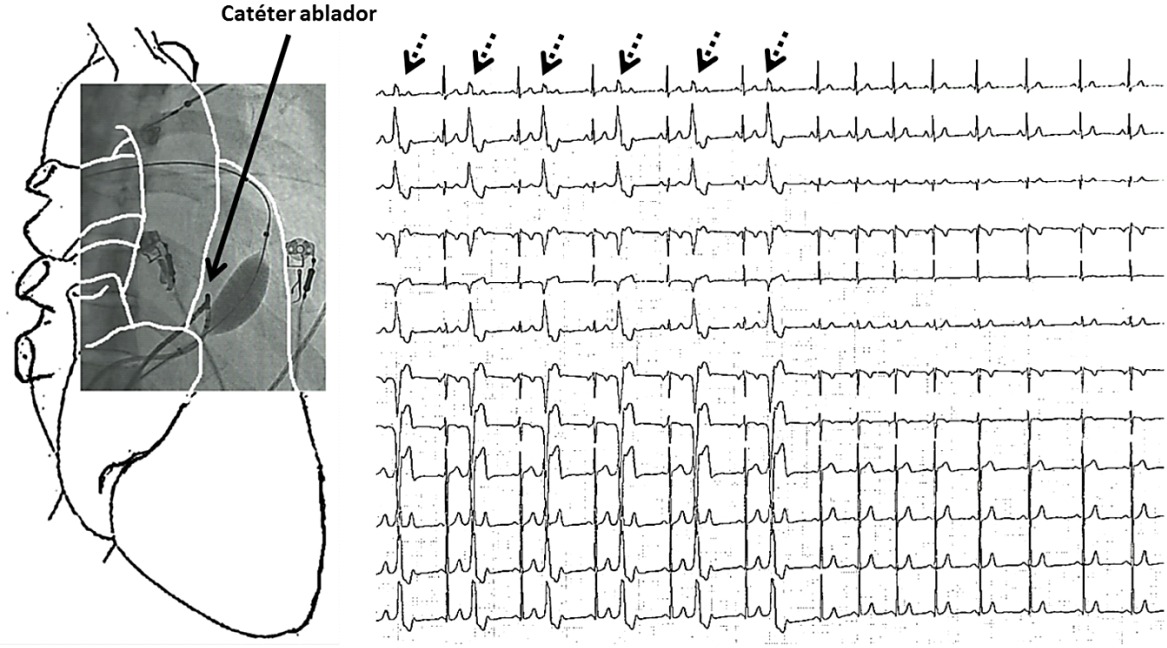
diagnóstico do mecanismo implicado. A capacidade de interrupção destas arritmias por bloqueio direto dos receptores de cálcio (bloqueadores dos canais), inibidores competitivos do dos receptores β-adrenérgicos (β-bloqueadores) além de agentes ou manobras que têm o potencial de reduzir os níveis de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) como o edrofônio ou manobras vagais, sugerem fortemente que a atividade deflagrada por pós-potenciais tardios é o mecanismo principal destas alterações (KATO M; YAMAGUCHI H; OCHI R, 1990). Fato ainda mais sugestivo foi a observação da interrupção desta arritmia com infusão de adenosina. Embora esta droga tenha ação bem conhecida no tecido atrial, sua única ação no tecido ventricular é o potente antagonismo do efeito estimulatório das correntes iônicas dependentes de cAMP, principalmente os canais lentos de cálcio - LTCC. Os efeitos da adenosina no tecido ventricular dependem de sua ligação à um receptor metabotrópico (A 1-adenosine receptor) que leva a uma mudança conformacional de uma proteína G inibitória que culminará na redução dos níveis de cAMP e consequentemente de PKA e da fosforilação de sítios relacionados à cinética intracelular do íon cálcio. Os efeitos da adenosina são, portanto, considerados “mecanismo específico” agindo apenas nas arritmias ventriculares cujo mecanismo é a “atividade deflagrada”. Não apresentam qualquer efeito nas arritmias ventriculares automáticas ou reentrantes. É muito provável que a adenosina cause também uma inibição da fosforilação dependente de cAMP dos receptores de rianodina e PLB (LERMAN BB, 1995).

1.3.5. Terapêutica

O tratamento convencional com fármacos antiarrítmicos pode não ser suficiente em alguns casos. Assim, uma abordagem terapêutica que objetive uma remissão completa destas arritmias e seus sintomas associados pode ser uma opção neste subgrupo de pacientes.

A interpretação do eletrocardiograma de superfície é de fundamental importância para a programação de uma intervenção percutânea para ablação do circuito arritmogênico por catéter de radiofrequência (figura 12).

Figura 12: Procedimento de ablação por catéter de radiofrequência (RF) de foco arritmogênico em trato de saída do ventrículo direito. À esquerda observa-se a imagem da fluoroscopia em incidência oblíqua anterior direita demonstrando a posição do catéter ablador no momento da aplicação. À direita observa-se o traçado eletrocardiográfico com ESV bigeminadas (setas hachuradas) nos 11 primeiros complexos e o desaparecimento destas com o início da aplicação de radiofrequência.

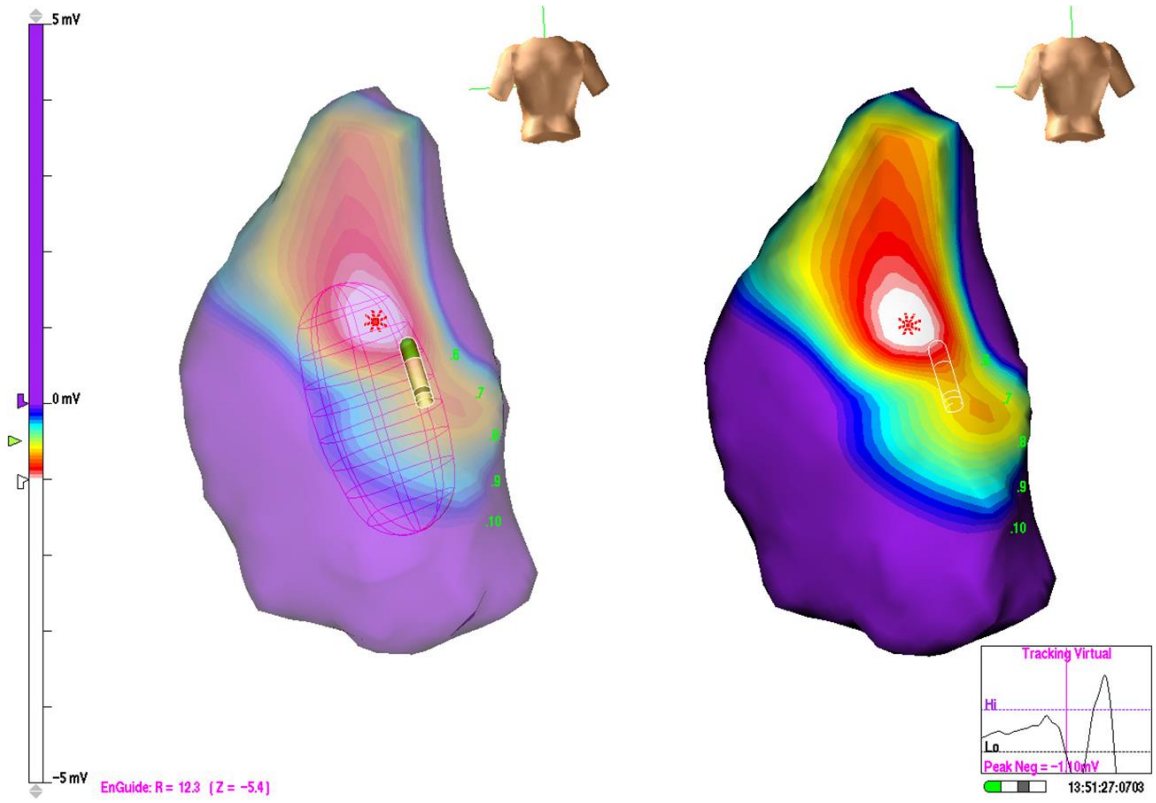


Fonte: Arte do próprio autor.

O Estudo Eletrofisiológico Cardíaco é uma ferramenta que vem sendo utilizada e aprimorada há quase cinco décadas. Revolucionou o manejo das taquiarritmias, oferecendo possibilidade de cura de muitas delas através da ablação de circuitos arritmogênicos. Além disso, possibilitou o diagnóstico de alguns episódios sincopais, cuja etiologia permanecia obscura. Os primeiros relatos de registro do potencial de HIS através de cateteres trasnvenosos em posição endocárdica datam de 1969, enquanto os primeiros relatos de registro de múltiplos sinais intracardíacos durante estimulação programada aconteceram logo após em 1971 (SCHERLAG BJ *et al*, 1969; WELLENS HJJ, 1971). Após ter se tornado claro que técnicas ablativas cirúrgicas eram efetivas na eliminação de alguns circuitos arritmogênicos e que os cateteres tranvenosos eram eficientes em mapear e localizar tais circuitos, muito foi feito na tentativa de tornar esse último método não apenas diagnóstico, mas também terapêutico ao criar uma destruição tissular através de formas diferentes de energia emitidas por cateteres em contato com o endocárdio (VEDEL J *et al*, 1978; BORGGREFE M *et al*, 1987; AVITALL B *et al*, 1997). O pré-requisito mais importante para o sucesso deste procedimento é a localização exata do foco (ou do circuito) de origem das arritmias (locais-alvo). Na medida em que a intervenção eletrofisiológica se expandiu na tentativa de localizar focos de arritmias para além da junção atrioventricular, surgiram as limitações da fluoroscopia. Ao longo da última década, surgiram tecnologias que puderam auxiliar a capacidade de visualizar, mapear a anatomia intra-cardíaca e navegar de forma tridimensional. O mapeamento eletro-anatômico constitui uma destas tecnologias. Ele tem se mostrado extremamente útil para a ablação de determinados tipos de arritmias complexas como fibrilação atrial, taquicardia atrial focal, taquicardias ventriculares e ESV. Consiste em uma construção geométrica da câmara cardíaca de interesse através da triangulação da extremidade do cateter ablador cuja localização no tempo e espaço é reconhecida pela leitura de sinais de RF de baixa amplitude emitidos por patches colados na pele do paciente em pontos específicos (região anterior e dorsal do tórax, membros inferiores). Além disso, permite visualizarmos a dispersão da ativação da arritmia bem como identificação de áreas de baixa voltagem (cicatriz) e áreas de potenciais

fracionados que podem servir de substrato de arritmias reentrantes (figura 13). Os modelos atualmente disponíveis no mercado brasileiro são os sistemas EnSite (NAV'x e ARRAY)® - St. Jude Medical e Carto®- Jhonson & Jhonson.

Figura 13 – Reconstrução tridimensional do trato de saída do ventrículo direito através de mapeamento eletroanatômico com sistema EnSite - ARRAY® (St. Jude Medical). O expectro cromático demonstra a localização do foco arrítmico (asterisco) através de leitura de sinais unipolares virtuais.



Fonte: arquivo do próprio autor.

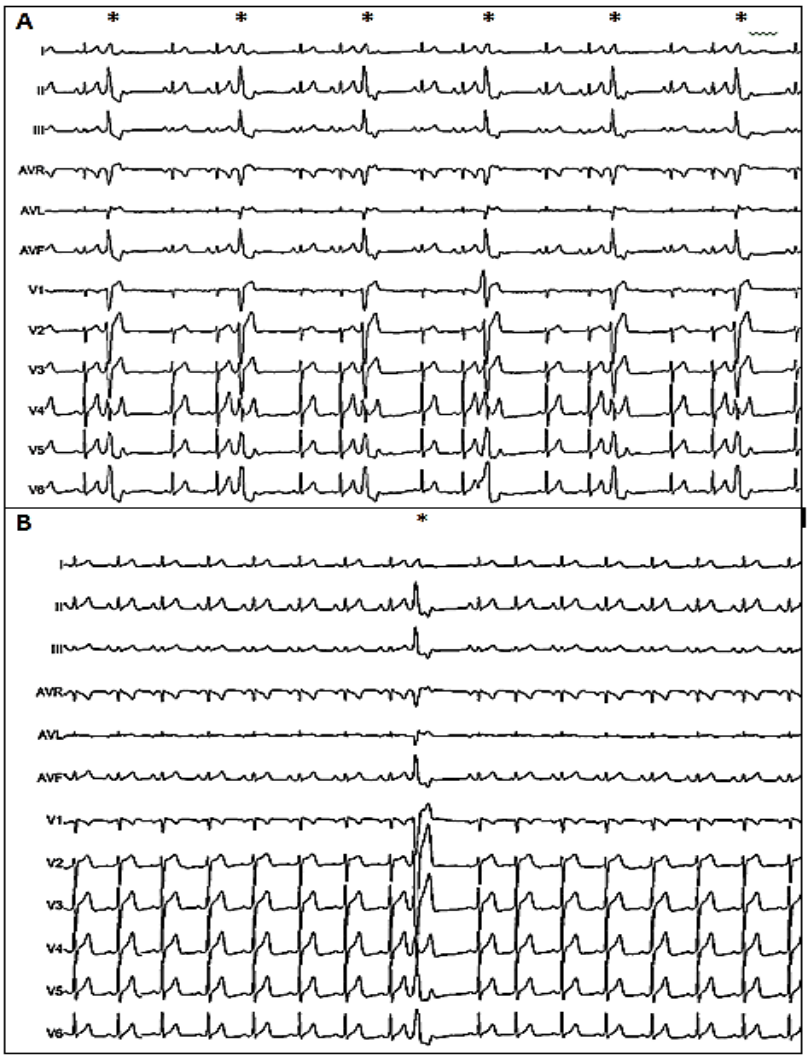
RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

2. RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

A ablação dos focos arritmogênicos das arritmias de trato de saída ventricular é um processo complexo e delicado que demanda tempo e não é isento de riscos. A manipulação dos cateteres e a aplicação de radiofrequência podem lesionar estruturas nobres (coronárias, apêndices auriculares, feixe de HIS, aorta e tronco da artéria pulmonar...). Tais lesões podem causar síndromes coronarianas graves, bloqueio atrioventricular total, dissecção vascular, tamponamento cardíaco com instabilidade hemodinâmica e óbito. Uma manipulação cuidadosa e um mapeamento eficaz que evite aplicações de radiofrequência em locais inapropriados é parte essencial do procedimento. O mapeamento tridimensional é uma ferramenta cada vez mais indispensável nestes casos. Entretanto, movimentos bruscos ou amplos do paciente acarretam deslocamentos dos cateteres com os potenciais riscos acima descritos, além de causar enormes distorções na geometria construída da área de interesse. Estas distorções, dependendo do caso, podem inutilizar o mapa eletroanatômico com necessidade de nova construção e novas manipulações dos cateteres. Além disso, o exame inclui punções venosas, mapeamento demorado e aplicação de energia de radiofrequência que são intervenções dolorosas e desconfortáveis. A sedação é essencial para reduzir o desconforto e evitar tais movimentos.

Outro dado importante é que o mapeamento das ESV só é possível se elas estiverem presentes no momento do exame. Quanto maior o número de ectopias ventriculares, maior a precisão do mapeamento do foco de ativação e, consequentemente, maior a possibilidade de que a aplicação de radiofrequência no ponto selecionado por este mapa resulte em eliminação do foco arritmogênico. Entretanto, as drogas normalmente utilizadas para sedação (propofol, midazolan, dexmedetomidina, cetamina) acabam inibindo a expressão destas ectopias tornando o mapeamento dos sítios extremamente difícil e por vezes impraticável (PIRES LA *et al*, 1996; MENACHEM M *et al*, 2014) (Figura 14).

Figura 14 – Eletrocardiograma de superfície demonstrando as ESV (asterisco) antes (A) e durante (B) a infusão de propofol.



Fonte: Arquivo do próprio autor.

O resultado é que muitos destes procedimentos são feitos sem qualquer sedação, gerando extremo desconforto e ansiedade para os pacientes. Soma-se a isso o fato de existirem poucos estudos que mostrem os efeitos eletrofisiológicos das drogas sedativas mais comumente usadas em estudos eletrofisiológicos além de não haver na literatura dados relevantes que comparem essas drogas entre si. Mais marcante ainda é a carência de estudos demonstrando o efeito destes sedativos especificamente em arritmias cujo mecanismo é a atividade deflagrada por pós-potenciais tardios.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRIMÁRIO:

1. Avaliar o efeito do 2,6-diisopropilfenol nas arritmias mediadas por atividade deflagrada.

3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

1. Avaliar as diferentes respostas das arritmias de trato de saída ventricular com a infusão de 2,6-diisopropilfenol tentando identificar outros mecanismos implicados além da atividade deflagrada.

2. Correlacionar os efeitos do 2,6-diisopropilfenol com dados clínicos disponíveis na tentativa de prever (e evitar) interferências que possam prejudicar a eficácia dos procedimentos de ablação por radiofrequência das arritmias de trato de saída ventricular.

3. Avaliar as repercussões eletrofisiológicas do 2,6-diisopropilfenol (propofol) na sedação de pacientes submetidos a estudo eletrofisiológico para ablação por radiofrequência das arritmias de trato de saída ventricular com futuras implicações na seleção da droga e no manejo da sedação.

4. Propor um modelo de estudo para avaliar efeitos de medicamentos sedativos sobre a eletrofisiologia cardíaca.

4. METODOLOGIA:

4.1. ASPECTOS ÉTICOS:

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do hospital São Carlos (Fortaleza-Ce) conforme parecer consubstanciado de número 1800452 (ANEXO I e II).

Considerou-se para o desenvolvimento da pesquisa a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que dispõe sobre o envolvimento de seres humanos em pesquisas, assegurando os direitos e deveres da comunidade científica e dos participantes da pesquisa (BRASIL, 2012).

A participação destes pacientes esteve sujeita a autorização própria mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) apresentado no momento em que foi optado pelo tratamento ablativo.

4.2 MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa foi um estudo intervencional epidemiológico multicêntrico do tipo “Ensaio clínico pareado”, não mascarado e não randomizado. A seleção de pacientes foi feita por demanda espontânea (alocados por conveniência) uma vez que todos foram encaminhados para tratamento clínico devido à presença de sintomas ou à presença de quantidade expressiva de arritmia ventricular.

A avaliação incluiu dados de anamnese e exame físico de cada um dos pacientes realizados em avaliações individuais em consultório. Todos foram submetidos a exames complementares como ECG, holter 24h, ecocardiograma transtorácico, teste ergométrico e exames laboratoriais (Hemograma, bioquímica, eletrólitos, TSH) foram realizados em todos eles. Uma vez que fosse optado pelo tratamento com ablação, os pacientes eram esclarecidos de todos os passos

relacionados ao procedimento e aqueles que aceitaram participar da pesquisa assinaram um TCLE.

No início desta pesquisa foram selecionados critérios de inclusão e exclusão que, baseado em dados da literatura vigente, nos ajudaram a selecionar os pacientes com maior potencial de benefício com a abordagem invasiva. Foram excluídos os pacientes com cardiopatias estruturais importantes uma vez que os mecanismos arrítmicos nesta população podem ser múltiplos e mais complexos, dificultando assim uma interpretação dos achados.

4.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- Registro eletrocardiográfico de extra-sístoles ventriculares cuja análise morfológica sugeria uma origem em via de saída do ventrículo direito ou esquerdo (EVSVD ou EVSVE) – Bloqueio de ramo direito ou esquerdo com eixo do QRS inferior no plano frontal (DII, DIII e AVF com complexos eminentemente positivos).

- Exames complementares normais:
    - ✓ Ecocardiograma transtorácico sem comprometimento importante da função sistólica (fração de ejeção do ventrículo esquerdo ≥ 50%), sem evidências de hipocontratilidade segmentar, sem evidências de hipertrofia ventricular simétrica ou assimétrica ou valvopatias.
    - ✓ Teste ergométrico efetivo sem evidências de resposta isquêmica ao esforço.

- Sem história de doença cardíaca genética, doença arterial coronariana ou cirurgias cardíacas prévias.

- Ausência de história de morte súbita precoce (<50 anos) em familiares de 1º grau

- Idade entre 18-65 anos

- HOLTER 24h demonstrando uma presença de ESV >10% do total de batimentos em:
  - ✓ Pacientes sintomáticos
  - ✓ Pacientes assintomáticos

- HOLTER 24h demonstrando uma presença de ESV <10% do total de batimentos em:
  - ✓ Pacientes sintomáticos

- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) assinado.

O exame de ressonância nuclear magnética cardíaca (RNMc) foi inicialmente considerado em todos os pacientes porém, devido às dificuldades logísticas (liberação do exame pela operadora do convênio, disponibilidade de aparelho e, em um paciente, claustrofobia significativa) optou-se por realiza-lo apenas nos pacientes com características eletrocardiográficas específicas das ectopias ventriculares. Tais características foram:

- CVP com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo
- Transição do complexo QRS (primeira derivação precordial com R>S) após a derivação V3
- Duração do complexo QRS > 140ms ou onda R entalhada em derivações inferiores (DII, DIII, AVF)

Estas características eletrocardiográficas sugerem uma origem das ESV em parede livre do trato de saída do ventrículo direito. Este sabidamente é um dos sítios preferenciais de ocorrência de substituição fibrogordurosa nos casos de cardiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD). Quatro pacientes com estas características fizeram a RNMc que não mostrou qualquer indício de CAVD.

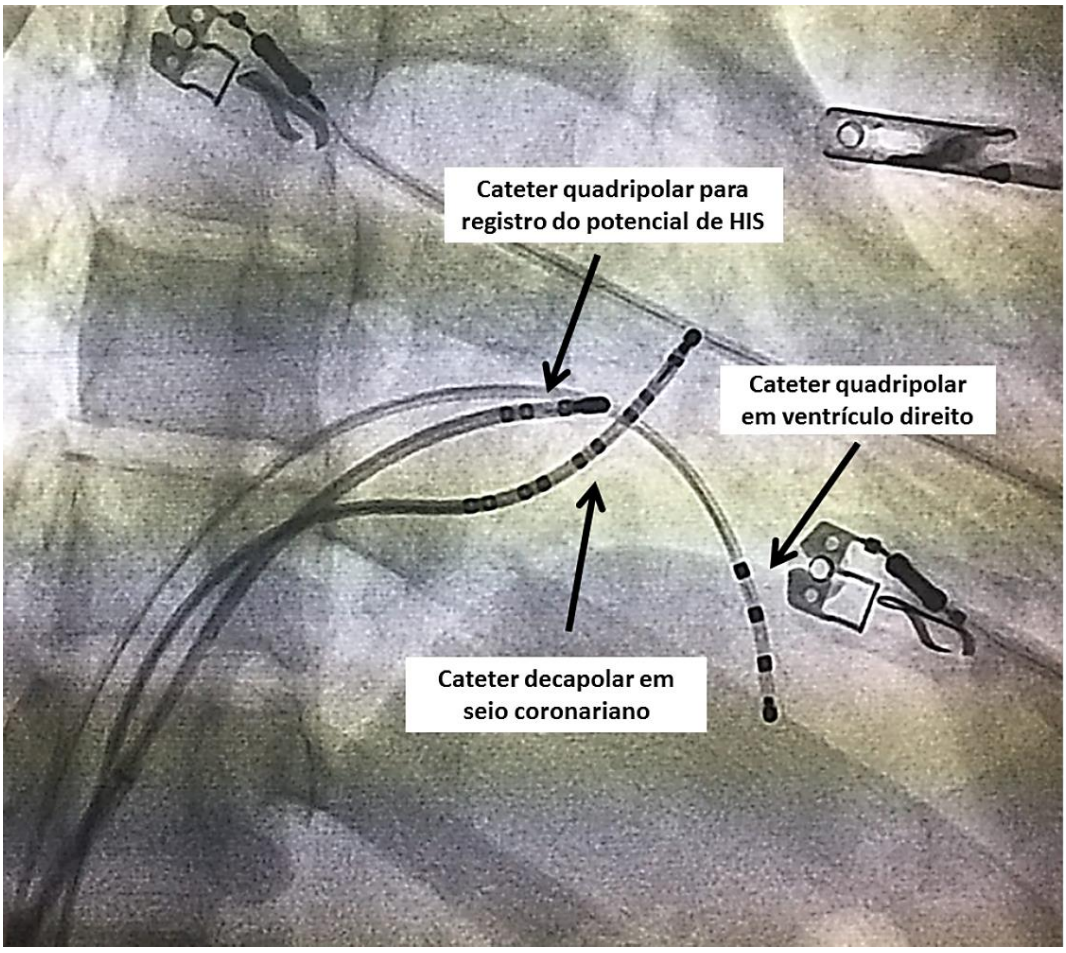
As drogas antiarrítmicas em uso foram suspensas vários dias antes do procedimento (pelo menos cinco meias-vidas). Quando a droga em uso era a amiodarona, optava-se por suspendê-la pelo menos trinta dias antes, substituindo-a por sotalol ou propafenona que eram suspensos três dias antes da intervenção.

Os exames foram realizados nos laboratórios de hemodinâmica dos hospitais São Carlos, Hospital Dr. Carlos Alberto Studart, Hospital Regional da UNIMED, Hospital Antônio Prudente, todos na região metropolitana de Fortaleza.

Após um jejum de pelo menos 8 horas, os pacientes foram posicionados nas mesas dos laboratórios de hemodinâmica recebendo monitorização contínua do ritmo cardíaco (cardioscópio), da saturação de oxigênio (oxímetro), e pressão arterial não invasiva (PNI) com medidas repetidas a cada 10min. Mediante anestesia local (Xilocaína 2%) e leve analgesia sistêmica com opióides de curta ação (Fentanila 1,5mcg/Kg) foram realizadas punções de veia femoral direita e/ou esquerda para o posicionamento de cateteres multipolares (Webster, Biotronik, Sait-Jude-Medical) que nos permitiam a leitura dos registros de potenciais intracavitários. Para este estudo foram utilizados cateteres quadripolares (6Fr) posicionados em região apical do ventrículo direito (VD) e em região ântero-septal do anel tricuspídeo para o registro dos potenciais de VD e HIS respectivamente. Para o registro dos potenciais atriais foram usados cateteres decapolares deflectíveis posicionados no seio coronariano (SC). Este posicionamento foi feito mediante fluoroscopia.

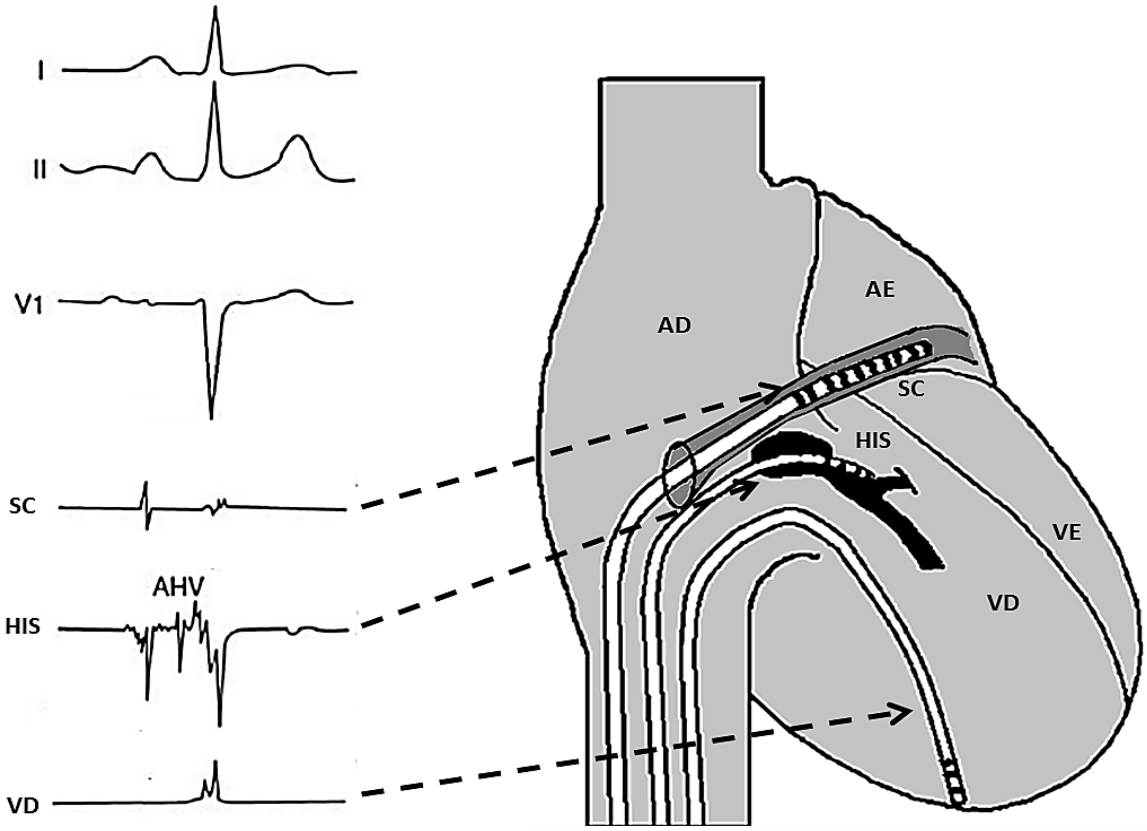
Os sistemas utilizados para mapeamento eletroanatômico foram o CARTO XP (Biosense Webster Inc. Diamont Bar, Califórnia) , EnSite-NavX©/St Jude Medical e EnSite-ARRAY©/St Jude Medical. Os eletrogramas bipolares foram capturados pelo sistema eletroanatômico com filtros entre 30 e 400HZ e por um sistema digital separado (EP-TRACER- University of Limburg - The Netherlands) de 32 canais simultâneos para registro do ECG de superfície e dos canais intracavitários. Os filtros utilizados foram de 30 a 500hz e a velocidade de registro foi de até 300 mm/s (figuras 15 e 16).

Figura 15 – Imagem fluoroscópica demonstrando o posicionamento dos cateteres intracavitários. Incidência: Oblíqua anterior direita 10º.



Fonte: Arquivo do próprio autor

Figura 16. Desenho esquemático demonstrando o posicionamento dos cateteres multipolares (à direita) em seio coronariano (SC), ventrículo direito (VD) e região ântero-septal do anel tricúspide para o registro do potencial de HIS. À esquerda vemos uma representação dos registros intracavitários. A: potenciail atrial; H: potencial de His; V: potencial ventricular.



Fonte: Arte do próprio autor.

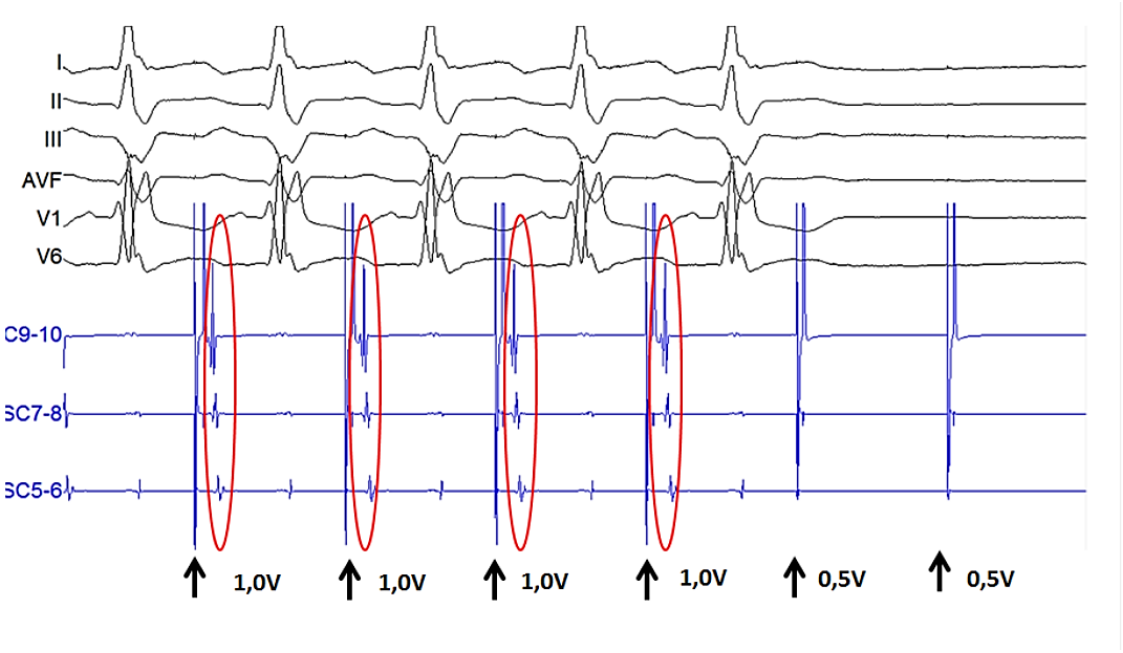
Uma vez que todos os cateteres estavam posicionados eram feitas as mensurações iniciais de dezessete variáveis eletrofisiológicas.

4.2.2. VARIÁVEIS ELETROFISIOLÓGICAS ESTUDADAS

1. Limiar de comando atrial (LCA)

Menor energia necessária para a captura atrial realizada através de estimulação atrial pelo cateter posicionado em seio coronariano (Figura 17).

Figura 17 – Determinação do limiar de comando atrial. A estimulação atrial (setas pretas) pelo cateter posicionado em seio coronariano (SC) gera captura atrial (eletrogramas atriais destacados em vermelho) enquanto a energia de estimulação é de 1,0V. O decréscimo desta energia para 0,5V leva a uma perda da captura atrial. O LCA nesse caso foi de 1,0V. Velocidade de registro: 100ms

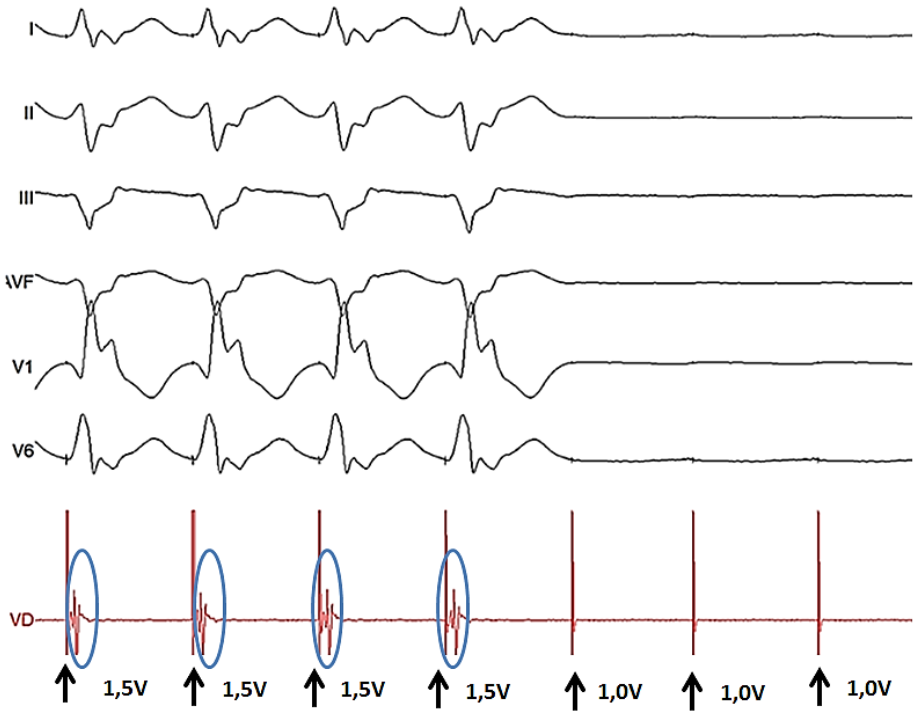


Fonte: Arquivo do próprio autor

2. Limiar de comando ventricular (LCV)

Menor energia necessária para a captura ventricular realizado através de estimulação pelo cateter posicionado no ventrículo direito (Figura 18).

Figura 18 – Determinação do limiar de comando ventricular. A estimulação ventricular (setas pretas) pelo cateter posicionado em ventrículo direito (VD) gera captura ventricular (eletrogramas ventriculares destacados em azul) enquanto a energia de estimulação é de 1,5V. O decréscimo desta energia para 1,0V leva a uma perda da captura ventricular. O LCV nesse caso foi de 1,5V. Velocidade de registro: 100ms

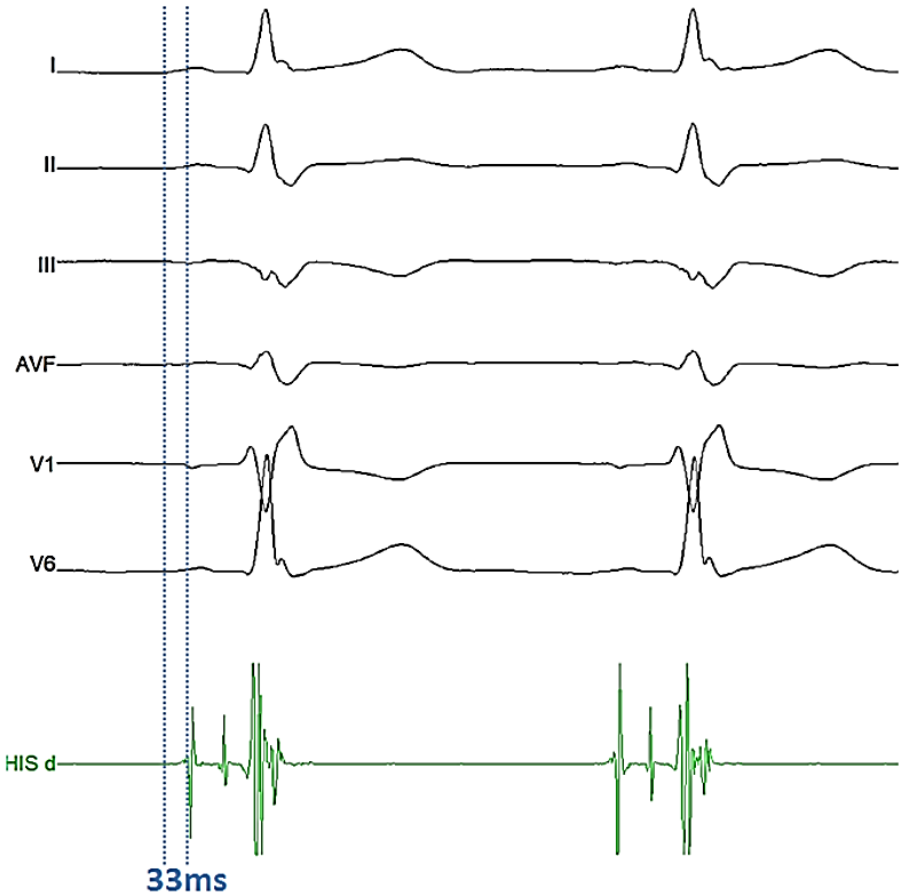


Fonte: Arquivo do próprio autor

3. Tempo de condução intra-atrial direito (TCA)

Em ritmo sinusal, medido do início da primeira onda P sinusal evidenciada no ECG simultâneo de 12 derivações até o início do eletrograma atrial registrado pelo cateter quadripolar posicionado em região ântero-septal do anel tricúspide para o registro do potencial de HIS. A duração normal varia de 25 a 60ms (NARULA OS, *et al*, 1971) (Figura 19).

Figura 19 – Tempo de condução intra-atrial direito. As linhas pontilhadas demonstram o intervalo medido do registro mais precoce da onda “p” em (ECG de superfície) até o início do eletrograma atrial registrado pelo cateter que registra o potencial de HIS. Velocidade de registro: 150ms

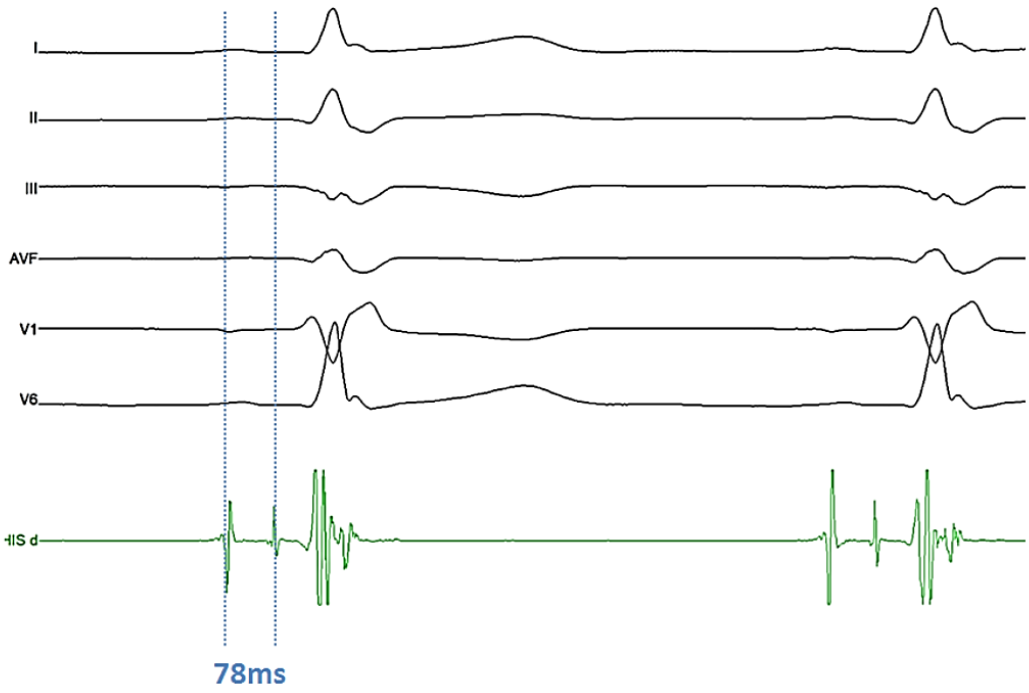


Fonte: Arquivo do próprio autor

4. Intervalo AH

Representa o tempo de condução desde o átrio direito inferior a nível do septo interatrial até o feixe de HIS. É, portanto uma estimativa do tempo de condução anterógrado do nó atrioventricular. Varia de 50 a 120ms (NARULA OS, *et al*, 1971). Sofre bastante interferência com variações do tônus autonômico. Em ritmo sinusal é medido da primeira deflexão rápida e negativa do eletrograma atrial até a primeira deflexão negativa do potencial de HIS registrados pelo cateter quadripolar posicionado em região ântero-septal do anel tricúspide (Figura 20).

Figura 20 – Intervalo A-H. As linhas pontilhadas demonstram o intervalo medido do registro mais precoce do eletrograma atrial até o potencial de HIS registrado pelo cateter em posição ântero-septal do anel tricuspídeo. Velocidade de registro: 300ms

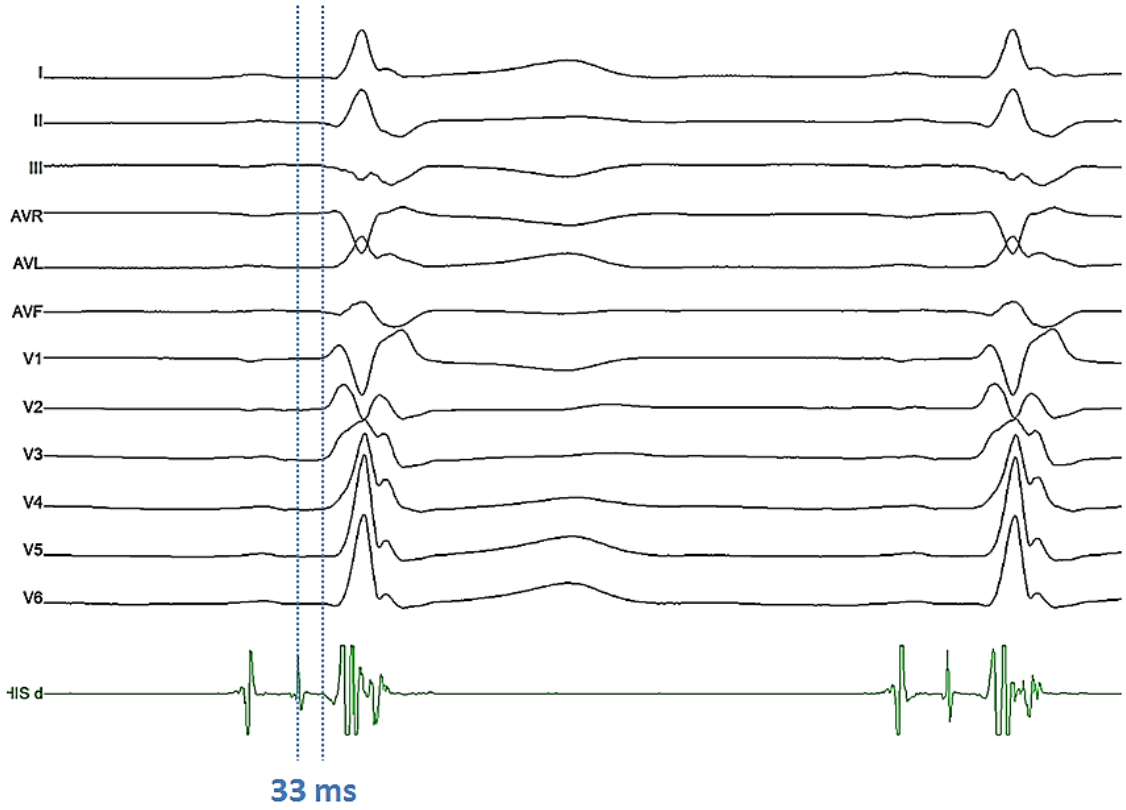


Fonte: Arquivo do próprio autor

5. Intervalo HV

Representa o tempo de condução desde o feixe de HIS até o miocárdio ventricular. Sofre pouca interferência com variações do tônus autonômico. Varia de 25 a 60ms (NARULA OS, *et al*, 1971). Em ritmo sinusal é medido da primeira deflexão do potencial de HIS registrado pelo cateter quadripolar posicionado em região ântero-septal do anel tricúspide até o início do primeiro QRS detectado pelo ECG simultâneo de 12 derivações (Figura 21).

Figura 21 – Intervalo H-V. As linhas pontilhadas demonstram o intervalo medido do registro do potencial de HIS registrado pelo cateter em posição ântero-septal do anel tricuspídeo até o registro mais precoce do complexo QRS no eletrocardiograma de superfície. Velocidade de registro: 300ms.

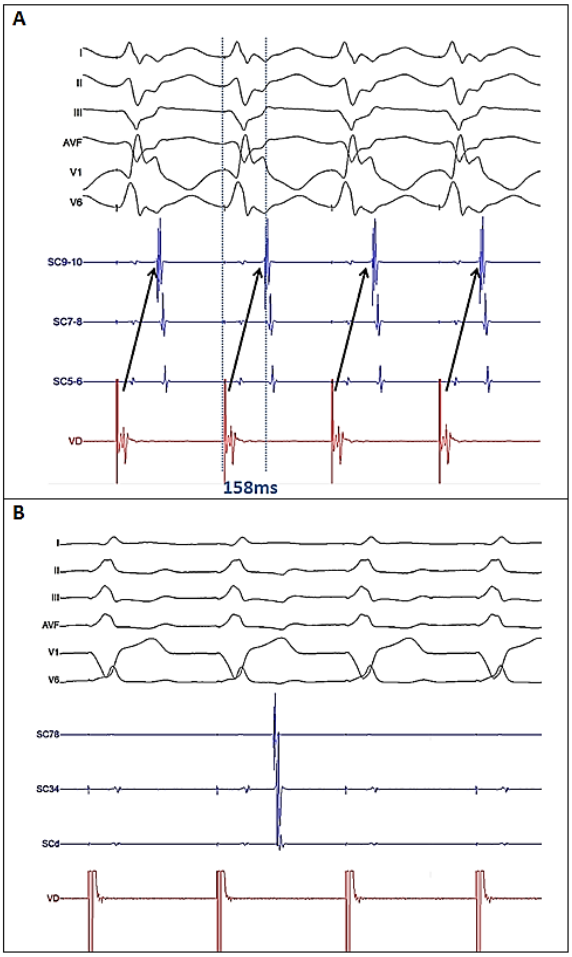


Fonte: Arquivo do próprio autor

6. Tempo de condução ventrículo-atrial (VA)

Em ritmo sinusal, medido (quando presente) do início do primeiro QRS detectado pelo ECG simultâneo de 12 derivações até a primeira deflexão atrial detectada pelo cateter quadripolar posicionado em região ântero-septal do anel tricúspide (Figura 22).

Figura 22 – Estimulação ventricular para avaliação do tempo de condução ventrículo atrial. A; condução ventrículo atrial presente e com duração de 158ms. B; condução ventrículo atrial ausente com atividade atrial (em azul) dissociada da atividade ventricular (em vermelho). Velocidade de registro: 150ms.

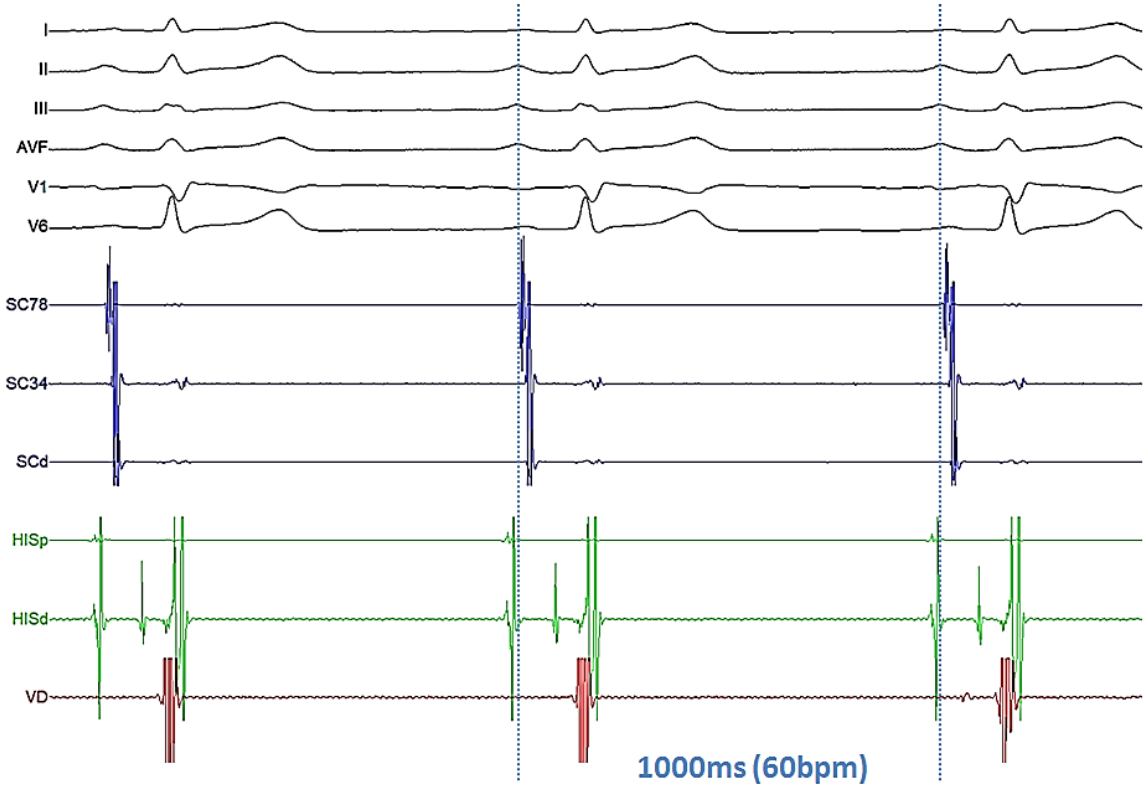


Fonte: Arquivo do próprio autor.

7. Intervalo A-A (frequência cardíaca)

Medido entre eletrogramas atriais registrados pelo cateter de seio coronariano. A medida é feita em milissegundos. Para obter a frequência em batimentos por minuto (bpm) divide-se 60.000 pelo valor do intervalo A-A (Figura 23).

Figura 23 – Medida do intervalo A-A em “ms” demonstrado pelas linhas pontilhadas.



Fonte: Arquivo do próprio autor.

8. Duração do complexo QRS

Em ritmo sinusal mediu-se a duração do complexo QRS basal simultaneamente nas 12 derivações. Não foi medida a duração do QRS da ESV (figura 24).

Figura 24 – Medida da duração do complexo QRS

Fonte: Arquivo do próprio autor

9. Intervalo QT

O intervalo QT é medido do início do complexo QRS ao fim da onda T e representa a sístole elétrica ventricular, que corresponde ao tempo total de despolarização e repolarização ventricular. Em outras palavras, avalia a duração total da atividade elétrica ventricular. O intervalo QT varia inversamente com a freqüência cardíaca, de modo que quanto maior a FC, menor o intervalo e vice-versa. Assim ele deve ser corrigido em relação à FC, gerando o intervalo QT corrigido (QTc). Neste estudo, o intervalo QT foi medido simultaneamente nas 12 derivações do eletrocardiograma de superfície. Não foi medida a duração do QRS da ESV (figura 25).

Figura 25 – Medida absoluta do intervalo QT.

Fonte: Arquivo do próprio autor.

Para o cálculo do QTc, utilizou-se a fórmula de Bazett representada a seguir:

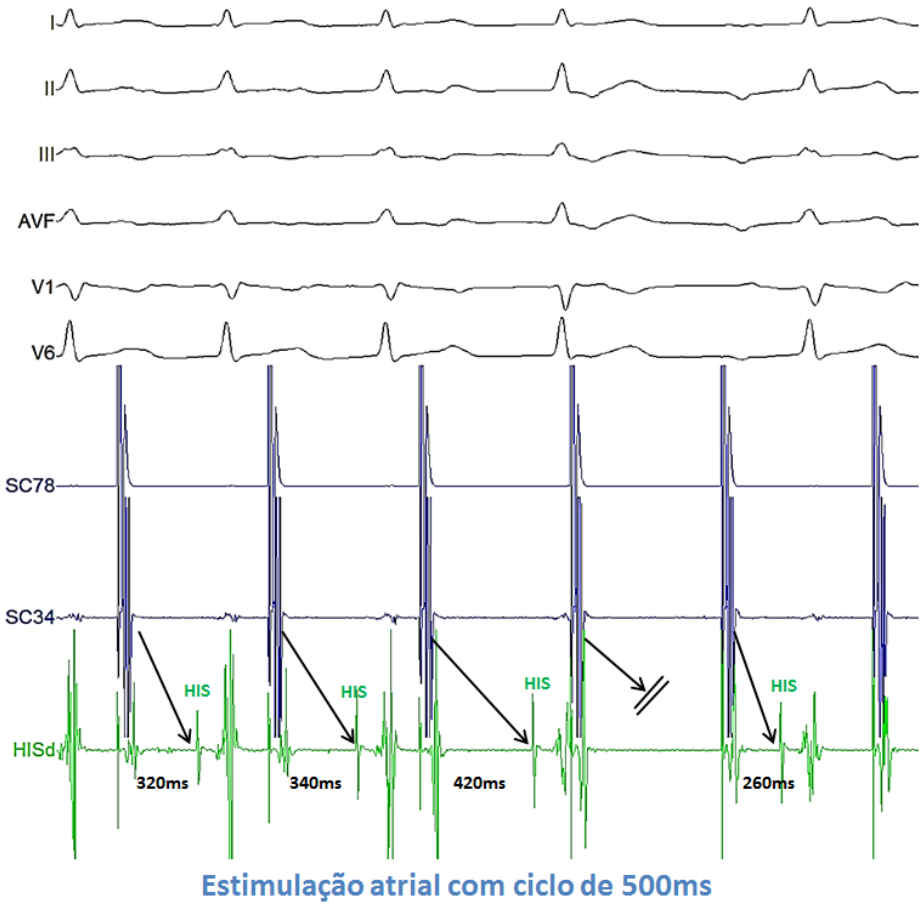
$$QT/\sqrt{RR}$$

Como o intervalo RR (intervalo entre dois complexos QRS em ms) representa a frequência cardíaca em milissegundos, este foi substituído pelo intervalo AA.

10. Ponto de Wenckebach anterógrado (PWA)

Frequência de estimulação atrial na qual há um bloqueio de 2º grau MOBITZ I na condução atrioventricular. Realizada através de estimulação atrial incremental pelo catéter posicionado em seio coronariano com output (energia de saída) programado em duas vezes (2x) o limiar de captura atrial. Aumenta-se progressivamente a frequência cardíaca através da redução do ciclo de estimulação com decrementos de 10ms a cada 5 segundos (figura 26).

Figura 26 – Estimulação atrial observando-se um prolongamento progressivo do intervalo AH até o bloqueio atrioventricular com ciclo de estimulação de 500ms. O ponto de Wenckebach anterógrado é portanto 500ms. Velocidade de registrode100ms.

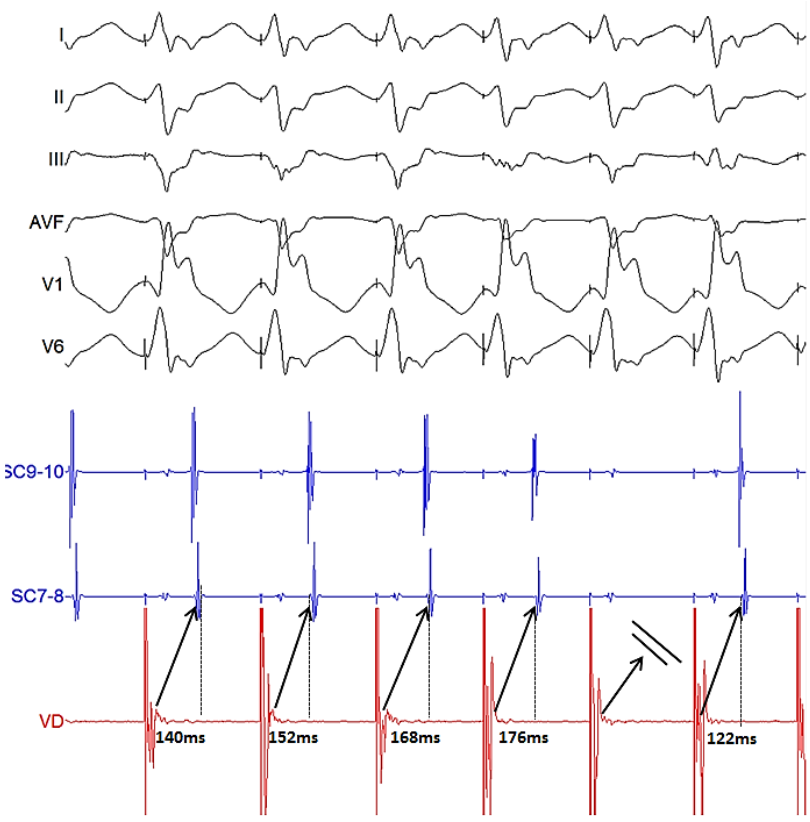


Fonte: Arquivo do próprio autor

11. Ponto de Wenckebach retrógrado (PWR)

Frequência de estimulação ventricular na qual há um bloqueio de 2º grau MOBITZ I na condução atrioventricular. Realizada através de estimulação ventricular incremental pelo cateter posicionado no ventrículo direito com output 2x o limiar de captura ventricular. Aumenta-se progressivamente a frequência de estimulação ventricular através da redução do ciclo de estimulação com decrementos de 10ms a cada 5 segundos (figura 27).

Figura 27 – Estimulação ventricular observando-se um prolongamento progressivo do intervalo VA até o bloqueio ventrículo-atrial com ciclo de estimulação de 370ms. O ponto de Wenckebach retrógrado é, portanto 370ms. Velocidade de registrode100ms.



Estimulação ventricular com ciclo de 370ms

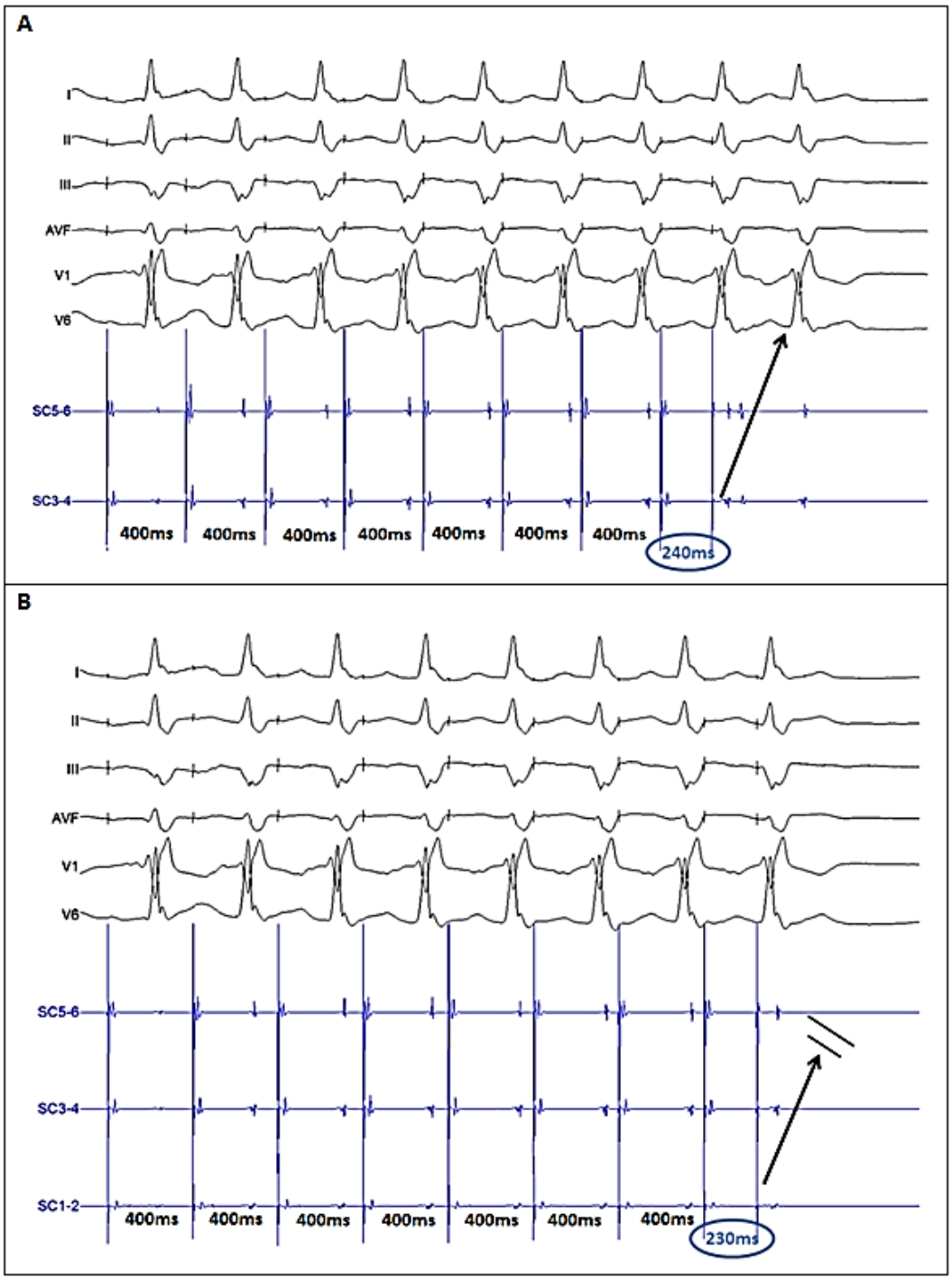
Fonte: Arquivo do próprio autor

12. Período refratário efetivo anterógrado do nó atrioventricular (PREANAV)

A refratariedade do tecido cardíaco pode ser definida pela resposta deste tecido a um estímulo prematuro. Pode ser interpretada como uma medida indireta da duração do potencial de ação do tecido estimulado.

A medida do PREANAV foi realizada através de estimulação atrial pelo cateter posicionado em seio coronariano com output 2x o limiar de captura atrial, com ciclo fixo (A1) programado em 100ms acima do PWA. Cada estimulação era iniciada por um trem de pulso de 8 estimulações seguidas de um extra-estímulo que sofria decrementos progressivos de 10ms (A2) a dada ciclo de estimulação. Registrou-se então, o maior intervalo A1-A2 em que havia falha na propagação do estímulo atrial para o ventrículo (Figura 28).

Figura 28 – Medida do período refratário efetivo anterógrado do nó atrioventricular (PREANAV). A; a estimulação atrial com ciclo fixo (A1-A1: 400ms) e extra-estímulo (A1-A2) de 240ms resultou em condução atrioventricular. B; a estimulação atrial com ciclo fixo (A1-A1: 400ms) e extra-estímulo (A1-A2) de 230ms resultou em falha na condução atrioventricular. O PREANAV aqui foi de 230ms. Velocidade de registro: 100ms.

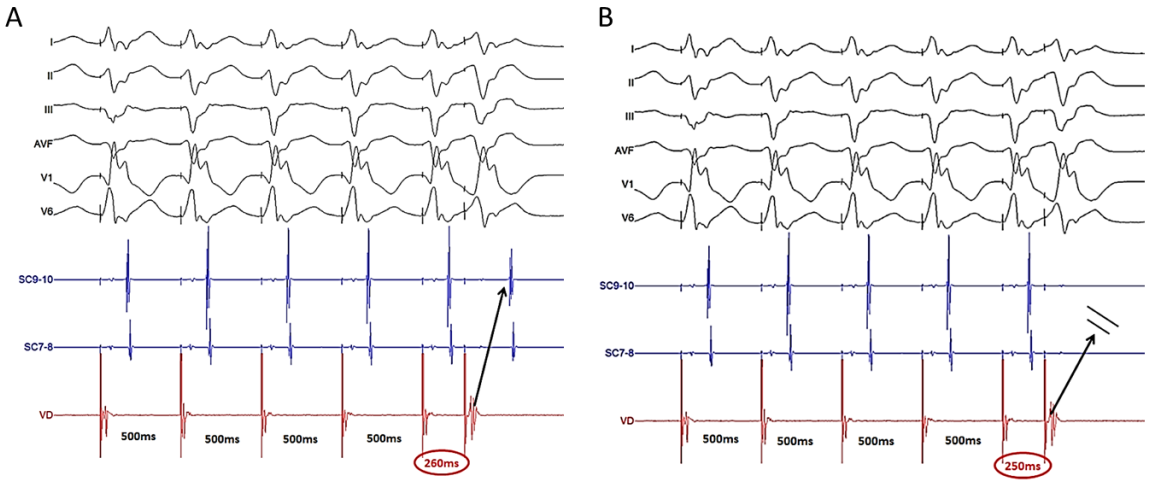


Fonte: Arquivo do próprio autor.

13. Período refratário efetivo retrógrado do nodo atrioventricular (PRERNAV)

A medida do PRERNAV foi realizada através de estimulação ventricular pelo cateter posicionado em ventrículo direito com output 2x o limiar de captura ventricular, com ciclo fixo (V1) programado em 100ms acima do PWR (quando presente). Cada estimulação era iniciada por um trem de pulso de 8 estimulações seguidas de um extra-estímulo que sofria decrementos progressivos de 10ms (V2) a dada ciclo de estimulação. Registrou-se então o maior intervalo V1-V2 em que havia falha na condução do estímulo ventricular para o átrio (Figura 29).

Figura 29 – Medida do período refratário efetivo retrógrado do nó atrioventricular (PRERNAV). A; a estimulação ventricular com ciclo fixo (V1-V1: 500ms) e extra-estímulo (V1-V2) de 260ms resultou em condução ventrículo-atrial. B; a estimulação ventricular com ciclo fixo (V1-V1: 500ms) e extra-estímulo (V1-V2) de 250ms resultou em falha na condução ventrículo-atrial. O PRERNAV aqui foi de 250ms. Velocidade de registro: 100ms.

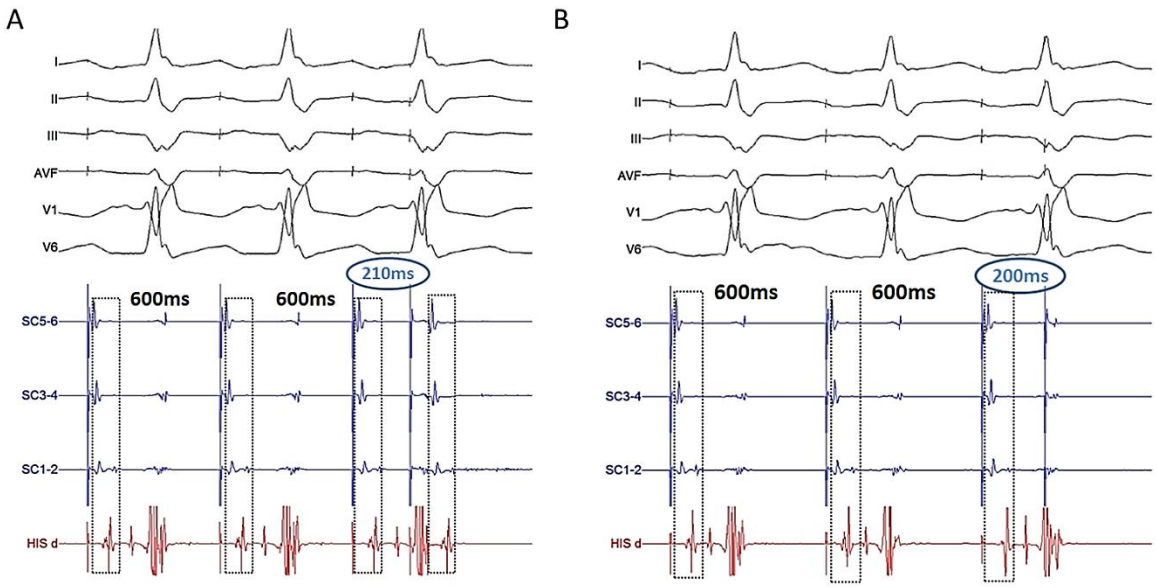


Fonte: Arquivo do próprio autor

14. Período refratário atrial (PRA)

Realizada através de estimulação atrial pelo cateter posicionado em seio coronariano com output 2x o limiar de captura atrial, com ciclo fixo (A1) programado em 600ms e com extra-estímulos (A1-A2) com decrementos progressivos de 10ms. Registra-se o maior intervalo A1-A2 em que há uma falha de captura atrial (Figura 30).

Figura 30 – Período refratário atrial. Estimulação atrial com ciclo fixo (A1-A2:600ms) com registro de captura atrial (eletrogramas atriais demarcados pelas linhas pontilhadas). A; captura atrial com A1-A2 de 210ms. B; falha na captura atrial com A1-A2:200ms. O PRA aqui é de 200ms. Velocidade de registro: 150ms.

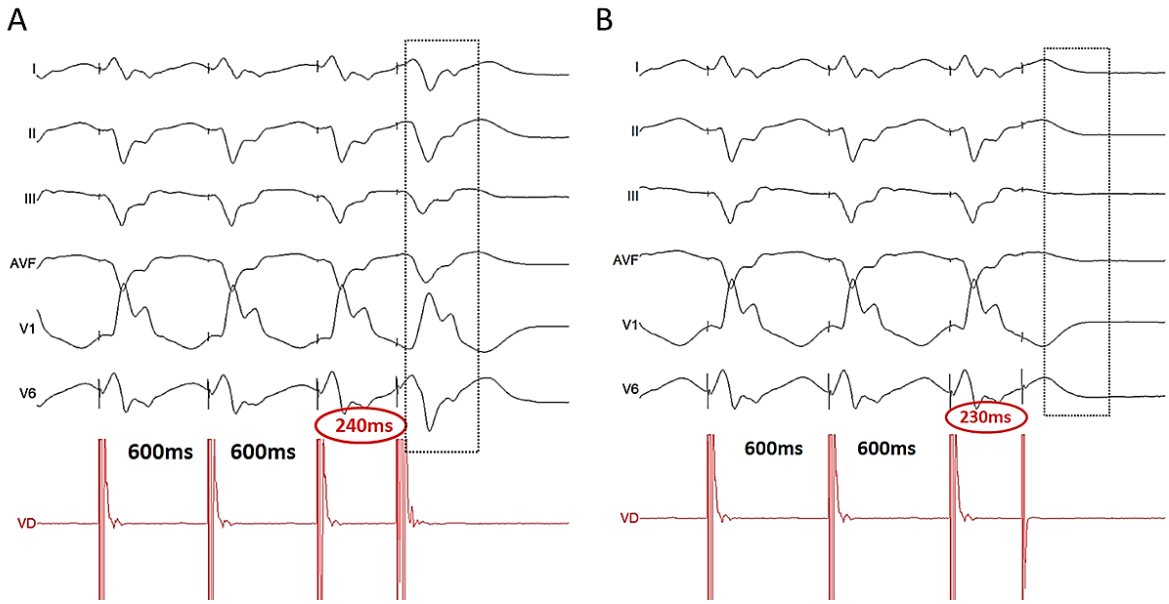


Fonte: Arquivo do próprio autor.

15. Período refratário ventricular (PRV)

Realizada através de estimulação ventricular pelo cateter posicionado em ventrículo direito com output 2x o limiar de captura ventricular, com ciclo fixo (V1) programado em 600ms e com extra-estímulos (V1-V2) com decrementos progressivos de 10ms. Registra-se o maior intervalo V1-V2 em que há uma falha de captura ventricular (Figura 31).

Figura 31 – Período refratário ventricular. Estimulação atrial com ciclo fixo (V1-V2:600ms) com registro de captura ventricular. (complexos QRS demarcados pelas linhas pontilhadas). A; captura ventricular com V1-V2 de 240ms (complexos QRS demarcados pela caixa de linhas pontilhadas). B; falha na captura ventricular com V1-V2:230ms (sem complexos QRS na caixa de linhas pontilhadas). O PRV aqui é de 230ms. Velocidade de registro: 150ms.

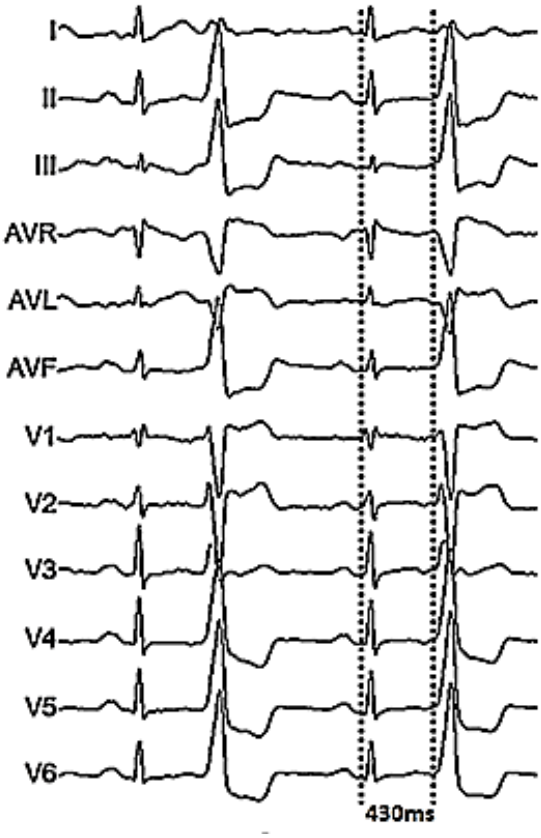


Fonte: Arquivo do próprio autor.

16. Intervalo de acoplamento (IA)

Em ritmo sinusal, medido do início do complexo QRS de uma ESV até o início do complexo QRS de um batimento sinusal que o precede (figura 32).

Figura 32 – Intervalo de acoplamento.

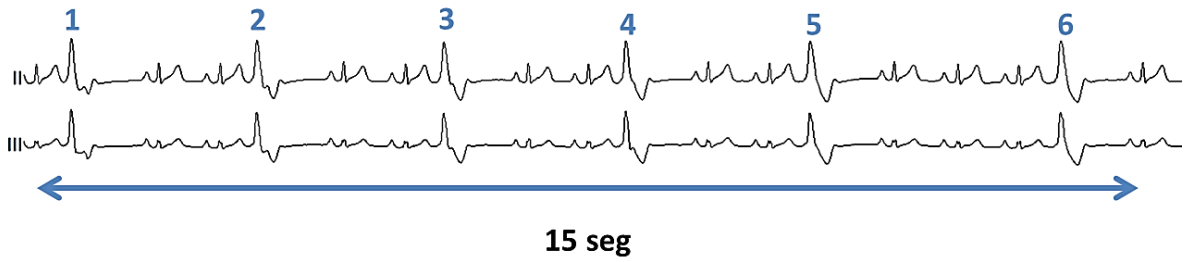


Fonte: Arquivo do próprio autor.

17. Frequência das ectopias ventriculares durante 5 min de observação

Em ritmo sinusal, conta-se o número de ESV durante um período de 5 minutos de observação contínua (Figura 33).

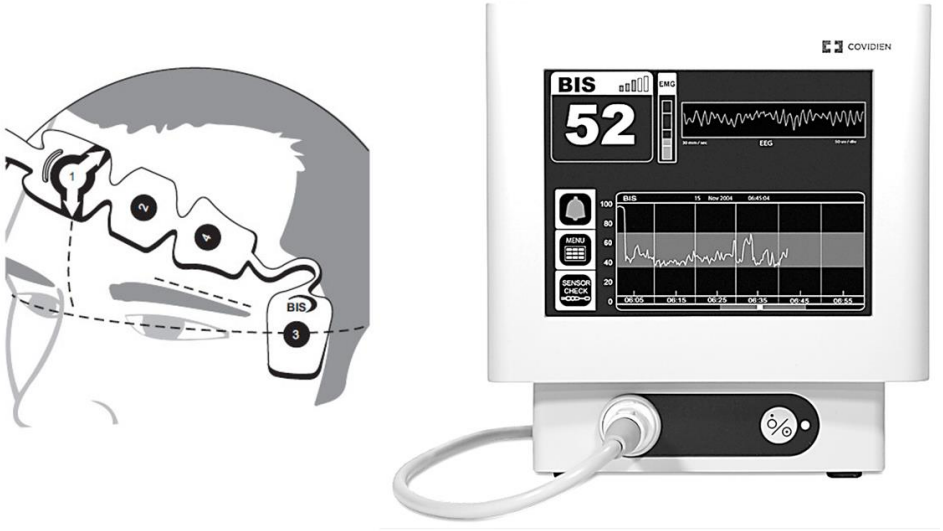
Figura 33 – Contagem de ESV. Aqui em um intervalo de apenas 15 segundos.



Fonte: Arquivo do próprio autor.

Após as medições iniciais, os pacientes foram submetidos à infusão intravenosa de 2,6 diisopropilfenol com dose de indução de 1,5mg/Kg administrados em uma taxa média de 50mg a cada 10 segundos seguido por uma dose de manutenção titulada pelo nível de sedação. Para a titulação da sedação utilizamos um "Monitor de índice Bispectral" (BIS) unilateral que é um índice derivado empiricamente e dependente da medida da "coerência" entre os componentes do eletroencefalograma (EEG). Foi desenvolvido a partir de um banco de registros de EEG e critérios clínicos coletados a partir de pacientes e voluntários usando uma grande variedade de agentes anestésicos. O monitor BIS providencia um único valor não dimensional, o valor BIS, o qual varia de 0 a 100. Um valor BIS de 0 é igual ao silêncio do EEG. Um valor próximo de 100 é o esperado num adulto completamente consciente. Um valor entre 40 a 60 indica o nível recomendado pelos fabricantes para a manutenção de uma anestesia geral. A montagem utilizou um referencial unilateral medido a partir de quatro eletrodos *(BIS™ quatro 4-Covidien/Medtronic)* colocados na superfície cutânea em posição frontotemporal e frontopolar, cujos sinais eram lidos por um monitor de dois canais *(BIS™ 2 channel-VISTA Covidien System/Medtronic)* (figura 34). A titulação do sedativo visava um índice bispectral entre 40 a 60. Uma vez que a faixa de sedação fosse atingida eram feitas novas aferições das mesmas variáveis com os mesmos protocolos de mensuração e estimulação. Após isso o paciente era submetido ao mapeamento e ablação dos focos da arritmia clínica.

Figura 34: Posicionamento dos sensores e monitor BIS.



Fonte: BIS™ Covidien System/Medtronic.

4.2.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Embora tenha havido uma sugestão de normalidade em 11 (onze) das 17 (dezessete) variáveis analisadas (avaliadas pelo teste de Shapiro-Wilk), optamos pela utilização de testes não-paramétricos devido ao tamanho reduzido da amostra.

Para a avaliação dos efeitos sobre a eletrofisiologia cardíaca avaliando amostras pareadas comparando antes e durante a infusão do 2,6-diisopropilfenol, aplicamos o teste dos Postos Assinalados de Wilcoxon.

Para avaliar a relação entre as variáveis utilizamos a correlação de Spearman.

A análise estatística dos resultados foi efetuada com o programa SPSS 24®, para os diferentes testes, nas diferentes análises estatísticas realizadas.

5. RESULTADOS

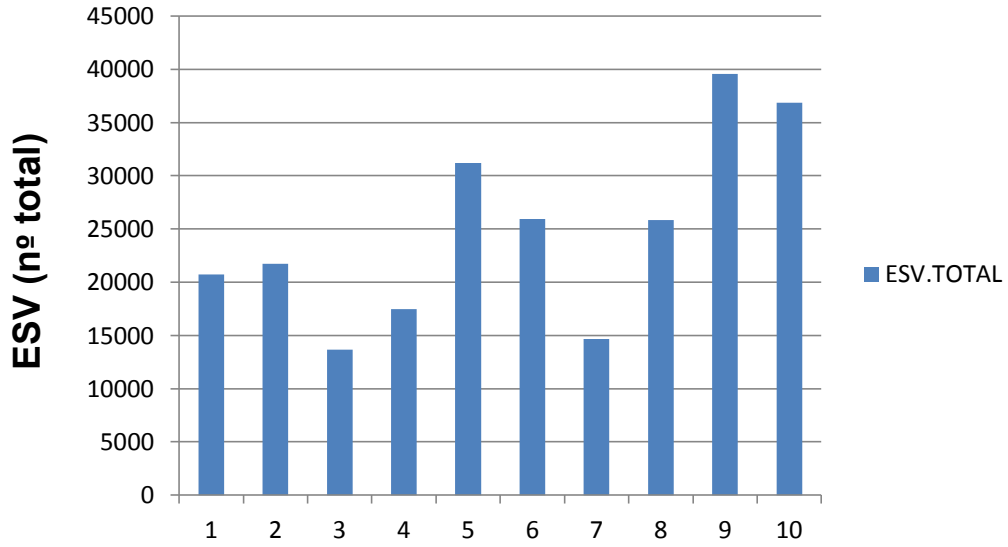
Foram estudados 10 (dez) pacientes com arritmias ventriculares frequentes sendo três do sexo masculino e sete do sexo feminino com idade média de 46 ± 13 anos (25 a 64 anos) (tabela2). Nenhum dos pacientes apresentava quaisquer dados clínicos ou laboratoriais que sugerissem uma cardiopatia subjacente seja do ponto de vista estrutural ou genético. A análise dos registros eletrocardiográficos sugeria o foco de origem destas arritmias nos tratos de saída ventriculares com ESV muito frequentes em todos eles e registros de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) em apenas três pacientes.

Tabela 2 - Características gerais da população estudada.

Paciente (n)	GÊNERO	IDADE	MORFOL.	ESV.TOTAL	ESV.PERC. %	ESV.VIGÍLIA	ESV.SONO	TVNS	Dose total
1	F	59	BRE	20712	19	20710	2	0	80
2	M	40	BRE	21735	19	21735	0	0	70
3	F	48	BRE	13689	12	13689	0	0	120
4	F	52	BRE	17493	19	17493	0	0	150
5	F	64	BRD	31177	33	20306	10871	0	60
6	F	43	BRE	25940	28	16607	8883	0	110
7	F	62	BRE	14656	16	9306	5350	0	90
8	M	33	BRD	25856	28	10721	15132	31	140
9	F	32	BRE	39575	39	26478	13097	138	110
10	M	25	BRE	36845	32	24824	12021	22	90

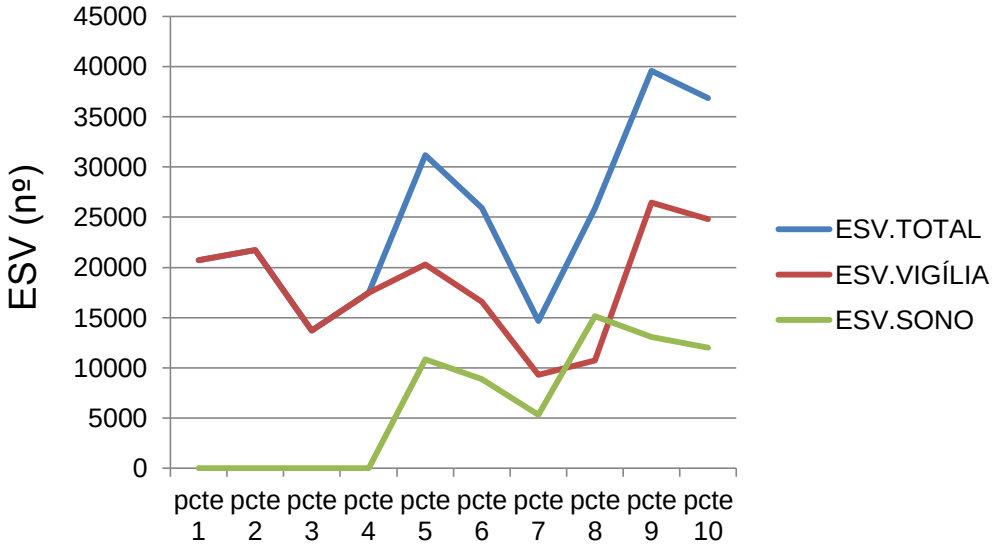
Pela análise de registros de exames de holter/24h, o número diário de ESV foi em média 24.700 ± 8.900 (13.689 a 39.575) equivalendo a um percentual de 24% ± 9% (12a 39%) do total de batimentos cardíacos registrados em um dia (figura 35).

Figura 35 – Número total de ESV registradas em 24h.



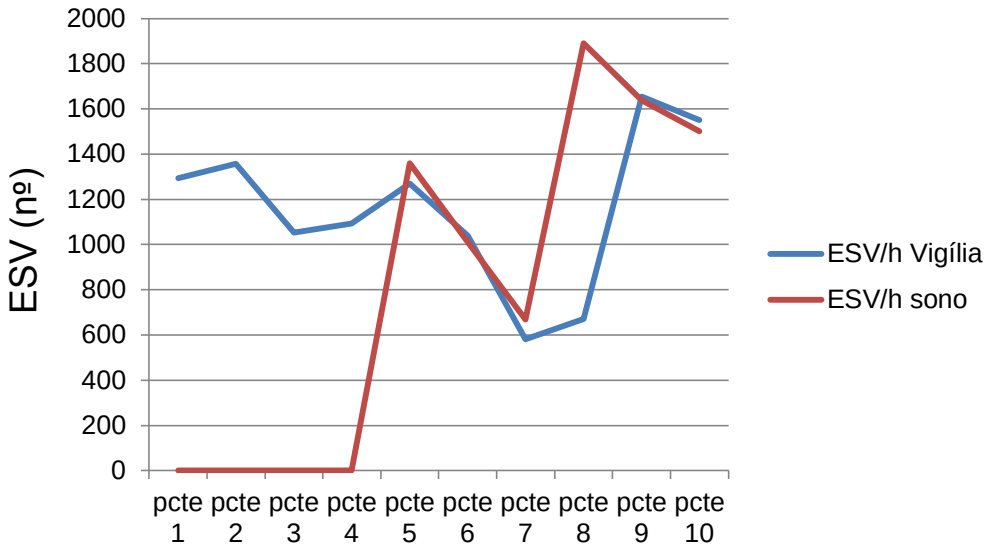
Ainda analisando o número absoluto de ESV no holter/24h e considerando o horário de 22h as 06h como o período do sono, observou-se que elas desapareceram durante o sono em quatro pacientes. Um paciente apresentou mais ectopias ventriculares no sono que durante todo o período de vigília. No restante dos pacientes observou-se um maior número de ESV na vigília (Figura 36).

Figura 36 – Número de ESV/24h : Total, durante a vigília e durante o sono.



Dividindo o número total de ESV, de cada paciente, durante a vigília por 16 (16 horas) e o número total de ESV durante o sono por 8 (8 horas), obtivemos uma média do número de ESV na vigília e no sono respectivamente. Quando comparamos os períodos vigília/sono utilizando o número de ESV/h não observamos diferenças importantes da distribuição destas ectopias ao longo das 24h em cinco dos dez pacientes analisados. (figura 37).

Figura 37 – Comportamento do número de ESV/h na vigília e no sono.



Em oito pacientes o padrão eletrocardiográfico era de bloqueio do ramo esquerdo (BRE) e apenas dois tinham um padrão de bloqueio de ramo direito (BRD) sugerindo uma origem do foco arritmogênico nos tratos de saída dos ventrículos direito e esquerdo respectivamente. Tais origens foram posteriormente confirmadas pelo estudo eletrofisiológico e mapeamento eletroanatômico.

Foram avaliadas dezessete (17) variáveis antes e durante a infusão do 2,6-diisopropilfenol em uma dose eficaz para garantir uma sedação com índice bispecrtal (BIS) entre 40-60 (tabela 3).

Tabela 3: Disposição dos dados encontrados nas 17 variáveis antes e depois da sedação

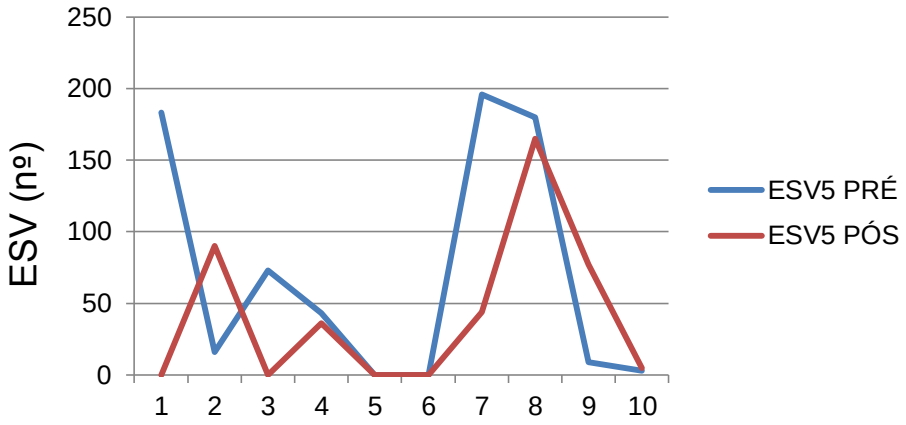
Paciente (n)	LCA (V)		LCV (V)		TCA (ms)		AH (ms)		HV (ms)		VA (ms)	
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
1	0,5	1	0,5	1	42	42	96	102	43	45	-	-
2	1	1,5	1	1	37	38	120	110	45	45	-	-
3	1	1	1,5	1	42	48	78	66	33	33	-	-
4	1	1	1	1,5	45	45	57	84	63	51	-	-
5	1	1	0,5	1	33	30	99	102	48	60	-	-
6	1	1	1	1,5	54	39	54	63	48	48	-	-
7	1	0,5	1,5	2	66	45	81	102	45	45	126	138
8	1	1	0,5	1	36	46	96	116	42	48	-	-
9	1	1,5	0,5	1	39	60	72	69	51	48	150	138
10	1	1	1	1	40	44	90	86	56	52	158	164

Paciente (n)	QRS (ms)		QTc (ms)		PWA (ms)		PWR (ms)		PRERNAV (ms)		PREANAV (ms)	
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
1	102	114	427	457	440	460	-	-	-	-	380	410
2	93	88	375	412	540	460	-	-	-	-	480	420
3	78	93	400	402	270	330	-	-	-	-	250	280
4	84	86	400	402	400	400	-	-	-	-	340	310
5	72	84	417	385	340	350	-	-	-	-	310	340
6	117	90	360	354	400	320	-	-	-	-	260	240
7	69	75	519	321	310	310	270	290	200	290	210	260
8	94	96	406	394	350	380	-	-	-	-	220	240
9	96	93	416	473	320	350	470	500	350	390	250	260
10	96	98	320	332	240	280	280	300	280	290	200	200

Paciente (n)	PREVD (ms)		PREAD (ms)		ESV. 5min		ACOPLAMENTO (ms)		AA (ms)	
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
1	260	290	310	310	183	0	438	-	888	1026
2	230	230	270	280	16	90	438	476	1098	812
3	220	240	250	280	73	0	462	-	600	888
4	240	250	270	250	43	36	600	540	840	920
5	280	230	200	230	0	0	-	-	760	928
6	250	260	260	240	0	0	-	-	887	1010
7	200	290	210	230	196	44	342	360	558	537
8	260	240	230	270	180	165	492	486	683	728
9	230	260	210	230	9	77	420	438	849	879
10	200	210	200	200	3	5	390	406	578	697

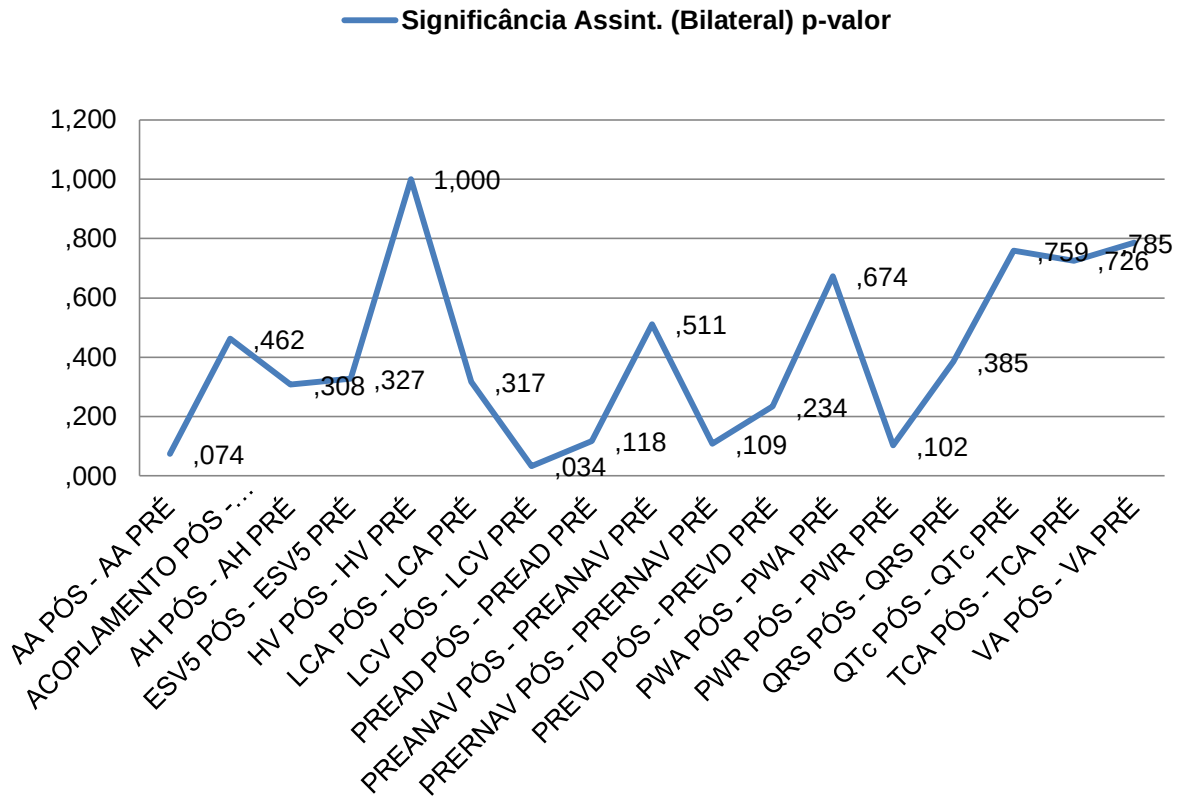
O comportamento do número de ESV com a sedação em nível efetivo não seguiu nenhuma tendência de variação previsível pela análise dos números absolutos (figura 38).

Figura 38: Comportamento do número absoluto das ESV nos 10 pacientes da amostra avaliado por registros com duração de 5 min realizados antes e após sedação em níveis considerados efetivos (BIS 40-60).



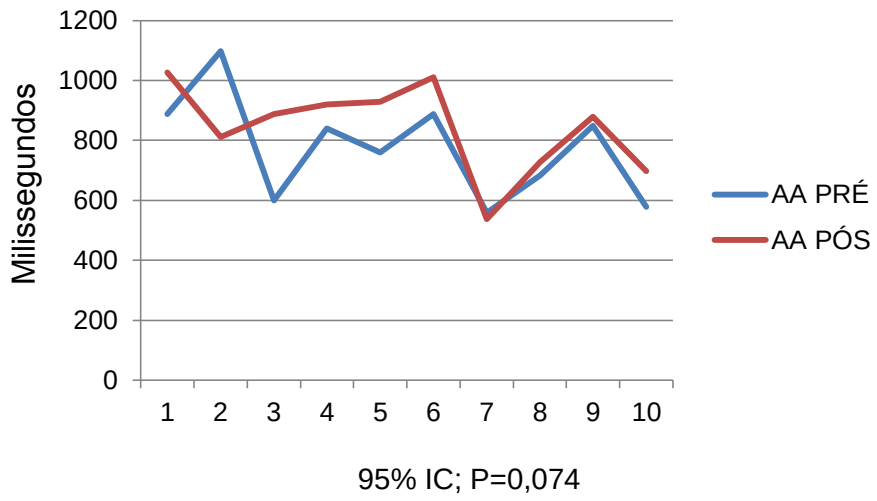
Avaliando os resultados dos testes dos Postos Assinalados de Wilcoxon, constatou-se que apenas o limiar de comado ventricular (LCV) apresentou uma diferença (aumento do limiar) estatisticamente significativa quando os valores foram comparados antes e durante a sedação efetiva com propofol (95% IC; P=0,034). Nenhuma outra variável apresentou alterações estatisticamente significativas (figura 39). Ressalte-se que para a comparação das amostras pareadas avaliando a variável “LCV”, foram excluídos dois indivíduos que não apresentaram diferenças nos valores medidos antes e após a intervenção. Pela mesma razão ocorreram exclusões de indivíduos em onze (11) das dezessete (17) variáveis estudadas. Nas variáveis que dependiam da presença da condução ventrículo-atrial (VA, PWR e PRERNAV), foram excluídos sete indivíduos que não apresentavam esta condução retrógrada.

Figura 39 - Testes dos Postos Assinalados de Wilcoxon.



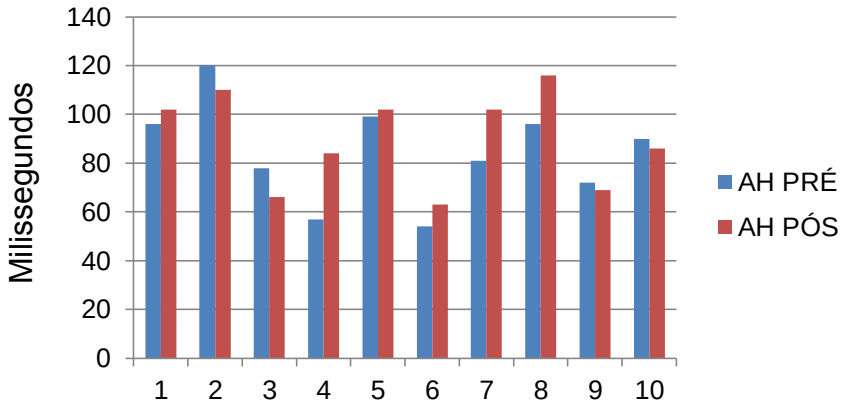
Neste estudo não foi realizado o bloqueio autonômico farmacológico na tentativa de diminuir a interferência autonômica. Mesmo variáveis conhecidas por sofrerem grande influência do tônus autonômico (A-A, A-H, PWA e PREANAV) não demonstraram alterações importantes embora tais achados não tenham sido estatisticamente significativos (figuras 40-43).

Figura 40 – Intervalo A-A (em milissegundos) antes (PRÉ) e após (PÓS) a sedação efetiva com propofol.



95% IC; P=0,074

Figura 41 – Intervalo A-H (em milissegundos) antes (PRÉ) e após (PÓS) a sedação efetiva com propofol.



95% IC; P=0,308

Figura 42 – PWA (em milissegundos) antes (PRÉ) e após (PÓS) a sedação efetiva com propofol.

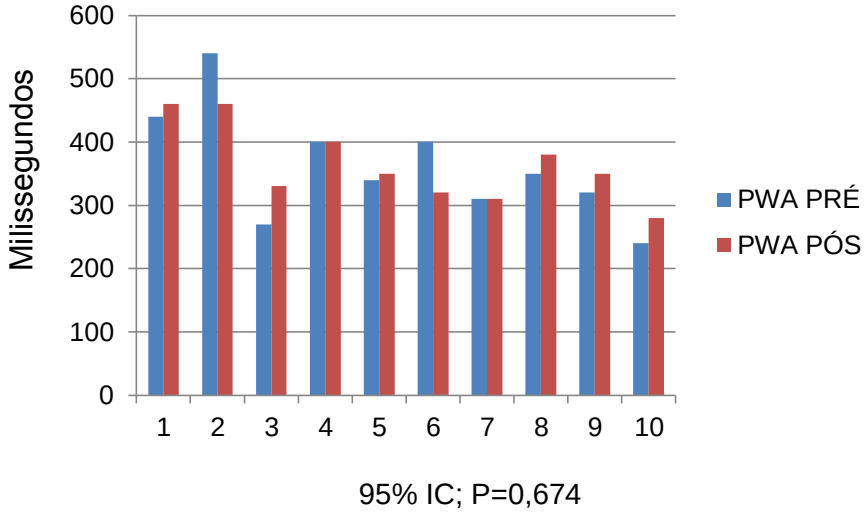
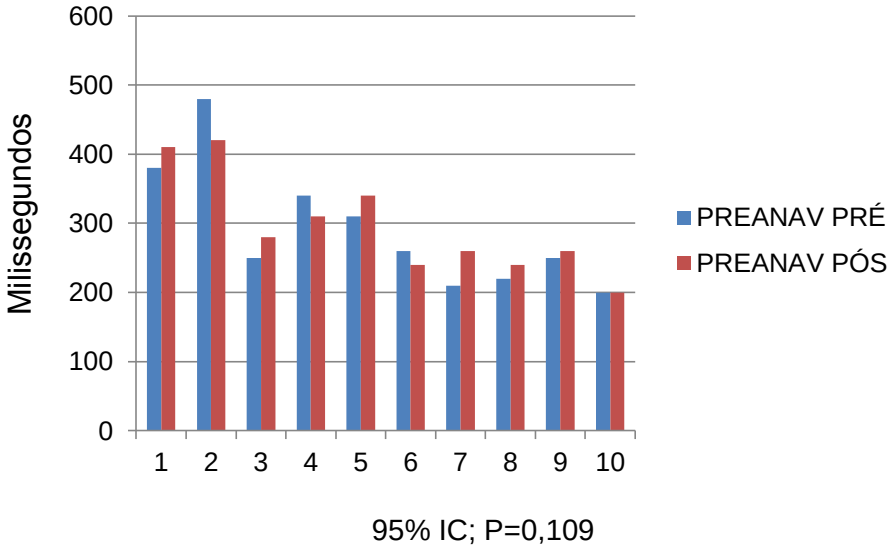
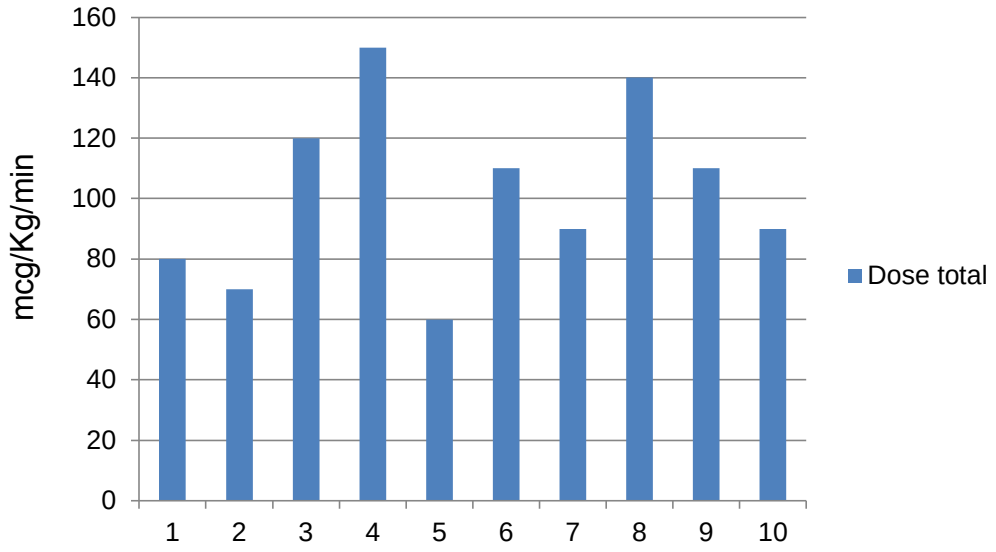


Figura 43 – PREANAV (em milissegundos) antes (PRÉ) e após (PÓS) a sedação efetiva com propofol.



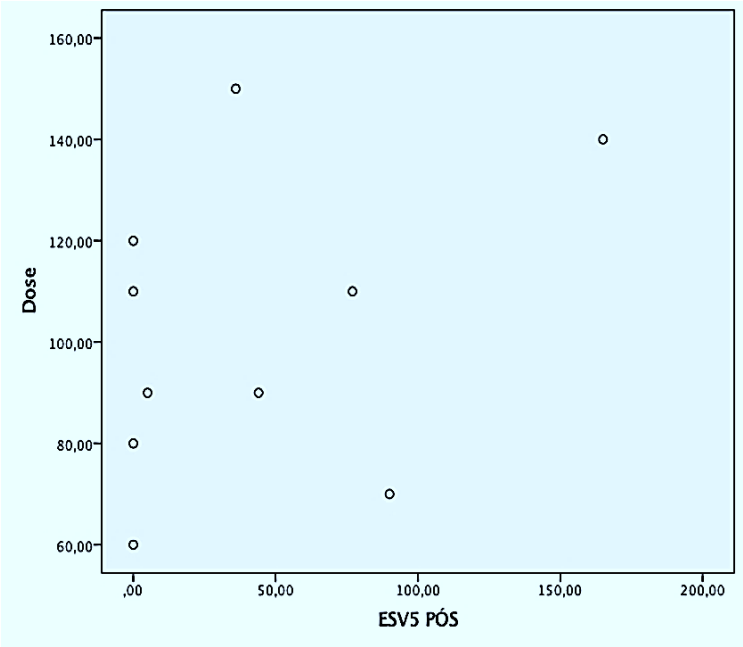
Para atingir o nível de sedação desejada (BIS 40-60), a dose de manutenção IV do 2,6-diisopropilfenol foi em média 102 ±30 mcg/Kg/min (60 a 150mcg/Kg/min) (figura 40).

Figura 44 – Dose 2,6-diisopropilfenol necessária para manter uma sedação efetiva (BIS 40 a 60)



Para avaliarmos se a dose de sedativo utilizada interferiu no comportamento das ESV, comparamos a variável “ESV.5min” com a dose (mcg/Kg/min) de propofol necessária para a sedação efetiva aplicando o “Coeficiente de Correlação de Spearman”. Os resultados foram plotados em um gráfico de dispersão (figura 45).

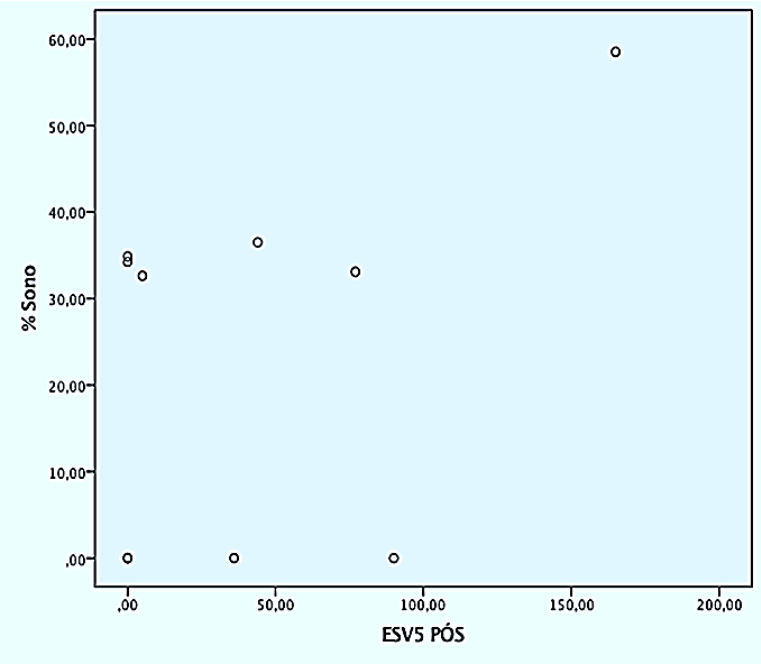
Figura 45: Gráfico de dispersão construído para análise de pressupostos paramétricos, comparando o número absoluto de ESV durante a infusão do 2,6-diisopropilfeno (ESV5) e a dose necessária para manter um BIS 40-60.



95% IC; r_s:0,223; p=0,535

Devido à possibilidade de interferência autonômica no comportamento das arritmias de trato de saída ventricular, principalmente no que diz respeito à quantidade de ESV, aplicamos o Coeficiente de Correlação de Spearman para avaliamos a relação entre o percentual de ectopias durante o sono e durante a infusão de 2,6-diisopropilfenol (figura 46).

Figura 46: Gráfico de dispersão construído para análise de pressupostos paramétricos, comparando o percentual de ESV durante o sono (%sono) e o número absoluto durante a infusão do 2,6-diisopropilfeno (ESV5) com BIS 40-60.



95% IC; r_s:0,203; p=0,575

Tanto a avaliação da relação entre os ESV durante o sono e durante a sedação quanto a relação desta última com a dose de sedativo empregada demonstraram coeficientes de correlação fracos porém, sem significância estatística (95% IC: r_s:0,203; p=0,575 e r_s:0,223; p=0,535 respectivamente).

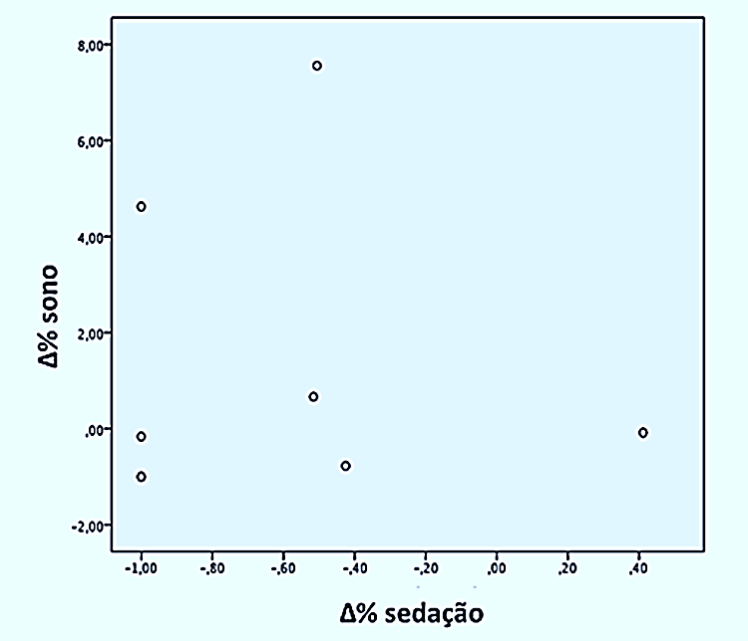
Entretanto, como observado na tabela 1, a redução das ESV em número absoluto durante o sono não ocorreu de forma homogênea em todos os pacientes. Em um deles, o número de ESV foi ainda maior nesse período. Esta heterogeneidade de resposta ocorreu também com a infusão de 2,6-diisopropilfenol. Para evitarmos inferências baseadas apenas em números absolutos de ESV (que variaram de forma heterogênea), calculamos o percentual de variação do número destes complexos durante o sono e durante a infusão do sedativo e aplicamos o teste de correlação de Spearman.

$$\text{percentual de variação no sono} = \frac{\text{CVPs vigília} - \text{CVPs sono}}{\text{CVPs vigília}} \text{ x } 100$$

$$\text{percentual de variação na sedação} = \frac{\text{CVPs 5 min (pré)} - \text{CVPs 5 min (pós)}}{\text{CVP5 min pré}} \text{ x } 100$$

O cálculo da variação percentual de dois pacientes não foi possível, pois o número de ESV no período de observação de 5min antes e após a sedação (ESV.5min) foi zero. Mesmo antes da sedação, estes pacientes não apresentaram qualquer ectopia ventricular embora tenham apresentado estas ectopias aos milhares no exame de holter/24h. Novamente houve uma fraca correlação entre essas variáveis (r_s:0,196; p=0,641) (figura 47).

Figura 47: Gráfico de dispersão construído para análise de pressupostos paramétricos comparando o percentual de variação de CVPs durante o sono (Δ% sono) e o percentual de variação durante a infusão de 2,6-diisopropilfeno (Δ% sedação) com BIS 40-60



95% IC; r_s:0,196; p=0,641

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Nos últimos 20 anos o conhecimento científico evoluiu bastante na elucidação das bases moleculares de arritmias ventriculares antes consideradas idiopáticas. Mutações em canais iônicos ou proteínas estruturais revelaram-se causadoras de taquicardias ventriculares graves com potencial de morte súbita como a síndrome do QT longo congênito, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular catecolaminérgica, cardiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD), cardiomiopatia hipertrófica e outras. No entanto, ainda não foram encontradas alterações moleculares que sirvam de base para a forma mais comum de arritmia ventricular, que são aquelas originadas nos tratos de saída dos ventrículos direito ou esquerdo. Sabe-se, entretanto, que a sinalização do cálcio tem um papel crítico na gênese deste distúrbio cujo mecanismo mais provável é a "atividade deflagrada" desencadeada por oscilações positivas no potencial de membrana após a repolarização (pós-potenciais tardios) (RODRIGUEZ P, KRANIAS EG, 2005; LERMAN BB, 2007). Esta sinalização do cálcio sofre influência positiva com a estimulação adrenérgica fazendo com que tanto os bloqueadores dos receptores dos canais de cálcio quanto os bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos (β-bloqueadores) façam parte do arsenal terapêutico para o tratamento desta arritmia, com baixa eficácia a longo prazo. Drogas anti-arrítmicas como a propafenona, sotalol ou amiodarona podem ser usadas, porém, existe uma alta incidência de efeitos adversos incluindo efeito pró-arrítmicos severos e potencialmente fatais (AKHTAR M et al., 1990; TEO KK; YUSUF S; FURBERG CD, 1993).

Apesar do caráter benigno na maioria dos casos em que não estão associadas a cardiopatias estruturais, tais arritmias podem levar a uma disfunção miocárdica e, muito raramente, morte súbita (HALLSTROM AP *et al*., 1992; SHINBANE JS *et al*., 1997; BAMAN TS; BOGUN F, 2010; LATCHAMSETTY R, BOGUN F, 2015). A presença de mais de 20% de ESV (em holter/24h) está

presente na maioria dos pacientes com cardiomiopatia induzida por esta arritmia mas a quantidade diária de ectopias necessárias para gerar alterações hemodinâmicas culminando com disfunção miocárdica ainda é motivo de controvérsia. Segundo DUKES et al., (2015) uma redução do valor de corte para 10%-15% do total de batimentos diários resultaria em uma sensibilidade de 90% para a identificação destes pacientes, mas a especificidade cairia para 58% (DUKES JW et al, 2015). Portanto, o tratamento supressivo das ESV frequentes tem demonstrado benefícios que vão além da melhora dos sintomas.

A terapia de ablação por cateter de radiofrequência dos focos arritmogênicos tem se mostrado uma terapia mais efetiva e por vezes mais segura que a terapia medicamentosa (TAKEMOTO M et al., 2005; LING Z et al., 2014). Porém, para os pacientes submetidos ao estudo eletrofisiológico com o intuito de ablacionar os focos de origem de ESV frequentes, a sedação pode ser um grande problema. Muito frequentemente estes complexos arrítmicos desaparecem após o início da infusão do sedativo e não são reprodutíveis nem com a estimulação atrial ou ventricular programada nem com a infusão de drogas β-adrenérgicas como o isoproterenol. Isso pode dificultar ou mesmo impossibilitar o tratamento ablativo uma vez que, para este tipo de arritmia, é necessária a presença de ESV frequentes para que seja possível o mapeamento do foco arritmogênico. Esta dificuldade gerou uma prática corriqueira no Brasil e em outros países, que consiste em mapear e ablacionar tais focos com o paciente completamente acordado ou com um mínimo de sedação possível. Fato interessante é que esta redução da expressão das arritmias de via de saída ventricular não acontece em todos os pacientes. A sedação em alguns deles parece não interferir no número de ESV e, em alguns poucos, observa-se até um aumento destes complexos. Outro fato interessante é que, embora a meia vida de eliminação do propofol seja de 2 a 24h (dependendo da função hepática), seu efeito sedativo desaparece poucos minutos após a suspensão da infusão devido à sua rápida distribuição nos tecidos periféricos (alto volume de distribuição). Entretanto, nota-se que tanto o

efeito supressor das ESV (quando presente) quanto a incapacidade de re-indução destas arritmias com estimulação programada ou com infusão de agonista dos receptores β1 e β2 (isoproterenol), podem persistir mesmo sem nenhum efeito sedativo residual. Essa variabilidade de comportamento e possibilidade de efeito supressor prolongado fazem com que o 2,6-diisopropilfenol seja frequentemente substituído por outro agonista gabaérgico (midazolan) ou por um agonista α2 (dexmedetomidina) acreditando que estes agentes causem menos supressão das ectopias ventriculares. Tal crença é baseada em pequenos estudos que demonstraram que o benzodiazepínico midazolan, teria uma ação simpaticolítica menos intensa que o propofol (HIDAKA S et al., 2005). Na prática, essa diferença não é claramente identificada. O uso destas medicações em detrimento do propofol para os procedimentos de ablação de focos arritmogênicos em via de saída ventricular parece existir apenas na observação individual e opinião de especialistas não tendo respaldo em publicação científica do gênero.

O propofol exerce suas ações hipnóticas através da ativação do neurotransmissor inibitório central - ácido gama - aminobutírico (GABA). As suspeitas de interferência deste sedativo no sistema elétrico cardíaco começaram a partir de observações quanto a ausência de resposta compensatória de aumento da frequência cardíaca em resposta à vasodilatação causada pelo propofol (HUG CC et al., 1993) e foram corroboradas por publicações que imputaram a esta medicação efeitos como bradiarritmia e reversão de taquiarritmias (THOMSOM SJ & YATE PM, 1987). Mais do que um efeito direto do propofol, acreditou-se que estas interferências no sistema de condução cardíaco fossem secundárias à modulações no sistema nervoso autônomo. Esta ideia foi corroborada por IKENO S et al., (1999) que demonstrou em cães submetidos a bloqueio autonômico, a ausência de efeitos bradicardizantes do propofol. Entretanto, esse efeito bradicardizante do 2,6-diisopropilfenol foi evidenciado em experimentos utilizando corações de cobaia perfundidos com método de Langendorff (logo, sem influência autonômica) sugerindo fortemente um efeito direto deste sedativo sobre o sistema

de condução cardíaco (NAPOLITANO CA et al, 1996; CACHEAUX LP et al., 2005). Um dos mecanismos implicados nesses efeitos sobre o sistema de condução cardíaco foi proposta por KUROKAWA H & MURRAY PA (2002) ao constatarem que embora o propofol não pareça ter exercido ação direta sobre os canais lentos de cálcio (LTCC – *L-type calcium channel*) em estado basal, ele reduziu expressivamente o aumento do cálcio citosólico esperado pela estimulação adrenérgica em experimento utilizando células cardíacas isoladas. Estes achados sugerem fortemente um efeito direto do propofol sobre vários aspectos da eletrofisiologia cardíaca. Quando avaliamos estudos em humanos que consideraram os efeitos do propofol no sistema de condução cardíaco, parece haver uma tendência a crer que o propofol exerce efeitos inibitórios quando o mecanismo implicado na arritmia é o hiper-automatismo (LAVOIE J et al., 1995) e parece ter mínimo ou nenhum efeito em arritmias por reentrada (SHARPE MD et al., 1995). Porém a literatura é extremamente escassa em estudos sobre os efeitos do propofol em arritmias causadas por atividade deflagrada que têm uma gênese completamente diferente das taquicardias automáticas e taquicardias reentrantes. Seria portanto, difícil extrapolar para as arritmias de trato de saída ventricular, as conclusões destes estudos sobre os efeitos do propofol. Como a sinalização do cálcio celular, a duração do potencial de ação e o status autonômico influenciam diretamente este tipo de arritmia e parecem sofrer interferências com o 2,6-diisopropilfenol. Parece claro que há realmente um efeito supressor previsível desta droga nas arritmias de trato de saída ventricular. Entretanto, o comportamento extremamente variável das ESV originadas em via de saída ventricular com a infusão de propofol ainda levanta muitas dúvidas sobre a presença de outros fatores ainda não descritos (por exemplo; mais de um mecanismo implicado neste tipo de arritmia). O conhecimento destes fatores talvez nos forneça ferramentas que nos permitam prever o comportamento destas ectopias ventriculares minimizando interferências arrítmicas (como supressão de focos) e assim, programar a melhor abordagem de sedação.

O presente trabalho avaliou os efeitos do 2,6-diisopropilfenol sobre determinados aspectos da eletrofisiologia cardíaca de pacientes que foram submetidos à ablação por radiofrequência dos focos arrítmicos. Foram ao todo 10 (dez) pacientes sem cardiopatias estruturais detectadas em exames convencionais (Ecocardiograma transtorácico e Teste ergométrico), que apresentavam ESV frequentes no holter/24h (média de 24.700 ± 8.900 ESV, equivalendo a um percentual de 24% ± 9% do total de batimentos cardíacos registrados em um dia) cuja morfologia (pela análise do eletrocardiograma de superfície) sugeria uma origem em TSVD ou TSVE. Os dados de dezessete variáveis eletrofisiológicas foram coletados antes e depois da sedação com propofol. A dose da medicação foi titulada de acordo com o valor do índice bispectral (BIS) que foi mantido em uma janela entre 40 a 60.

Levando em conta as informações da amostra, utilizou-se então uma análise de normalidade dos resultados dessas dezessete variáveis utilizando o teste Shapiro-Wilk. Normalmente em estudos que envolvem o uso da estatística para a comprovação de hipóteses e tendências existentes entre variáveis, espera-se que aquelas com as quais se trabalha possuam determinados pressupostos paramétricos. Segundo Bisqueira, Sarriera e Martínez (2004: 78), um desses pressupostos seria uma amostra com $n>30$. Como dispúnhamos de um *n* bem menor, optamos por avaliar as relações entre as variáveis por meio de testes não-paramétricos embora tenha havido, uma sugestão de normalidade em 11 (onze) das 17 (dezessete) variáveis analisadas. LaMorte (2016) afirma que se por um lado os testes paramétricos trabalham sobre parâmetros populacionais, os testes de hipótese não-paramétricos costumam apresentar hipóteses mais abrangentes como por exemplo quando as populações são iguais. Para a avaliação dos efeitos sobre a eletrofisiologia cardíaca avaliando amostras pareadas comparando antes e durante a infusão do 2,6-diisopropilfenol, aplicamos o teste dos Postos Assinalados de Wilcoxon, que é a alternativa não-paramétrica ao teste t de médias pareadas. Aqui vale ressaltar que, como previsto no teste, retirou-se da análise da

variável aqueles indivíduos que não apresentaram diferença nos valores medidos antes e depois da intervenção. Além da análise do impacto que uma droga teria sobre os resultados, optamos por avaliar também a relação existente entre as variáveis. Como as variáveis não apresentam escala métrica (ou intervalar) e não há suposição que a relação entre as variáveis seja linear, não há pressupostos para a utilização do coeficiente de correlação de Pearson, optando-se assim pela utilização da correlação de Spearman. Esta é uma medida de correlação não-paramétrica que não requer suposições sobre a distribuição de frequências das variáveis. Segundo Vieira (2010: 189), o uso deste estatística não-paramétrica é factível quando os dados observados são ordinais ou quando as variáveis numéricas em análise não têm distribuição normal bidimensional. Uma de suas vantagens é que não faz nenhuma suposição prévia sobre a distribuição dos dados. Todos os testes utilizados foram bicaudais, e os intervalos de confiança foram calculados com probabilidade de 95%.

Contrariamente ao que poderíamos esperar de uma arritmia cujo mecanismo é a atividade deflagrada por pós-potenciais tardia e consequentemente, adrenergicamente mediada, não parece ter havido alterações importantes em situações onde esperávamos uma diminuição do tônus adrenérgico. Cinco dos dez pacientes avaliados mantiveram praticamente o mesmo número de ESV/h no período da vigília e no período do sono. Em outros quatro pacientes evidenciou-se o desaparecimento destas ectopias durante o sono e o paciente restante teve mais ectopias ventriculares em repouso. É difícil imaginarmos os motivos desta heterogeneidade sem considerarmos alguns outros fatores que podem contribuir para isso. Alguns pacientes com Apnéia-Hipopnéia Obstrutiva do Sono (AHOS) podem manter o tônus adrenérgico elevado durante os períodos de repouso contribuindo para o aparecimento de algumas alterações arrítmicas (HERSI AS, 2010). Embora nenhum dos pacientes apresentasse dados de anamnese que pudessem sugerir a presença de AHOS, esta avaliação isoladamente é falha não sendo possível descarta-la. Nos quatro pacientes em

que encontramos uma redução importante do número de ESV durante o sono, atribuímos inicialmente esse efeito à redução do tônus adrenérgico. Sendo assim, esperaríamos que a sedação com propofol reduzisse o número de ESV mais expressivamente nestes pacientes. Entretanto, houve uma baixíssima correlação entre os percentuais de variação das ESV no sono e durante a infusão de propofol mesmo naqueles em que as ectopias desapareceram durante o sono (pelos registros de holter/24h). Entretanto, estes achados não são conclusivos (r_s:0,196; p=0,641).

Nenhuma das dezessete variáveis avaliadas pareceu ter sofrido uma interferência significativa pelo uso do propofol em doses tituladas pelo BIS. Nem mesmo variáveis que sabidamente sofrem mais influência do tônus adrenérgico como a frequência cardíaca (A-A) e a condução pelo nó atrioventricular (A-H, PWA, PREANAV) apresentaram variações importantes com a infusão do propofol, sugerindo que o efeito simpaticolítico não foi importante. Entretanto, tais resultados não foram estatisticamente significativos para estabelecermos esta conclusão. Apenas o limiar de comado ventricular (LCV) que apresentou um aumento com a infusão da droga sedativa (95% IV; P=0,034). Entretanto, vale ressaltar que diferente do limiar de comando atrial que é medido através de estimulação de um catéter posicionado em seio coronariano (posição relativamente fixa), o LCV é medido a partir da estimulação de um catéter posicionado contra a parede do ventrículo direito tendo apenas as trabeculações musculares para oferecer certo grau de fixação passiva. Sendo assim são sujeitos a micro-deslocamentos que interferem muito na medida do limiar de comando.

7. CONCLUSÃO

O presente trabalho sugere um modelo de estudo para a avaliação da interferência do 2,6-diisopropilfenol em variáveis eletrofisiológicas cardíacas. A análise dos dados apresentados mostrou que a infusão em doses tituladas pelo índice bispectral deste sedativo não pareceu interferir no comportamento deste tipo de arritmia quando manifestas na forma de extra-sístoles ventriculares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGRESTI, A.; FINLAY, B. Métodos Estatísticos para Ciências Sociais. Porto Alegre: Penso, 2012. 664 p.
2. AKHTAR M, Breithardt G, Camm AJ, et al. CAST and beyond. Implications of the Cardiac Arrhythmia Suppression trial. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Circulation 1990;81:1123–7.
3. ASIRVATHAM SJ. Correlative anatomy for the invasive electrophysiologist: outflow tract and supravalular arrhythmia. J CardiovascElectrophysiol 2009;20:955–68.
4. AVITALL B, Mughal K, Hare J, et al. The effects of electrode-tissue contact on radiofrequency lesion generation. Pacing Clin Electrophysiol. 1997;20:2899–2910
5. BAMAN TS, Lange DC, Ilg KJ, Gupta SK, Liu TY, Alguire C, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. Heart Rhythm. 2010;7:865–9.
6. BAMAN TS, Bogun F. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. Heart Rhythm. 2010 Jul;7(7):865-9.
7. BARNARD EA, Skolnick P, Olsen RW, Mohler H, Sieghart W, Biggio G, et al. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acidA receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. Pharmacological reviews. 1998; 50(2):291–313.
8. BEZZINA CR, Barc J, Mizusawa Y, et al. Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. Nat Genet 2013;45:1044–1049.
9. BIKKINA M, Larson MG, Levy D. Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1992;117:990-6
10. BISQUEIRA, R.; SARRIERA, J. C.; MARTÍNEZ, F. Introdução à Estatística: enfoque informático com o pacote SPSS. Porto Alegre: Artmed, 2004. 256 p.
11. BORGGREFE M, Budde T, Podczeck A, et al. High frequency alternating current ablation of an accessory pathway in humans. J Am Coll Cardiol. 1987;10:576–582
12. BOUKENS BJ ,Christoffels VM, Coronel R, Moorman AF. Developmental basis for electrophysiological heterogeneity in the ventricular and outflow tract myocardium as a substrate for life-threatening ventricular arrhythmias. Circ Res 2009;104:19–31.

13. BURJORJEE JE, Milne B. Propofol for electrical storm: a case report of cardioversion and suppression of ventricular tachycardia by propofol. Can J Anaesth, 2002;49:973-977

14. BUXTON AE, et al. Right ventricular tachycardia: clinical and electrophysiologic characteristics. Circulation . 1983;68:917

15. CACHEAUX LP, Topf N, Tibbs GR, Schaefer UR, Levi R, Harrison NL*, et al.* Impairment of hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated channel function by the intravenous general anesthetic propofol. J Pharmacol Exp Ther 2005; 315: 517–25.

16. COLLINS GG. Effects of the anaesthetic 2,6-diisopropylphenol on synaptic transmission in the rat olfactory cortex slice. British journal of pharmacology. 1988; 95(3):939–49.

17. CRANEFIELD PF; Aronson, R. S. Initiation of sustained rhythmic activity by single propagated action potentials in canine Purkinje fibers exposed to sodim-free solution orto ovabain. *Circ. Res*., 34:477, 1974.

18. CROW RS, Prineas RJ, Dias V, et al. Ventricular premature beats in a population sample: frequency and associations with coronary risk characteristics. Circulation 1975;(3 suppl):211-5.

19. DEUTSCHMAN CS, Harris AP, Fleisher LA. Changes in heart rate variability under propofol anesthesia: a possible explanation for propofolinduced bradycardia. Anesth Analg, 1994;79:373-377

20. DIAGNOSTIC STANDARD AND GUIDELINES FOR SARCOIDOSIS. Jpn J Sarcoidosis Granulomatous Disorders 2007; 27:89–102.

21. DOBRZYNSKI H, Anderson RH, Atkinson A, et al. Structure, function and clinical relevance of the cardiac conduction system, including the atrioventricular ring and outflow tract tissues. Pharmacol Ther 2013;139:260–288.

22. DRAKE R., Vogl, A., Mitchell, A. 2009. Gray`s Anatomy for Students. Elsevier.

23. DUKES JW, Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyam MC, Heckbert SR, Siscovick DS, et al. Ventricular ectopy as a predictor of heart failure and death. J Am Coll Cardiol. 2015;66:101–9.

24. FARZANEH-FAR, B B Lerman. Idiopathic ventricular outflow tract tachycardiaHeart 2005;91:136–138. doi: 10.1136/hrt.2004.033795

25. HAISSAGUERRE M, Extramiana F, Hocini M,et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. Circulation 2003;108:925–928.

26. HALLSTROM AP, Bigger JT Jr., Roden D, et al. Prognostic significance of ventricular premature depolarizations measured 1 year after myocardial infarction in patients with early postinfarction asymptomatic ventricular arrhythmia. J Am Coll Cardiol 1992;20:259–64.

27. HERSI AS. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias. *Annals of Thoracic Medicine*. 2010;5(1):10-17. doi:10.4103/1817-1737.58954.

28. HIDAKA S, Kawamoto M, Kurita S et al. Comparison of the effects of propofol and midazolam on the cardiovascular autonomic nervous system during combined spinal and epidural anesthesia. J Clin Anesth, 2005;17:36-43

29. HILLE B. Ionic channels of excitable membranes. Second edition Sinauer Associates, Sunderland, MA, 1991

30. HINKLE LE, Carver ST, Stevens M. The frequency of asymptomatic disturbances of cardiac rhythm and conduction in middle-aged men. Am J Cardiol 1969;24(5):629–50.

31. HINKLE LE, Carver ST, Stevens M. The frequency of asymptomatic disturbances of cardiac rhythm and conduction in middle-aged men. Am J Cardiol 1969;24(5):629–50.Postma AV, Christoffels VM, Bezzina CR. Developmental aspects of cardiac arrhythmogenesis. CardiovascRes2011; 91:243–51

32. HISS RG, Lamb LE. Electrocardiographic findings in 122,043 individuals. Circulation 1962;25:947–61.

33. HO SY. Anatomic insights for catheter ablation of ventricular tachycardia. Heart Rhythm 2009;6:S77–80.

34. HOFFMAN, B. Mechanisms of antiarrhythmic action. *In*: Zipes, D. P. & Jalife, J. *Cardiac Eletrophysiology and Arrhythmias*. Orlando, Grune and Stratton, Inc., 1985.

35. HUG CC, McLeskey CH, Nahrwold NL et al. Hemodynamic effects of propofol-data from 24,771 patients. Anesth Analg, 1993;76:S154.

36. IKENO S, Akazawa S, Shimizu R et al. Propofol does not affect the canine cardiac conduction system under autonomic blockade. Can J Anaesth, 1999;46:148-153

37. JALIFE J, Delmar M, Davidenko JM, Anumonwo JMB. In: Basic cardiac electrophysiology for the clinician, 1st ed. Armonk, New York: Futura Publishing; 1999.

38. KANNAN S, Sherwood N. Termination of supraventricular tachycardia by propofol. Br J Anaesth, 2002;88:874-875.

39. KATO M, Yamaguchi H, Ochi R. Mechanism of adenosine-induced inhibition of calcium current in guinea pig ventricular cells. Circ Res 1990;67;1134–1141

40. KENNEDY HL, Whitlock JA, Sprague MK, et al. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. N Engl J Med 1985;312:193-7

41. KIM RJ, Iwai S, Markowitz SM, Shah BK, Stein KM, Lerman BBJ Am Coll CardioClinical and electrophysiological spectrum of idiopathic ventricular outflow tract arrhythmias. l. 2007;49(20):2035

42. KIRCHHOF P, Fabritz L, Zwiener M, et al. Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. Circulation 2006;114:1799–1806.

43. KLEINSASSER A, Loeckinger A, Lindner KH, Keller C, Boehler M, Puehringer F. Reversing sevoflurane-associated Q-Tc prolongation by changing to propofol. Anaesthesia 2001; 56: 248–50.

44. KUROKAWA H, Murray PA, Damron DS. Propofol attenuates beta adrenoreceptor-mediated signal transduction via a protein kinase C-dependent pathway in cardiomyocytes. Anesthesiology 2002; 96:688–98.

45. LAI LP, Lin JL, Wu MJ. Usefulness of intravenous propofol anesthesia for radiofrequency catheter ablation in patients with tachyarrhythmias: infeasibility for pediatric patients with ectopic atrial tachycardia. Pacing Clin Electrophysiol, 1999; 22:1358-1364

46. LATCHAMSETTY R, Bogun F. Premature Ventricular Complexes and Premature Ventricular Complex Induced Cardiomyopathy Curr Probl Cardiol. 2015 Sep;40(9):379-422

47. LAVOIE J, Walsh EP, Burrows FA et al. Effects of propofol or isofluorane anesthesia on cardiac conduction in children undergoing radiofrequency catheter ablation for tachydysrhythmias. Anesthesiology, 1995; 82:884-887.

48. LERMAN BB, Belardinelli L, West GA, Berne RM, Di Marco JP. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity. Circulation 1986;74:270–80.

49. LERMAN BB, Stein KM, Engelstein ED, Battleman D, Lippman N, Bei D, Catanzaro D. Mechanism of repetitive monomorphic ventricular tachycardia. Circulation 1995;92:421–429.

50. LERMAN BB. Mechanism of outflow tract tachycardia. Heart Rhythm 2007;4:973–6.

51. LING Z, Liu Z, Su L, Zipunnikov V, Wu J, Du H, et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats rom the right ventricular outflow tract: Prospective randomized study. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014;7:237–43

52. LUKAS A, Antzelevitch C. Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. Cardiovasc Res 1996;32:593–603.

53. LUND Research. Wilcoxon Signed-Rank Test using SPSS Statistics. Disponível em: <https://statistics.laerd.com/spss-tutorials/wilcoxon-signed-rank-test-using-spss-statistics.php

54. MARCUS FI, Mc Kenna WJ, Sherrill D,et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Critria. Eur Heart J 2010;31:806–814.

55. MARCUS FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. Circulation 2010;121(13):1533–41

56. MENACHEM M. Weiner, MD, Michael Greco, DNP, CRNA, Wenchi Kevin Tsai, MD, and Alexander J.C. Mittnacht, MD Inhibition of Premature Ventricular Contractions by Desflurane; Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 2014; 29(4)

57. MIRÓ O, de la Red G, Fontanals J. Cessation of paroxysmal atrial fibrillation during acute intravenous propofol administration. Anesthesiology, 2000;92:910.

58. MOREY TE, Martynyuk AE, Napolitano CA, Raatikainen MJ, Guyton TS, Dennis DM. Ionic basis of the differential effects of intravenous anesthetics on erythromycin-induced prolongation of ventricular repolarization in the guinea pig heart. Anesthesiology 1997; 87: 1172–81.

59. NAPOLITANO CA, Raatikainen MJP, Martens JR et al. Effects on intravenous anesthetics on atrial wavelength and atrioventricular nodal conduction in guinea pig heart. Potential antidysrhythmic properties and clinical implications. Anesthesiology, 1996; 85:393-402

60. NARULA OS, Scherlag BJ, Samet P, et al. Atrioventricular block. Localization and classification by HIS bundle recordins. Am J Med 1971;50:146-165.

61. OLGUN H, Yokokawa M, Baman T, Bogun F. The role of interpolation in PVC-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm 2011 Jul;8(7):1046-9.

62. OLIVEIRA LF. Succinilcolina. em: Cavalcanti IL, Diego LAS. Bloqueadores Neuromusculares: Bases Científicas e Uso Clínico em Anestesiologia. São Paulo: EPM, 2002;87-97.

63. PARK DS, Cerrone M, Morley G, et al. Genetically engineered SCN5A mutant pig hearts exhibit conduction defects and arrhythmias. J Clin Invest 2015;125: 403–412.

64. PIRES LA, Huang SKS, Wagshal AB et al. Electrophysiological effects of propofol on the normal cardiac conduction system. Cardiology, 1996;87:319-324.

65. PIRES LA, Huang SKS, Wagshal AB et al. Electrophysiological effects of propofol on the normal cardiac conduction system. Cardiology, 1996;87:319-324

66. REED MD, Yamashita TS, Marx CM, Myers CM, Blumer JL. A pharmacokinetically based propofol dosing strategy for sedation of the critically ill, mechanically ventilated pediatric patient. Critical care medicine. 1996; 24(9):1473–81.

67. REVES JG, Glass PSA, Lubarsky DA et al. Intravenous Nonopioid Anesthetics, em: Miller RD - Miller's Anesthesia. 6thEd, Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005;318-368.

68. RICHARDS G, Schoch P, Haefely W: Benzodiazepine receptors: new vistas. Seminars in Neuroscience 1991, 3:191–203

69. RODRIGUEZ P, Kranias EG. "Phospholamban: a key determinant of cardiac function and dysfunction". *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2005(12): 1239–43.

70. SANNA E, Mascia MP, Klein RL, Whiting PJ, Biggio G, Harris RA. Actions of the general anesthetic propofol on recombinant human GABAA receptors: influence of receptor subunits. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 1995; 274(1):353–60.

71. SCHERLAG BJ, Lau SH, Helfant RH, Berkowitz WD, Stein E, Damato AN. Catheter technique for recording His bundle activity in man. Circulation. 1969; 39: 13-18

72. SCHULLER JL, Krantz MJ. Synthetic opioids and arrhythmia risk: a new paradigm? Expert Opin Pharmacother. 2012 Sep;13(13):1825-7. Epub 2012 Jul 10.

73. SEKI S, Ichimiya T, Tsuchida H, Namiki A. A case of normalization of Wolff-Parkinson-White syndrome conduction during propofol anesthesia. Anesthesiology 1999; 90: 1779–81.

74. SHARPE MD, Dobkowski WB, Murkin JM et al. Propofol has no direct effect on sinoatrial node function or on normal atrioventricular and accessory pathway conduction in Wolf-Parkinson-White syndrome during alfentanil/midazolam anesthesia. Anesthesiology, 1995;82:888-895.

75. SHIGEMURA T, Hatakeyama N, Shibuya N, Yamazaki M, Masuda A, Chen FS*, et al.* Effects of propofol on contractile response and electro physiological properties in single guinea-pig ventricular myocyte. Pharmacol Toxicol 1999; 85: 111–4

76. SHINBANE JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. J Am Coll Cardiol. 1997;29:709-15.

77. SIEGHART W. Structure and pharmacology of gamma-aminobutyric acidA receptor subtypes. Pharmacological reviews. 1995; 47(2):181–234.

78. SIMPSON RJ, Cascio W, Schreiner P, et al. Prevalence of premature ventricular contractions in a population of African American and white men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am Heart J 2002;143(3):6.

79. SIMPSON RJ Jr.,Cascio WE, Schreiner PJ, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. Prevalence of premature ventricular contractions in a population of African American and white men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am Heart J. 2002; 143:535-540.

80. STOELTING RK. Neuromuscular-Blocking Drugs. em: Stoelting RK. Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. 3rd Ed, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999;182-223.

81. TAIEB JM, Maury P, Shah D, Duparc A, Galinier M, Delay M, et al. Reversal of dilated cardiomyopathy by the elimination of frequent left or right premature ventricular contractions. J Interv Card Electrophysiol. 2007;20:9-13.

82. TAKEMOTO M, Yoshimura H, Ohba Y, Matsumoto Y, Yamamoto U, Mohri M, et al. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1259-65.

83. TEO KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. JAMA 1993;270:1589 –95.

84. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med 1989;321:406 –12. 15.

85. THOMPSON KA, Goodale DB: The recent development of propofol (DIPRIVAN). Intensive Care Med 2000; 26(suppl 4):S400–4Thompson, KA Goodale, DB

86. THOMSOM SJ, Yate PM. Bradycardia after propofol infusion. Anaesthesia, 1987;42:430.

87. TORMAN, V. B. L.; COSTER, R.; RIBOLDI, J. Normalidade de variáveis: métodos de verificação e comparação de alguns testes não-paramétricos por simulação. Revista HCPA, nº 32, volume 2. p.p. 227 – 234

88. TRAMÈR MR, Moore RA, Mcquay HJ. Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity. Br J Anaesth, 1997;78:642-651

89. VEDEL J, Frank R, Fontaine G, et al. Bloc auriculoventriculaire intra-hisien definitif induit au cours d'une exploration endoventriculaire droite. Arch Mal Coer. 1978;72:107–112.

90. WAKITA R, Takahashi M, Ohe C, Kohase H, Umino M. Occurrence of intermittent Wolff-Parkinson-White syndrome during intravenous sedation. J Clin Anesth 2008; 20: 146–9.

91. WALDO AL, Biblo LA, Carlson MD. Ventricular arrhythmias in perspective: a current view. Am Heart J 1992;123:1140-7

92. WARPECHOWSKI P, Lima GG, Medeiros CM et al. Randomized study of propofol effect on electrophysiological properties of the atrioventricular node in patients with nodal reentrant tachycardia. Pacing Clin Electrophysiol, 2006;29:1375-1382.

93. WELLENS HJJ. Electrical Stimulation of the Heart in the Study and Treatment of Tachycardias. Leiden, the Netherlands: H.E. Stenfert Kroese N.V.; 1971

94. WU MH, Lin JL, Lai LP et al. Radiofrequency catheter ablation of tachycardia in children with and without congenital heart disease: indications and limitations. Int J Cardiol, 2000; 72:221-227

95. YARLAGADDA RK, Iwai S, Stein KM, Markowitz SM, Shah BK, Cheung JW, Tan V, Lerman BB, Mittal S. Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract. Circulation 2005;112:1092–1097

96. YOKOKAWA M, Kim HM, Good E, Chugh A, Pelosi Jr F, Alguire C, et al. Relation of symptoms and symptom duration to premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2012;9:92–5.

97. YOKOKAWA M, Morady F, Bogun Recovery from left ventricular dysfunction after ablation of frequent premature ventricular complexes F Heart Rhythm. 2013 Feb;10(2):172-5. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.10.011.

ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos a Sr(a). _____ para participar da Pesquisa **"ALTERAÇÕES ELETROFISIOLÓGICAS DOS SEDATIVOS USADOS NOS PROCEDIMENTOS DE ABLAÇÃO DE CIRCUITOS ARRITMOGÊNICOS"**, sob a responsabilidade do pesquisador **Dr. RONALDO VASCONCELOS TÁVORA**, a qual pretende observar se o sedativo PROPOFOL apresenta efeitos sobre a eletrofisiologia cardíaca nos pacientes eleitos para a ablação deste tipo de arritmia ventricular idiopática.

Sua participação é voluntária e se dará por meio de uma coleta de dados de variáveis eletrofisiológicas antes e depois da sedação para o procedimento de ablação da arritmia supracitada. Vale ressaltar que a indicação do procedimento de "estudo eletrofisiológico e ablação do circuito arritmogênico" depende exclusivamente do quadro clínico do(a) paciente e independe da aceitação deste em fazer parte da pesquisa. Ressalta-se ainda que não há diferenças técnicas nos procedimentos realizados nos pacientes envolvidos e não-envolvidos na pesquisa. A diferença básica consiste na sistematização da coleta de dados antes e depois da sedação com uma das drogas selecionadas, comparando estatisticamente as diferenças. Portanto, os riscos decorrentes de sua participação nesta pesquisa não são decorrentes desta. Tais riscos são inerentes ao próprio procedimento e são previamente esclarecidos em consultório.

Se o Sr(a) aceitar participar desta pesquisa, estará contribuindo para a melhor compreensão deste tipo de arritmia cardíaca que, embora extremamente comum, ainda é pouco compreendido. Se depois de consentir em sua participação o Sr(a) desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo.

Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com o pesquisador no endereço: Rua Vicente Leite nº 2571 (consultório) ou pelo telefone 85-996277997/85-998028139/85-34446444 ou poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa CEP-HSC; endereço: Av.Pontes Vieira, 2531 Bairro Dionísio Torres –Fortaleza-Ce; CEP:60130241; Fone:40093362.

Consentimento Pós–Informação

Eu,_____, fui informado(a) sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

Data: ___/ ____/ _____

_____

Assinatura do participante

Impressão do dedo polegar

(Caso não saiba assinar)

_____

Assinatura do Pesquisador Responsável

HOSPITAL SÃO CARLOS/CE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise dos Efeitos do Propofol sobre a Eletrofisiologia Cardíaca em Estudos Eletrofisiológicos de Pacientes com Ectopias de Via de Saída Ventricular

Pesquisador: RONALDO VASCONCELOS TAVORA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 59881316.0.0000.5043

Instituição Proponente: HOSPITAL SAO CARLOS LTDA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.800.452

Apresentação do Projeto:

Formatação adequada com desenvolvimento seguindo critérios bem elaborados

Objetivo da Pesquisa:

Sem incorreções

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Fármaco empregado (propofol) rotineiramente, independente do método da pesquisa

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem considerações

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências corrigidas

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Avenida Pontes Vieira, 2531
Bairro: Dionísio Torres **CEP:** 60.135-237
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)4009-3362 **Fax:** (85)4009-3396 **E-mail:** cep@hospitalsaocarlos.com.br

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_786638.pdf	10/10/2016 06:15:57		Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	10/10/2016 06:15:12	RONALDO VASCONCELOS TAVORA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEmestrado.pdf	04/10/2016 21:52:25	RONALDO VASCONCELOS TAVORA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CONCORDANCIAPESQUISADOR.pdf	12/09/2016 15:00:52	RONALDO VASCONCELOS TAVORA	Aceito
Orçamento	CUSTOSDAPESQUISA.docx	12/09/2016 14:52:04	RONALDO VASCONCELOS TAVORA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTADEANUENCIA.pdf	12/09/2016 14:38:51	RONALDO VASCONCELOS TAVORA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ANTEPROJETOREVISADO.doc	12/09/2016 14:38:27	RONALDO VASCONCELOS TAVORA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMODEAUTORIZAcaO.pdf	12/09/2016 14:36:16	RONALDO VASCONCELOS TAVORA	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	12/09/2016 14:25:03	RONALDO VASCONCELOS TAVORA	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

FORTALEZA, 31 de Outubro de 2016

Assinado por:
Rogean Rodrigues Nunes
(Coordenador)

Endereço: Avenida Pontes Vieira, 2531
Bairro: Dionisio Torres **CEP:** 60.135-237
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)4009-3362 **Fax:** (85)4009-3396 **E-mail:** cep@hospitalsaocarlos.com.br