

Waldomiro Carlos Manfroi  
Flavio Maciel de Freitas  
Décio Faraco de Azevedo  
Eduardo Zacaro Faraco

## Efeitos hemodinâmicos e cineangiocardiógráficos da amiodarona na cardiopatia isquêmica

*O efeito hemodinâmico da amiodarona endovenosa foi avaliado através de estudo hemodinâmico e cineangiocardiógráfico em 12 pacientes portadores de cardiopatia isquêmica sintomática.*

*As variáveis analisadas em situação basal no tempo de 1 a 5 minutos após o uso de 5 mg/kg de amiodarona por via venosa foram: pressões médias de átrio direito e artéria pulmonar, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; pressão aórtica média, DP/dt do máximo do ventrículo esquerdo, frequência e débito cardíacos, resistência arterial sistêmica, volume diastólico final do ventrículo esquerdo; fração de ejeção, velocidade média de encurtamento circunferencial e motilidade segmentar do miocárdio ventricular esquerdo.*

*A pressão aórtica média, o índice cardíaco, a frequência cardíaca, a resistência vascular sistêmica, o volume diastólico final do ventrículo esquerdo, a fração de ejeção e a velocidade média de encurtamento segmentar não se alteraram significativamente durante o efeito da amiodarona. A pressão média do átrio direito aumentou de  $2,7 \pm 0,65$  mm Hg (EPm) para  $4,7 \pm 0,65$  mm Hg (EPm) a pressão média da artéria pulmonar aumentou de  $13,3 \pm 2,1$  mm Hg (EPm) para  $19,7 \pm 2,1$  mm Hg (EPm), a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo aumentou de  $15 \pm 1,6$  mmHg (EPM)  $22 \pm 1,6$  mm Hg (EPm) e a DP/dt máxima do ventrículo esquerdo diminuiu de  $1760 \pm 94$  mm Hg para  $1540 \pm 94$  mm Hg (EPm). A motilidade segmentar do miocárdio ventricular diminuiu em 6 pacientes e não se alterou nos outros 6. A amiodarona não demonstrou ter efeito vasodilatador sobre a rede arterial sistêmica e coronária.*

A amiodarona, sob a forma de comprimidos, vem sendo usada desde 1967 no tratamento a cardiopatia, isquêmica em vários países da Europa, tendo tido seu uso introduzido recentemente no Brasil<sup>1-4</sup>. Trabalho de investigação há pouco publicado<sup>1</sup> sugere que, quando usada por via venosa, a amiodarona induz ao alívio imediato da dor produzida pela isquemia miocárdica, podendo eliminar também as arritmias ventriculares. Atualmente a amiodarona é usada como droga antiarrítmica efetiva em diversos países, especialmente no tratamento da síndrome de Wolff-Parkinson-White<sup>5-11</sup>.

Embora seu uso venha sendo intensificado em vários países, poucos foram até agora os estudos sistemáticos publicados abordando o uso da amiodarona por via venosa no homem, sob o ponto de vista hemodinâmico. Os trabalhos existentes sugerem que a substância atua como vasodilatador sistêmico e coronário, provocando diminuição no consumo de oxigênio pelo miocárdio ventricular, sem que ocorra diminuição proporcional do fluxo coronário total<sup>12-14</sup>.

Não conhecemos trabalhos sobre efeitos hemodinâmicos da amiodarona, ou que abordem o comportamento da motilidade segmentar ou o desempenho do ventrículo esquerdo nos pacientes com cardiopatia isquêmica decorrente de aterosclerose coronária.

O presente trabalho tem como objetivo a avaliação dos efeitos hemodinâmicos da amiodarona por via venosa em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica sintomática.

### Casuística e método

Foram estudados 12 pacientes portadores de cardiopatia isquêmica, 11 do sexo masculino e 1 do sexo feminino, com média de idade de 55 anos. O estudo constou de cateterismo cardíaco direito, cateterismo cardíaco esquerdo, cineventriculografia esquerda em um plano e cinecoronariografia seletiva.

Todos os pacientes foram estudados durante o período de hospitalização após jejum de doze horas, sem o efeito de pré-medicação

anestésica ou sob a ação de medicamentos com efeito sobre o sistema cardiovascular. O cateterismo cardíaco foi realizado por meio de dissecação da veia basilíca e da artéria braquial direitas, na dobra do cotovelo e sob a ação de agente anestésico local (xylocaina a 1%).

Inicialmente, foram introduzidos um cateter n.º 7, tipo Swan-Ganz, por via venosa até as cavidades direitas e a artéria pulmonar e um cateter n.º 7 tipo Lehman por via arterial até a ventrículo esquerdo. Os cateteres estavam conectados a dois transdutores de pressão tipo P23DB da Statham e esses a um registrador biológico DR8 da Electronics for Medicine. Inicialmente foram medidas as pressões de átrio direito, artéria pulmonar, aorta e ventrículo esquerdo com sua derivada DP/dt, bem como a aferição do débito cardíaco por meio da termodiluição<sup>15,16</sup>. Em seqüência, foi realizada uma ventriculografia esquerda, com a injeção de 40 ml de contraste (Isopaque cor) sob pressão da bomba injetora Contract; III, na vazão de 15 ml/s. O ventriculograma foi filmado por meio de uma filmadora Arritekmo, com a velocidade de 48 quadros por segundo, na projeção e 401 em oblíqua anterior direita.

Após a realização da ventriculografia, os pacientes permaneceram em repouso, enquanto eram medidas as pressões em ventrículo esquerdo e artéria pulmonar de minuto a minuto, até o desaparecimento do efeito dos contrastes sobre o coração e a circulação pulmonar.

Alcançada a situação basal, injetavam-se 5mg/kg de amiodarona no átrio direito através do cateter da termodiluição, num período de 3 minutos. As pressões do ventrículo esquerdo e da artéria pulmonar eram medidas de minuto a minuto durante um intervalo de 5 minutos. Cinco minutos após foram medidas novamente a frequência cardíaca, as pressões no átrio direito, artéria pulmonar e aorta ascendente, bem como foi obtido um novo rendimento cardíaco por meio da termodiluição. Em seguida, foi realizada nova ventriculografia, em condições idênticas à primeira. Logo após, o cateter Lehman foi trocado por outro, tipo Sones, com o qual se realizou o estudo seletivo das artérias coronárias em múltiplas projeções empregando-se a técnica de Sones<sup>17</sup>.

Revelados os filmes, procedeu-se ao cálculo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo por meio do método de Greene<sup>18</sup> para a projeção oblíqua direita com o emprego da planimetria e a velocidade média de encurtamento circunferencial foi obtida através do método proposto por Karliner<sup>19</sup>.

As variáveis analisadas no estudo, em situação basal e 5 minutos após o uso da amiodarona foram: frequência cardíaca, pressões no átrio direito, artéria pulmonar e aorta, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, índice cardíaco, resistência vascular sistêmica, DP/dt máxima do ventrículo esquerdo, fração de ejeção e velocidade média e encurtamento circunferencial do ventrículo esquerdo.

A análise de motilidade segmentar do miocárdio ventricular esquerdo foi feita através da comparação visual, entre a ventriculografia obtida em situação basal, com a ventriculografia obtida sob o efeito da amiodarona, obedecendo a classificação proposta por Hermam<sup>20</sup>.

Para a análise estatística das variáveis hemodinâmicas mensuráveis, utilizamos o teste de Student-Fischer para dados emparelhados comparando-se as médias das variáveis, paciente a paciente, obtidas em situação basal e 5 minutos após a administração do medicamento.

## Resultados

Os resultados hemodinâmicos foram registrados em gráficos onde aparecem os valores mínimos, máximos e médios com o erro-padrão da média (EPm) de cada variável em estudo. Na figura 1, vê-se o espasmo da coronária direita, que apareceu durante a vigência da amiodarona e na figura 2, o desaparecimento do espasmo após o uso de 5mg de nitroglicerina por via sublingual. Na figura 3, observa-se a má visualização das porções distais da artéria circunflexa durante a vigência da amiodarona. Na figura 4, é possível ver que a nitroglicerina permitiu a plena visualização da artéria circunflexa nas porções distais à obstrução.



Fig. 1 - A - presença de espasmo da coronária direita desenvolvido durante o efeito ativo da amiodarona.

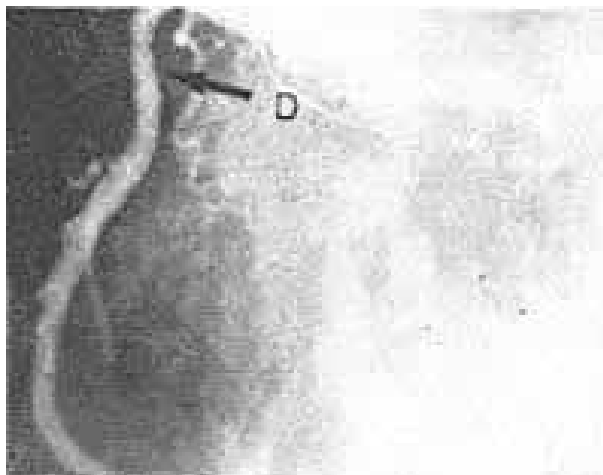


Fig. 2 - D - demonstra o desaparecimento do espasmo após uso de nitroglicerina por via sublingual.

A pressão aórtica média não se alterou significativamente, sendo de  $110 \pm 4,3$  mm Hg

(EPm) antes e de  $111 \pm 4,3$  mm Hg (EPm)  $tP > 0,05$  depois do uso da amiodarona (gráf. 1).

A pressão diastólica final do ventrículo esquerdo aumentou significativamente, passando respectivamente de  $15 \pm 2$  mm. Hg (EPm) antes, para  $22 \pm 2$  mm. Hg (EPm) após o uso do medicamento ( $P < 0,01$ ) (gráf. 1).

A pressão média na artéria pulmonar também se elevou significativamente, passando de  $13 \pm 2$  mm Hg (EPm) em situação basal para  $20 \pm 2$  mm. Hg (EPm) ( $P < 0,02$ ) após o

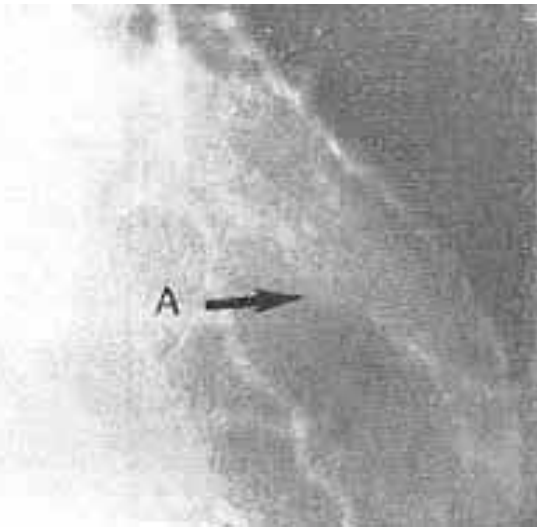


Fig. 3 - A - demonstra má visualização das porções distais da artéria circunflexa devido à importante oclusão proximal durante efeito da amiodarona.

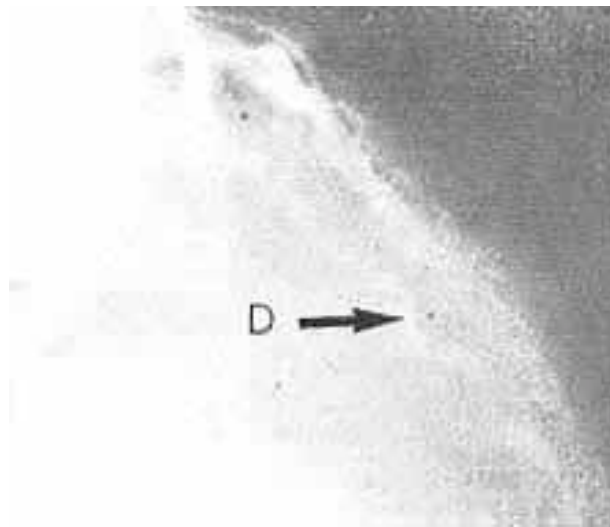


Fig. 4 - D - demonstra a melhor visualização desta artéria após uso da nitroglicerina sublingual.

uso da amiodarona endovenosa. O mesmo aumento é observado na pressão média do átrio direito, passando de  $3 \pm 0,7$  mm Hg (EPm) antes da amiodarona, para  $5 \pm 0,7$  mm Hg (EPm) após o uso da substância ( $P < 0,02$ ) (gráf. 1).

A DP/dt máxima do ventrículo esquerdo diminuiu significativamente, de  $1760 \pm 94$  mm Hg/s (EPm) em situação basal, para  $1540 \pm 94$  mm Hg (EPm) após o uso da amiodarona, ( $p < 0,05$ ) (gráf. 2).

A velocidade média de encurtamento circunferencial não se alterou significativamente, diminuindo de  $1,18 \pm 0,10$  unidades (EPm) para  $1,16 \pm 0,10$  unidades (EPm) ( $P > 0,005$ ) (gráf. 2).

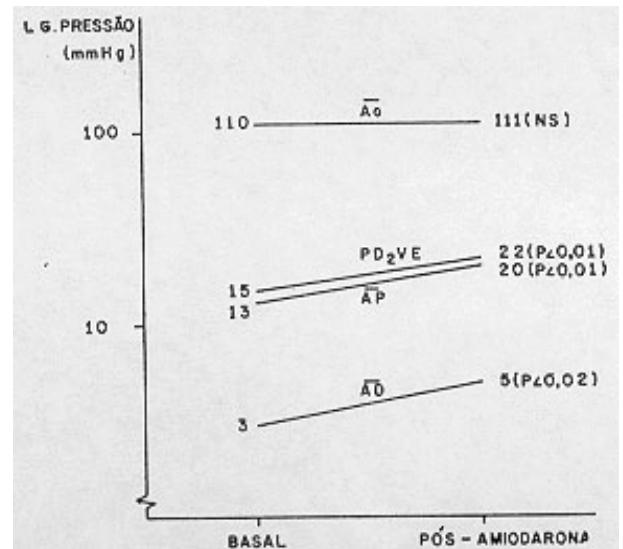


Gráfico 1 - Efeito da amiodarona com relação às pressões médias da aorta, artéria pulmonar, átrio direito e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo.

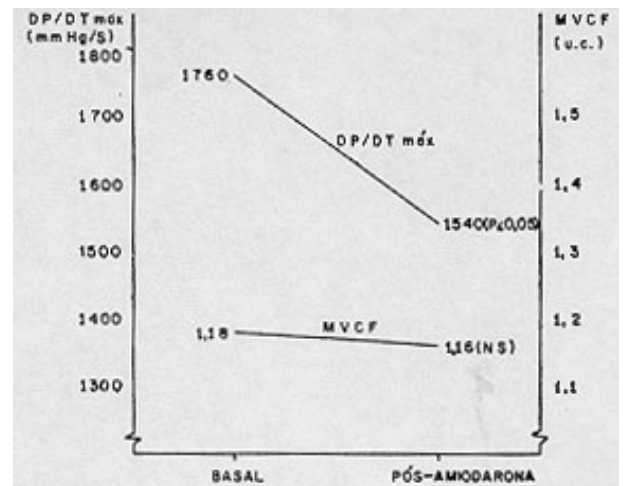


Gráfico 2 - Efeito da amiodarona sobre a Dp/dt máxima e a MVCF.

O volume diastólico final do ventrículo esquerdo aumentou de  $103 \pm 8$  ml (EPm) antes para  $115 \pm 8$  ml (EPm) ( $P > 0,05$ ), após o uso da amiodarona - (gráf. 3.)

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo não se alterou significativamente, sendo seus valores respectivos de  $55 \pm 2\%$  (EPm) antes e  $52 \pm 2\%$  (EPm) após o uso da amiodarona. ( $P > 0,05$ ) (gráf. 3).

A frequência cardíaca manteve os mesmos valores em situação basal, após o uso da amiodarona, enquanto que a resistência vascular sistêmica diminuiu discretamente, de  $19 \pm 1$  unidades (EPm) para  $18 \pm 1$  unidades (EPm) (gráf. 4).

Com o índice cardíaco, observou-se um comportamento semelhante ao registrado com a

fração de ejeção, isto é, não houve alteração significativa após o uso da amiodarona, sendo seus valores, respectivamente,  $3,3 \pm 0,2$  l/nVm<sup>2</sup> (EPm) antes e  $3,16$  d:  $0,2$  l/m/m<sup>2</sup> (EPm) após o uso da amiodarona ( $P > 0,05$ ) (gráf. 5).

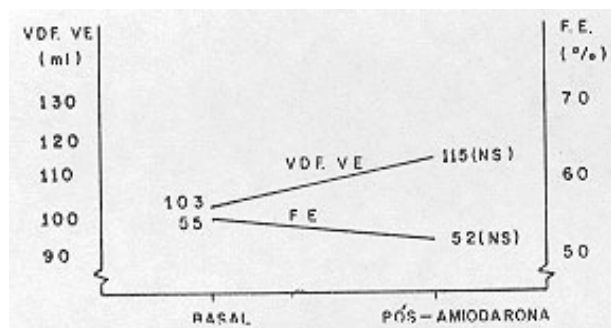


Gráfico 3 - Efeito da amiodarona sobre o volume diastólico final do ventrículo esquerdo e a fração de ejeção.

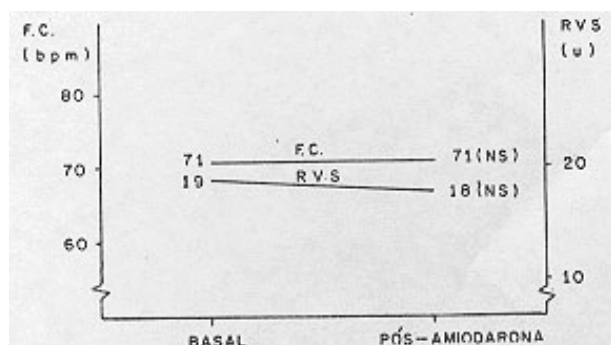


Gráfico 4 - Efeito da amiodarona sobre a frequência cardíaca e a resistência vascular sistêmica.

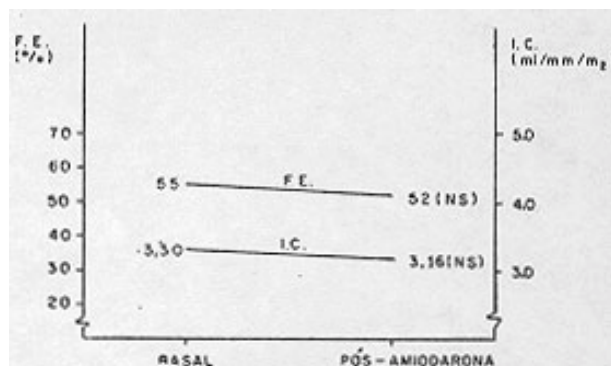


Gráfico 5 - Efeito da amiodarona com relação ao índice cardíaco e à fração de ejeção (não significativo estatisticamente).

### Discussão

Estudos hemodinâmicos realizados em animais de laboratório demonstraram que a amiodarona tem propriedades farmacológicas intrínsecas e extrínsecas e antiadrenérgicas, caracterizadas por diminuição da frequência e trabalho cardíacos, da resistência periférica e da contratilidade miocárdica e pelo aumento do fluxo coronário total<sup>21</sup>.

Os trabalhos de investigação realizados por Orbak e Sicart<sup>13,14</sup>, em pacientes com cardiopatia isquêmica ou lesão orovalvular, demonstraram que a injeção por via venosa de  $Sv$  mg/kg de amiodarona não provoca diminuição da frequência cardíaca. Cotê e col.<sup>12</sup> estudaram o efeito da amiodarona sobre o fluxo coronário e sobre a circulação

geral em pacientes com cardiopatia isquêmica, demonstrando que a amiodarona causa diminuição da pressão sistólica e diastólica final do ventrículo esquerdo diminuição da resistência arterial sistêmica, aumento da frequência e índice cardíacos e do fluxo coronário total, sem que haja alteração do consumo de oxigênio pelo miocárdio. Esses achados lhes permitiram concluir que a amiodarona teria uma ação vasodilatadora sobre a circulação geral e sobre a circulação coronária, o que não foi confirmado pelo estudo por nós realizado.

Ao analisarmos nossos achados, constatamos que o medicamento provoca aumento significativo da pressão média no átrio direito, na artéria pulmonar e da pressão diastólica final, do ventrículo esquerdo, não alterando a pressão aórtica média, a resistência arterial sistêmica ou a frequência e índice cardíacos.

A análise dessas variáveis, além de não confirmar a ação vasodilatadora da amiodarona presente em outras substâncias, sugere que essa exerce ação inotrópica, negativa sobre o miocárdio ventricular e um provável efeito vaso constritor sobre a circulação arterial pulmonar.

A possível ação inotrópica negativa da substância é reforçada pela diminuição da  $Dp/dt$  máxima do ventrículo esquerdo e pela tendência a diminuir a fração de ejeção e a velocidade média de encurtamento circunferencial.

Quanto ao efeito vasodilatador da substância sobre a circulação coronária, embora não fosse objeto de estudo da presente pesquisa, pudemos constatar que o emprego do medicamento não previne o espasmo de coronária, como ficou demonstrado durante a realização do exame de um paciente (fig. 1 e 2). Em outro paciente, que apresentava obstrução de 99% da artéria circunflexa às porções distais, a obstrução não pôde ser bem visibilizada durante o efeito da amiodarona (fig. 3). O emprego de um vasodilatador coronário como a nitroglicerina por via sublingual permitiu que as porções distais da artéria se dilatasse e pudessem ser nitidamente visibilizadas (fig. 4).

Nossos dados sugerem que: a amiodarona por via venosa não exerce ação vasodilatadora sobre a circulação sistêmica e, provavelmente, sobre a coronária; a amiodarona tem uma provável ação inotrópica negativa sobre o miocárdio ventricular e uma possível ação vasoconstritora sobre a circulação pulmonar.

### Summary

Hemodynamic effects of 5 mg/kg of amiodarone applied intravenously were analysed during hemodynamic and cineangiographic studies performed in twelve patients with symptomatic ischaemic heart disease. Mean aortic pressure, cardiac index, heart rate, systemic vascular resistance left; ventricular diastolic volume, ejection fraction, and mean circunferential fiber shortening velocity remained unaltered while under the effect amiodarone.

Mean atrial pressure went from  $2.7 \pm 0.650$  mmHg to  $4.7 \pm 0.65$  mmHg ( $P < 0.02$ ), mean pulmonary artery pressure increased from  $13 \pm 2.1$  mmHg to  $19.7 \pm 2.1$  mmHg ( $P < 0.02$ ), left ventricular end-diastolic pressure increased from,  $15 \pm 1.6$  mmHg to  $22 \pm 1.6$  mmHg ( $P$

< 0.001), left ventricular segmental motility decreased in six patients and remained unaltered in the other six.

Amiodarone does not act as a vasodilator in the systemic circulation and probably not on the coronary arterial system.

## Referências

1. Brochier, M.; Fauchier, J. P.; Charbonnier B.; Latour, F.; Perrotin, D. - Effets bénéfiques de l'amiodarone injectable sur l'état de mal syncopal de l'angor de Prinzmetal. *Nouv. Presse Méd.* 6: 1480. 1977.
2. Charlier, R.; Deltour, G.; Chaillet, F. - Pharmacology of amiodarone: an anti-anginal drug with a new biological profile. *Arzneim Forsch (Drug Res)* 18: 1408. 1968.
3. Jouve, A.; Medvedowsky, J. L.; Benyamine, R. - Étude clinique de l'amiodarone. *Ann. Cardiol. Angiol.* 1: 105, 1968.
4. Vastesaegeer, M.; Gillot, P.; Rasson, G. - Étude clinique d'une nouvelle modification anti-angoreuse. *Acta Cardiol.* 22: 483, 1967.
5. O'Byrne, P.; Ledouraine, B.; Loisançe, D.; Rosanval, O. - Chlorhydrate d'amiodarone et anesthésie en chirurgie cardiaque. Utilisation de la forme injectable dans la correction des troubles du rythme pré-opératoire. *Ann. Anesthesiol. Fr.* 17: 561, 1976.
6. 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.
7. Rosenbaum, M. B.; Chiale, P. A.; Halpern, M. S.; Nau, G. J.; Przybyski, J.; Levi, R. J.; Lazzari, J. O.; Elizari, M. V. - Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am. J. Cardiol.* 39, 934. 1976.
8. Swan, J. H.; Chisolm, A. W. - Control of recurrent supraventricular tachycardia with amiodarone hydrochloride. *Can. Med. Assoc. J.* 10: 43, 1976.
9. Jorge, P.; Bittencourt, L. A.; Manigot, D. e col. - Amiodarona como droga antiarrítmica. Estudo através da prova de esforço. *Arq. Bras. Cardiol.* 35: 263, 1980.
10. Guimarães, D.; Figueiredo, M. F.; Luna, R. - Amiodarona em arritmias e coronariopatias. *Arq. Bras. Cardiol.* 34 (Supl. 1): 179, 1980.
11. Misyato, A.; Cesar, L.; Rossi, E. G. e col. - Amiodarona injetável na reversão de taquiarritmias supraventriculares - resultados imediatos. *Arq. Bras. Cardiol.* 34 (Supl. 1): 182, 1980.
12. Côté, P.; Bourassa, M. G.; Delaye, J.; Ianin, A.; Froment, R.; David, P. - Effects of amiodarone on cardiac and coronary hemodynamics and on myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 59: 165, 1979.
13. Ourbak, P.; Rocher, R.; Aziza, J. P.; Manin, J. P.; Vagner, D.; Leclerc, M.; Maurice, P. - Effets hémodynamiques de l'injection intra-veineuse de chlorhydrate d'amiodarone chez le sujet normal et le coronarien. *Arch. Mal. Coeur* 3: 293, 1976.
14. Sicart, M.; Besse P.; Choussat, A.; Bricaud H. - Action hémodynamique de l'amiodarone intra-veineuse chez l'homme. *Arch. Mal. Coeur.* 3: 219, 1977.
15. Forrester, J. S.; Ganz, W.; Diamond, G.; McHugh, T.; Chonette, D. W.; Swan, H. J. C. - Thermodilution cardiac output determination with a single flow-directed catheter. *Am. Heart J.* 88: 306, 1972.
16. Ganz, W.; Tamura, K.; Marcus, H. S.; Donoso, R.; Yoshida, S.; Swan, H. - Measurement of coronary sinus blood flow by continuous thermodilution in man. *Circulation*, 44: 181. 1971.
17. Sones, M. F.; Shirey, E. K. - Cinecoronary arteriography. *Mod. Conc. Cardiovasc. Dis.* 31: 735, 1962.
18. Greene, D. G.; Carlisle, R.; Grant, C.; Brunel, F. L. - Estimation of left ventricular volume. *Circulation*, 35: 61, 1967.
19. Karliner, J. S.; Gault, J. H.; Eckerberg, D.; Mullins, C. B. Ross, J. Jr. - Mean velocity of fiber shortening. A simplified measure of left ventricular myocardial contractility. *Circulation* 44: 323, 1971.
20. Herman, M. V.; Heinde, R. A.; Klein, M. D.; Gorlin, R. - Localized disorders of myocardial contraction: asynergy and its role in congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 277: 222, 1967.
21. Singh, B. N.; Jewitt, D. E.; Downey, J. M.; Kirk, E. S.; Sonnenblick, E. - Effects of amiodarone and L8040 novel antianginal and antiarrhythmic drugs on cardiac and coronary hemodynamics and on cardiac intracellular potentials. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 3: 427, 1976.
22. Manfroí, W.; Freitas, F. M.; Azevedo, D.; Hemb, R.; Bandeira de Mello, A.; Faraco, E. Z. - Efeitos da nitroglicerina sobre a motilidade do miocárdio ventricular isquêmico. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 123, 1980.