

Paulo Schlesinger *
Plínio José da Rocha **
Aarão B. Benchimol ***

Efeitos antiarrítmicos da amiodarona avaliados pela eletrocardiografia dinâmica

A amiodarona, administrada durante 60 dias a 31 pacientes com distúrbios do ritmo, portadores de cardiopatia diversas, na dose diária inicial de 600 mg/dia e, subseqüentemente, reduzida até a dose mínima de manutenção, mostrou-se eficaz e bem tolerada no controle das arritmias ventriculares e supraventriculares. Os efeitos terapêuticos desse medicamento foram avaliados pelo eletrocardiograma dinâmico (Holter) com determinação quantitativa dos batimentos ectópicos.

Em 74,2% dos casos verificou-se redução de mais de 60% do número total de batimentos ectópicos após 30 dias de tratamento e em 51,6% essa redução foi superior a 80%. Os percentuais de redução em 60 dias foram estatisticamente comparáveis aos obtidos após os primeiros 30 dias de tratamento.

Os efeitos colaterais predominantemente digestivos foram de pequena importância e ocorreram em 8 pacientes, cedendo em curto prazo com a redução das doses ou alteração no horário da ingestão do medicamento.

Anomalias eletrocardiográficas sem significado clínico ocorreram em 20 pacientes, 18 dos quais apresentaram prolongamento do espaço QT e achatamento da onda T. Apenas 2 pacientes apresentaram distúrbios de condução (PR prolongado e alargamento do complexo QRS).

Não houve, nessa série de casos, qualquer evidência de disfunção tireoideana ou de deposição de microcristais na córnea.

A amiodarona, inicialmente utilizada como medicamento antianginoso, vem sendo ultimamente preconizada como agente antiarrítmico, sendo numerosos os trabalhos experimentais e clínicos que comprovaram sua eficácia e tolerância tanto nas arritmias supraventriculares como nas ventriculares¹⁻⁸. Diversos estudos demonstram os seus efeitos favoráveis inclusive em casos de arritmias crônicas ou recorrentes e que apresentavam resistência a outros agentes terapêuticos^{5,7}.

Investigações eletrofisiológicas realizadas experimentalmente com a amiodarona em coelhos demonstraram prolongamento significativo da duração do potencial de ação do músculo atrial e ventricular, sem afetar o potencial de repouso transmembrana e com diminuição ligeira da velocidade da fase rápida de despolarização⁹. Comparada à maioria dos outros agentes antiarrítmicos de ação efêmera e que precisam ser administrados a intervalos curtos, a

amiodarona tem efeito cumulativo e eliminação lenta, levando 4 a 8 dias para produzir seu efeito máximo e 10 a 20 dias ou mais para ser totalmente eliminada. Por não possuir propriedades mortificas negativas de maior significância, pode ser administrada em casos de insuficiência cardíaca com bastante segurança. Sua dose letal média por via venosa supera de 10 vezes a dose terapêutica, não existindo praticamente uma dose letal para a administração oral aguda em animais¹⁰. Isto se deve com toda a probabilidade à ação antifibrilatória da droga, em contraposição à quinidina e à procainamida, que podem levar à morte por fabricação ventricular mesmo em doses terapêuticas nos pacientes com grave comprometimento miocárdio.

O objetivo do presente trabalho foi o de observar o efeito da amiodarona administrada

* Atlansil - Laboratório Especificarma

Trabalho realizado no Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Estado de Janeiro (UERJ).

* Professor do Curso de Pós-graduação em Cardiologia (UERJ). Chefe de Clínica-Serviço de Cardiologia (UERJ).

** Professor-Assistente de Cardiologia (UERJ).

*** Professor-Titular de Cardiologia (UERJ).

a longo prazo no controle de arritmias em cardiopatias de causas diversas, utilizando-se a eletrocardiografia dinâmica e um dispositivo contador de extra-sístoles para avaliar a redução quantitativa das mesmas nas várias fases do tratamento

Casuística e método

Foram selecionados 31 pacientes do Ambulatório de Cardiologia do Hospital de Clínicas da UERJ com arritmias crônicas, presentes há mais de 6 meses, sendo 26 portadores de arritmias ventriculares e 5 de arritmias supraventriculares, 13 do sexo feminino e 18 do masculino, com idade variando entre 14 e 67 anos, assim distribuídos: 11 a 20 anos - 3; 21 a 30 anos - 5; 31 a 40 anos - 5; 41 a 50 anos - 9; 51 a 60 anos - 4 e 61 a 70 anos - 5.

Nenhum paciente havia respondido satisfatoriamente a outros agentes medicamentosos anteriormente administrados (quinidina, procainamida, bloqueadores beta-adrenérgicos e propafenona). Com exceção de 9 casos assintomáticos, a maioria (22 casos) referia sintomas relacionados à arritmia, principalmente palpitações e tonturas.

Do ponto de vista etiológico, 8 eram portadores de cardiopatia isquêmica, 8 de cardiopatia de causa indeterminada, 7 de cardiopatia hipertensiva, 7 de cardiopatia chagásica crônica e 1 de cardiopatia congênita (estenose valvar pulmonar). Foram excluídos do estudo os pacientes com distúrbios de condução atrioventricular ou intraventricular, embora outras alterações de ECG, além da arritmia, estivessem presentes em 21 casos. Vinte e seis pacientes apresentavam arritmia ventricular (10 com batimentos ectópicos ventriculares isolados, 8 com ritmo bi ou trigeminado e 8 com salvas extras-sistólicas). Entre os 5 com arritmias supraventriculares, 2 apresentavam batimentos ectópicos isolados e os 3 restantes tinham períodos de extra-sístolia, alterando com curtos paroxismos de taquigrafia ectópica.

Após um período de 2 semanas sem qualquer medicação antiarrítmica, registrou-se, em todos os pacientes o eletrocardiograma dinâmico, pelo sistema Holter, durante 12 horas, com gravação em 2 canais simultâneos, estando acoplado ao analisador das fitas um dispositivo contador de batimentos ectópicos. Conseguiu-se assim avaliação quantitativa do número total dos batimentos ectópicos ocorridos durante o período basal de gravação, para verificar subsequente o percentual de redução das mesmas com o uso da droga antiarrítmica.

Os seguintes exames foram realizados no período inicial, de controle e repetidos após 30 e 60 dias de tratamento: 1) no sangue - hemograma completo (uréia, creatinina, glicose, ácido úrico, colesterol, sódio, potássio, cloretos e reserva alcalina); 2) exame de urina; 3) radiografia de tórax e 4) exame oftalmológico (esse último quinzenalmente).

Esquema terapêutico - Após o período preliminar de "wash-out", registro do primeiro eletrocardiograma dinâmico e realização dos demais exames, iniciou-se a administração da amiodarona por via oral, na dose diária de 600 mg, em 3 tomadas de 200 mg. Os pacientes voltavam então à consulta quinzenalmente para revisão clínica, repetindo-

se o eletrocardiograma dinâmico (Holter) com 30 e 60 dias de tratamento. A dose de 600 mg de amiodarona era mantida até o controle satisfatório da arritmia, quando então era reduzida semanalmente de 1 comprimido na dose diária, para alcançar a dose mínima de manutenção, a qual era administrada até o final do tratamento, durante 5 dias consecutivos em cada semana.

Avaliação da resposta terapêutica - Comparando-se o número total dos batimentos estóicos registrados no eletrocardiograma dinâmico pré e pós-tratamento, classificamos as respostas à amiodarona em 4 categorias: 1) ótima - redução numérica dos batimentos tópicos igual ou superior a 80%; 2) boa - redução de 60 a 79% no número de batimentos ectópicos; 3) regular - redução do número de batimentos ectópicos de 40 a 59% e 4) insatisfatória - redução inferior a 40%.

Estudo estatístico - Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística, utilizando-se o teste "t" de Student para amostras independentes, considerando-se 5% o nível de significância.

Resultados

Após 30 dias de tratamento, 14 dos 22 casos (70,9%) que inicialmente apresentavam sintomas tornaram-se assintomáticos. Dos 8 restantes (25,8%), 5 referiram melhoras e 3 permaneceram inalterados.

De acordo com o critério acima referido, 16 casos obtiveram resultados ótimos, 7 foram classificados como bons, 3 como regulares e 5 insatisfatórios.

Em 3 dos 5 casos com arritmia supraventricular que tiveram resultados ótimos a etiologia da cardiopatia era indeterminada. Os 2 restantes, um com resultado bom e o outro com resposta terapêutica regular, eram portadores de cardiopatia hipertensiva.

Dos 26 pacientes com arritmias ventriculares, 13 tiveram resultados ótimos, dos quais 6 eram casos de cardiopatia isquêmica, 2 de cardiopatia hipertensiva, 1 de cardiopatia chagásica, 1 de cardiopatia congênita e 3 de origem indeterminada. Nos 6 casos de arritmia ventricular com resultados bons, 3 eram portadores de cardiopatia chagásica, 2 de cardiopatia isquêmica e 1 de cardiopatia hipertensiva. Resultados regulares ocorreram em 1 paciente com cardiopatia hipertensiva e em outro com cardiopatia chagásica. Em 5 casos os resultados foram classificados como insatisfatórios, sendo 2 de cardiopatia chagásica, 2 de etiologia indeterminada e 1 de cardiopatia hipertensiva (tab. I).

Analisando os resultados da terapêutica com amiodarona após 60 dias de tratamento em comparação com os dados obtidos após 30 dias de medicação, verificou-se que todos os pacientes permaneceram na mesma categoria da classificação baseada na redução percentual dos batimentos estóicos (tab. II). De acordo com nossas observações, a redução média do número total de batimentos ectópicos após 30 e 60

efeitos antiarrítmicos da amiodarona

Tabela I - Resposta terapêutica e etiologia.

Tipos de cardiopatia.	Tipo de arritmia	Número	Tipo de resposta			
			Ótima	Boa	Regular	Insatisfatória
Isquêmica (n = 8)	S.V.	-	-	-	-	-
	V.	8	6	2	-	-
Indeterminada (n = 8)	S.V.	3	3	-	-	-
	V.	5	3	-	-	2
Chagásica (n = 7)	S.V.	-	-	-	-	-
	V.	7	1	3	1	2
Hipertensiva (n = 7)	S.V.	2	-	1	1	-
	V.	5	2	1	1	1
Congênita (n = 1)	V.	1	1	-	-	-

SV - supraventricular; V - ventricular

dias de tratamento com amiodarona foi da ordem de 72,3% e 71,3%, respectivamente.

As médias do número de batimentos ectópicos, nas diversas fases do tratamento, estão comparadas na tabela III.

A resposta à medicação verificada após o primeiro mês de tratamento não se altera significativamente nas semanas subsequentes, com a dose de manutenção.

Nos 16 pacientes que obtiveram resultados ótimos, as doses mínimas diárias de manutenção necessárias para o controle das arritmias foram de 600 mg em 3 casos, 400 mg em 12 e 200 mg em 1 paciente, administradas por 5 dias consecutivos na semana e mantidas até o final do tratamento.

Tabela II - Avaliação da resposta terapêutica por percentual de redução do número total de batimentos

Redução (%)	Pacientes (N.º e %)			Resultados
	BESV	BEV	Total	
80-100	3 (9,7)	13 (41,9)	16 (51,6)	Ótimo
60-79	1 (3,2)	6 (19,4)	7 (22,6)	Bom
40-59	1 (3,2)	2 (6,5)	3 (9,7)	Regular
Até 40	-	5 (16,1)	5 (16,1)	Insatisfatório

BESV - batimentos ectópicos supraventriculares; BEV - batimentos ectópicos ventriculares.

Tabela III - Comparação entre médias dos batimentos ectópicos antes e pós o tratamento.

Batimentos ectópicos	Período	Média (X)	Comparação	
			controle x 30 e 60 dias	30 x 60 dias
Ventriculares	Controle	- 3411		
	30 dias após tratamento	-975	P < 0,05	NS
	60 dias após tratamento	-989		
Supraventriculares	Controle	-1756		
	30 dias após tratamento	-316	P < 0,05	NS
	60 dias após tratamento	-443		
Total	Controle	-3144		
	30 dias após tratamento	-869 *	P < 0,05	NS
	60 dias após tratamento	-901 **		

* Redução de 72,3% comparada ao controle; ** redução de 71,3% comparada ao controle

Efeitos colaterais - Do total de 8 pacientes que manifestaram reações secundárias à medicação, 3 queixavam-se de leve dor epigástrica, cedendo com a

ingestão pós-prandial dos comprimidos e 5 de anorexia transitória. Nesses últimos foi necessária a redução da dose para 400 mg diários.

Embora 4 pacientes referissem distúrbios oculares de pequena monta, os exames oftalmológicos quinzenais não evidenciaram microdepósitos cordeanos. Digna de nota foi a ausência de sintomas ou sinais sugestivos de disfunção tireoidena durante os 2 meses de observação.

Alterações eletrocardiográficas - Alterações eletrocardiográficas, sem repercussões clínicas, ocorreram em 20 pacientes durante a administração do medicamento, consistindo em achatamento de ondas T, prolongamento do espaço QT (18 casos), alargamento do complexo QRS (1 caso) e aumento do espaço PR (1 caso).

Comentários

Não obstante o grande número de agentes antiarrítmicos atualmente disponíveis com os mais diversos mecanismos de ação, são freqüentes as dificuldades com que nos deparamos na prática clínica para conseguir, a longo prazo, o controle eficaz dos distúrbios do ritmo, sem efeitos colaterais significativos para os pacientes.

Por outro lado, em virtude da imprevisibilidade e transitoriedade com que habitualmente se manifestam as arritmias, torna-se muitas vezes falha a justa apreciação dos efeitos da terapêutica através do simples eletrocardiograma rotineiro, uma vez que elas freqüentemente escapam a um registro gráfico de curta duração.

Com o advento do sistema Holter de eletrocardiografia dinâmica, tomou-se possível saudar com maior precisão os distúrbios do ritmo, de vez que o registro se processa continuamente durante várias horas, permitindo assim captar com facilidade todas as anomalias gráficas que ocorrem nesse período.

A amiodarona administrada por via oral, com seu largo espectro de ação antiarrítmica, pareceu-nos um medicamento apropriado para o controle de arritmias de diversos tipos e de etiologia múltiplas que ocorreram nos pacientes de nossa casuística. A apreciação quantitativa da redução numérica das extra-sístoles foi possível graças à utilização de um dispositivo contador de batimentos ectópicos, tendo-se comprovado a significância estatística dos efeitos antiarrítmicos da droga a misturada por via oral a longo prazo.

Summary

A two-month clinical trial with amiodarone administered orally was carried out in 31 patients with cardiac arrhythmias due to various types of heart disease. The initial daily dose of 600 mg was subsequently reduced individually to the minimal amount required to control atrial and ventricu-

lar arrhythmias. The therapeutic effects were monitored by repeated Holter dynamic electrocardiographic recordings obtained after 30 and 60 days of treatment, and included quantitative evaluation of the ectopic beats.

A reduction exceeding 60% of the total number of ectopic beats was observed after 30 days of therapy in 74.2% of all cases, with 51.6% exhibiting a reduction of more than 80%.

It is noteworthy that the percentual reduction of premature beats after 60 days was comparable to that which occurred following the first month of treatment.

Transient side-effects, consisting mostly of slight digestive disturbances, were observed in eight cases and were readily controlled either by a decrease in the daily dose of the drug or by changing the dosage schedule.

Electrocardiographic changes appeared in 20 patients but were not clinically significant, consisting mostly (18 cases) of prolonged QT intervals and slight T-wave abnormalities. Two cases exhibited minor degrees of A-V and intraventricular conduction disturbances.

There was no evidence in this series of thyroid dysfunction or corneal microdeposits as reported by other observers.

Referências

1. Jouve, A.; Medvedowsky, J. L.; Benyamine, R. - Étude clinique de l'amiodarone. *Ann. Cardiol.* 1: 65, 1969.
2. Charlier, R.; Delaunoy, G.; Bather, J.; Detour, G. - Recherches dans la série de benzofuranes - XL - Propriétés antiarythmiques de l'amiodarone. *Cardiologie*, 54: 83, 1969.
3. Charlier, R.; Deltour, G. - Correction des arythmies expérimentales par l'amiodarone. *J. Pharmacol.* 1: 175, 1970.
4. Sabatle, J. P. - L'amiodarone, un nouvel antiarythmique. *Rev. Med. Toulouse*, 7: 297, 1971.
5. Rosenbaum, M. B.; Chiale, P. A.; Ryba, D.; Elizari, M. V. - Control of tachyarrhythmias associated with Wolff-Parkinson-White syndrome by amiodarone hydrochloride. *Am. J. Cardiol.* 34: 215, 1974.
6. Lellouche, D. - Étude clinique de l'amiodarone dans les troubles du rythme de l'adulte. *Journal des Agrégés*, 8: 304, 1975.
7. Rosenbaum, M.; Chiale, P. A.; Halpern, M. S.; Nau, G. J.; Przybylski, J.; Levi, R. J.; Lazzari, J. O.; Elizari, M. V. - Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am. J. Cardiol.* 38: 934, 1976.
8. Colin, W. P. - Étude à long terme de la tolérance et de l'activité anti-angoreuse et anti-arythmique de l'amiodarone. *Ann. Cardiol.* 16 (3): 247, 1977.
9. Singh, B. N.; Vaughan Williams, E. M. - The effect of amiodarone, a new antlanginal drug, on cardiac muscle. *Br. J. Pharmacol.* 39: 657, 1970.
10. Charlier, R.; Deltour, G.; Tondeur, R. - Recherches dans la série des benzofuranes. VII. Études pharmacologiques préliminaires du butyl-2-(diiodo-3',5'-beta-N-diethylaminoéthoxy 4'-benzoyl)-3 benzofuranne. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 139: 255, 1962.