

Pedro Fernandes Lara *
Whady Armino Hueb **

Função cardíaca em indivíduos normais e hipertensos antes e após o uso intravenoso de amiodarona. Estudo com radioisótopos

Estudou-se a função cardíaca através do radiocardiograma antes e após a administração intravenosa do cloridrato de amiodarona em 20 indivíduos normais e em 20 hipertensos. Os índices radiocardiográficos estudados foram: tempo braço-coração; tempo médio de circulação pulmonar; tempo médio de duração do ciclo cardíaco; débito cardíaco; índice cardíaco; volume sistólico; índice sistólico e volume sangüíneo central.

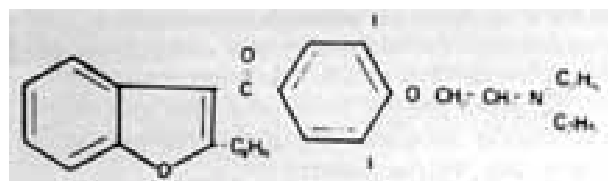
Nos normais, não se observou qualquer alteração significativa em nenhum dos índices estudados. Nos indivíduos hipertensos, notou-se alteração na forma da curva radiocardiográfica, com melhor delineamento dos dois picos. Houve diminuição estatisticamente significativa ($P < 0,05$) do débito cardíaco, índice cardíaco, volume sistólico, índice sistólico e volume sangüíneo central.

Nos indivíduos normais, não se notou qualquer ação depressora sobre a fibra miocárdica. As alterações observadas nos hipertensos foram atribuídas à ação periférica do medicamento.

A amiodarona é um derivado benzofurânico, descrito inicialmente por Charlier e col¹, com propriedades antianginosa e antiarrítmica.

A molécula da amiodarona, representada no gráfico 1, contém 2 átomos de iodo, o que representa 37% de seu peso molecular.

FÓRMULA ESTRUTURAL DA AMIODARONA



Os indivíduos tratados com as doses usuais de amiodarona eliminam diariamente uma quantidade de iodo equivalente a 100 vezes à habitual².

Os efeitos desse medicamento no sistema cardiovascular¹ decorrem da ação específica na

musculatura lisa arterial e da ação depressora sobre a contratilidade miocárdica^{3,4}.

O objetivo do presente é avaliar os efeitos dessa substância sobre a função cardíaca em indivíduos normais e hipertensos.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudou-se a função cardíaca, através do radiocardiograma⁵⁻¹², em 40 indivíduos. Vinte eram normais sob o ponto de vista cardiovascular (7 do sexo masculino) e 20 eram hipertensos (15 do sexo masculino).

A média das idades dos normais foi $38,5 \pm 11,6$ anos e seu peso igual a $53,0 \pm 10,0$ kg. Nos hipertensos, a idade média foi de $40,6 \pm 14,55$ anos e o peso $66,7 \pm 63$ kg. Foram anotadas a frequência do pulso, a frequência cardíaca, a pressão arterial e realizado o eletrocardiograma (nas derivações convencionais) e radiocardiograma antes e 15 minutos após a administração intravenosa lenta (duração de 6 minutos) de 150 mg de amiodarona sob a forma de cloridrato, diluídos em 20 ml.

Foram medidas as seguintes variáveis: tempo braço-coração (TBC), tempo médio de circulação pulmonar (TMCP), tempo médio de duração do ciclo cardíaco (TMDCC), débito cardíaco (DC), volume sistólico (VS), índice

Trabalho realizado no Laboratório de Radioisótopos do Hospital da Beneficência Portuguesa de São Paulo.

*Assistente-Doutor da disciplina de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico do laboratório de Radioisótopos do Hospital da Beneficência Portuguesa de São Paulo.

**Médico-Assistente do Instituto do Coração de Faculdade de Medicina da USP.

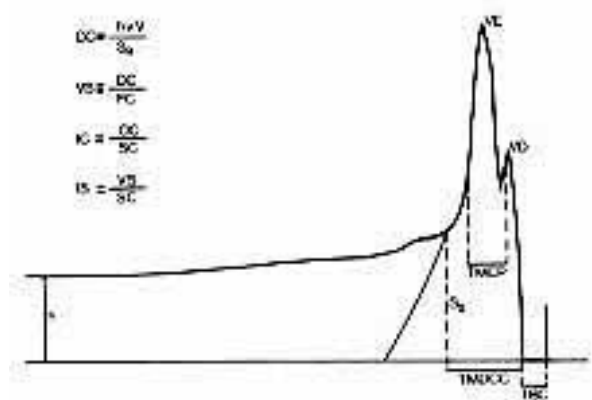


Fig. 1 - Curva radiocardiográfica de indivíduo normal. VD = Ventrículo direito, VE = Ventrículo esquerdo, h = altura de equilíbrio da curva, Sa = área de projeção da curva na primeira passagem do traçador pelo coração, TBC = tempo braço-corção médio de circulação pulmonar, TMDCC = tempo médio de duração do ciclo cardíaco, v = velocidade do papel do fluxógrafo (10,0cm/min.), v = volemia, VS = volume sistólico, FC frequência cardíaca IC = índice cardíaco SC = superfície corporal e IS = índice sistólico.

cardíaco (IC), índice sistólico (IS) e volume sanguíneo central (VSC) (fig. 1).

RESULTADOS

Os indivíduos normais não apresentaram alterações significativas no pulso e na pressão arterial. O eletrocardiograma manteve-se inalterado. Nos hipertensos, ocorreu diminuição estatisticamente significativa da frequência do pulso, não se alterando a pressão arterial (tab. I).

O valor médio do TBC, TMCPC e TMDCC, tanto nos normais como nos hipertensos, não evidenciou alteração estatisticamente significativa, após amiodarona (tab. II).

Houve diminuição estatisticamente significativa do DC, VS, IC, IS e VSC nos hipertensos após o uso da amiodarona, enquanto nos normais esses índices não mostraram alteração estatisticamente significativa (tab. III).

As figuras 2 e 3 apresentam exemplos de curvas radiocardiográficas de normais e hipertensos.

COMENTÁRIOS

A amiodarona é uma substância miorelaxante com ação específica na musculatura lisa arterial¹. Provoca bradicardia

Tabela I - Intervalos de confiança média da frequência do pulso, da pressão arterial sistólica (PAS), da pressão arterial (PAD), da pressão diferencial (P.dif.) e interpretação do eletrocardiograma em 20 indivíduos normais e 20 portadores de hipertensão, antes e depois da administração de 150 mg de cloridrato de amiodarona por via venosa.

		Pulso (bpm)	PAS (cm Hg)	PAD (cm Hg)	P dif. (cm Hg)	ECG
Normais	Antes	80,3 ± 6,33	12,6 ± 1,10	7,8 ± 0,55	4,8 ± 01,60	Normal
	Depois	77,4 ± 6,12	11,7 ± 0,99	7,2 ± 0,45	4,5 ± 0,50	Inalterado
Hipertensos	Antes	92,3 ± 4,65	16,5 ± 2,10	10,3 ± 0,65	6,3 ± 0,35	sobrecargas do ventrículo esquerdo
	Depois	76,2 ± 6,76*	14,2 ± 1,00	8,6 ± 0,42	5,6 ± 0,40	Inalterado

Tabela II - Intervalos de confiança da média do tempo braço-corção (TBC), do tempo médio de circulação pulmonar (TMCP) e do tempo médio, de duração do ciclo cardíaco (TMDCC) em 20 indivíduos, normais e 29 portadores de hipertensão arterial, antes e depois da administração de 150 mg de cloridrato de amiodarona por via venosa.

		TBC	TMCP	TMDCC
Normais	Antes	0,46 ± 0,121	1,54 ± 0,273	3,23 ± 0,343
	Depois	0,68 ± 0,082	1,60 ± 0,331	3,57 ± 0,387
Hipertensos	Antes	0,56 ± 0,211	1,68 ± 0,301	4,12 ± 0,441
	Depois	0,78 ± 0,328	1,72 ± 0,442	4,62 ± 0,403

resistente à atropina, reduz os efeitos das catecolaminas circulantes e também da estimulação simpática, por antagonismo farmacológico não competitivo sobre os receptores alfa e beta-adrenérgicos^{2,3,13}.

As ações nesses receptores sem que se tenha obtido bloqueio completo foram confirmadas por outros autores¹³⁻¹⁵.

O mecanismo de ação inotrópica negativa ainda não está totalmente esclarecido^{3,13}. Postula-se que o medicamento não agiria a níveis

Tabela III - Intervalos de confiança da média do débito cardíaco (DC), do índice cardíaco (IC), do volume sistólico, (VS), do índice sistólico (IS) e do volume sanguíneo central (VSC) em 20 indivíduos normais e 28 portadores de hipertensão arterial, antes e depois da administração de 150 mg de cloridrato de amiodarona por via venosa.

		DC	IC	VS	IS	VSC
Normais	Antes	7220,7 ± 1180,66	4351,8 ± 966,81	89,7 ± 9,66	54,0 ± 6,38	185,3 ± 12,75
	Depois	6763,9 ± 1222,25	4050,9 ± 899,62	86,7 ± 10,21	51,7 ± 5,59	180,4 ± 16,29
Hipertensos	Antes	8964,2 ± 968,19	4917,5 ± 811,12	08,9 ± 8 67	61,8 ± 6,01	251,9 ± 22,18
	Depois	7507,6 ± 1065,06*	4144,1 ± 765,24*	84,7 ± 9,11*	1,54,2 ± 5,16*	215,1 ± 20,76*

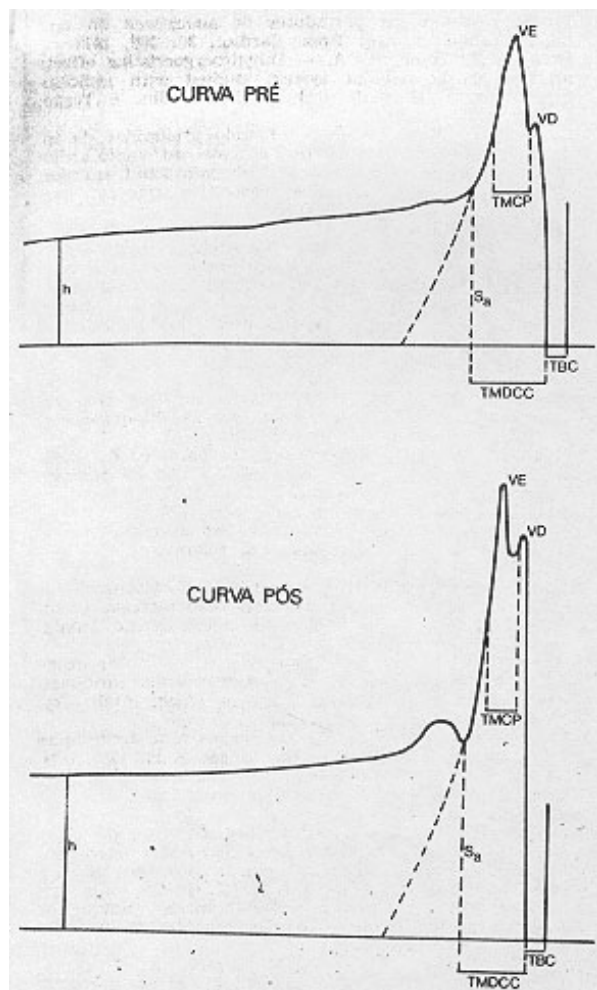


Fig. 2 - Curvas radiocardiográficas antes e depois da administração intravenosa de amiodarona em indivíduos normais. Vêem-se os picos relacionados com os dois ventrículos, estando assinalados os índices mais importantes. As proporções originais estão mantidas.

de receptores adrenérgicos, mas bloqueando os sítios de ação do mediador, de maneira análoga ao bloqueio dos cardiotônicos¹⁵.

Ela diminui a resistência vascular periférica bem como das artérias coronárias³.

Esses efeitos, associados à diminuição da frequência cardíaca, em repouso e durante o exercício, têm sido de utilidade no tratamento da angina de peito.

A amiodarona, por via venosa, na dose de 5mg/kg, produz alterações discretas da contratilidade miocárdica, porém, é eficiente no tratamento das arritmias cardíacas¹⁶⁻¹⁹. A dose de 10 mg/kg produz acentuada depressão miocárdica e, quando injetada rapidamente, aumenta a frequência cardíaca²⁰. Esse efeito pode ser interpretado como resultado da ação do diluente: esse é composto de álcool benzílico e polissorbato⁴.

Vários autores^{4,17-20} observaram dois tipos de efeitos hemodinâmicos após o uso intravenoso de 5 mg/kg de cloridrato de amiodarona: imediato e tardio. Nos primeiros 4 minutos, a pressão sistólica na aorta apresentou queda significativa, ocorrendo o mesmo com a resistência periférica. Explicou-se, com isso, o aumento na frequência

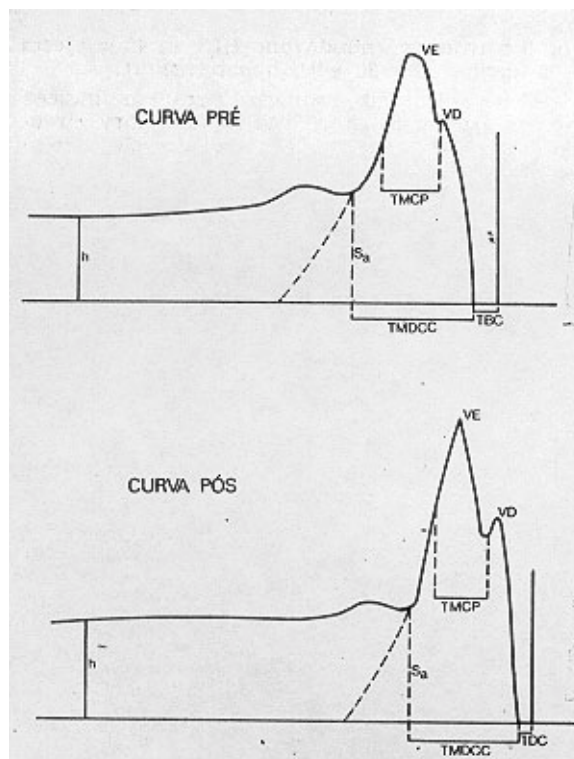


Fig. 3 - Curvas radiocardiográficas antes e depois da administração intravenosa de amiodarona em indivíduos hipertensos. Depois do medicamento, a curva mostra melhor delineamento dos picos relacionados com os ventrículos. As proporções originais estão mantidas.

cardíaca. O efeito tardio consistiu na normalização da pressão aórtica sistólica e no do débito cardíaco. A resistência periférica e a contratilidade miocárdica mantiveram-se deprimidas, o que provocou aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PD VE). A normalização do débito cardíaco pode ser explicada pelo aumento da PD VE.

Nos indivíduos que receberam 10 mg/kg intravenosamente, os mesmos autores observaram que as alterações foram mais acentuadas e persistentes, comportando-se os mesmos de modo semelhante aos indivíduos com reserva miocárdica diminuída.

Esses resultados são, praticamente, superponíveis aos dos normais e hipertensos aqui estudados, considerando-se os últimos como portadores de miocardiopatia, "latu sensu".

Sabendo-se que a regulação do débito cardíaco é feita por três mecanismos - aumento da pressão de enchimento (pré-carga), modificação da resistência periférica (pós-carga) e aumento da contratilidade miocárdica, pode-se admitir que a ação da amiodarona se exerce, fundamentalmente na pré e na pós-carga.

Nas doses habituais (5 mg/kg) os efeitos sobre a função cardíaca são fugazes e discretos.

Em doses maiores e em indivíduos com reserva miocárdica diminuída, a amiodarona, por via venosa, deverá ser usada criteriosamente.

SUMMARY

Cardiac function was studied recording radiocardiographic curves before and after use

of intravenous amiodarone HCl, in 40 subjects (20 normal and 20 with hypertension).

The recorded radiocardiographic indices were: arm-heart time, mean pulmonary circulation time, mean time of cardiac cycle, stroke volume, cardiac index, systolic volume, systolic index and central blood volume.

No alterations were observed in normal subjects.

In hypertensive subjects, an alteration in the shape of the curve was noted, with better visualization of the two peaks after the use of the drug.

There was statistically significant decrease ($p < 0.05$) of the following indices: stroke volume, cardiac index, systolic volume, systolic index and central blood volume.

In normal subjects, no depressive effect on cardiac muscle was observed.

The alterations in the hypertensive subjects were believed to be due to a peripheral action of the drug.

Referências

1. Charlier, R.; Deltour, G., Baldine, A.; Chaillet, F. - Pharmacology of amiodarone: an anti-anginal drug with a new biological profile. *Arseneim Forsch.* 18: 1408, 1968.
2. Jonckheer, M. H.; Broeckart, I.; Blockx, P.; Bernard, R. Amiodarone et fonction thyroïdienne. *Arch. Mal. Coeur* 69: 1315, 1976.
3. Cote, P.; Bourassa, M. G.; Delaye, J.; Janin, A.; David, P. - Effects of amiodarone on cardiac and coronary hemodynamics U4 on myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 59: 1165, 1979.
4. Sicart, M.; Besse, P. Choussat, A.; Brecaud, H. - Action hemodinamiques de l'amiodarone intraveuse chez l'homme. *Arch. Mal, Coeur* 70: 219, 1977.
5. Blahd, W. D., - Nuclear Medicine. MacGraw Hill, New York. 1971.
6. Hueb, W. A.; Carvalho, V. B.; Lara, P. F.; Moraes, A. V.; - Armelin, E.; - Macruz, R.; Oliveira, S. A.; Pileggi, F.; Zerbini, E. J. - Estudo preliminar sobre a função cardíaca em portadores de aneurisma do ventrículo esquerdo. *Arq. Bras. Cardiol.* 30: 369, 1977.
7. Lara, P. F.; Hueb, W. A. - Dihydroergocristine effects on man cardio-vascular system studied with radioisotopic indexes. *Giornale Ital. Di Rich. Clin. a Terap.* 1: 113, 1980.
8. Lara, P. F.; Hueb, W. A. - Estudo preliminar de índices cardíaco-angio-pulmonares através do radiocardiograma, antes e após o uso oral de verapamil em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 165, 1980.
9. Lara, P. F.; Hueb, W. A.; Ribeiro, G. B.; Nogueira, N. S. - Estudo preliminar dos índices cardíaco-angio-pulmonares com auxílio de radioisótopos antes e após o uso de verapamil. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 187, 1979.
10. Oliveira, A. B.; Lara, P. F., San Juan, E. - Medida de índices cardiológicos pelo emprego de radioisótopos antes e após a ação eletroacupuntura. *An. Paul. Med. Cir.* 103: 13, 1976.
11. Salvadori, R. A. F.; Toporovsky, B.; Lara, P. F.; Almeida, C. A. - Análise da função cardíaca com radioisótopos na associação Adalat com betabloqueadores. *Simpósio Brasileiro de Adalat 1978.* p. 66.
12. Salvadori, R. A. F.; Toporovsky, B.; Lara, P. F., Silva, H. A.; Silva, A. C.; San Juan, E. - Uso de radioisótopos em pré e pós operatório de valvulopatia mitral. *Anais Paulista de Medicina e Cirurgia*, 103: 15, 1976.
13. Polster, P.; Broeckhrmysen, J - The adrenergic antagonism of amiodarone. *Biochem. Pharmacol.* 25: 131, 1976.
14. Gissoni, P.; Perrone, N.; Variiale, A.; Pessetti, G. - Rilevi preliminari sulla efficacia antianginosa e antiaritmica di un nuovo derivato benzofuranico l'amiodarone. *Min. Cardioang.* 22: 134, 1974.
15. Charlier, R.; Deltour, O.; Boudine, A. - Antagonisme de l'amiodarone vis-a-vis de certains effets cardiovasculaires de catecholamines chez le chien. *Arch. Int. Physiol. Biochim.* 75: 508, 1967.
16. Benain, B., Uzan, C. - Les effets anti-arrhythmiques de l'amiodarone injectable. *Rev. Médecine* 19: 1959, 1978.
17. Daubert, J. C.; Gouffault, J. - Etude clinique de l'amiodarone injectable. *Coeur et médecine interne* 16: 415, 1977.
18. Faucher, J. P.; Charbonner, B.; Brochier, M.; Raynaud, R. - L'amiodarone injectable et par voie orale dans le traitement de l'angor et Prinzmetal severe et syncopal. *Annales de Cardiologie*, 5: 193, 1978.
19. Warembourg, H.; Ducloux, G. Etude clinique de l'amiodarone. Injectable dans les troubles du rythme. *Lille Méd.* 21: 908, 1976.
20. Marcus, F. I.; Fontaine, G. H.; Frank, K. R.; Grosogeat, Y. - Clinical pharmacology and therapeutic applications of the antiarrhythmic agent, amiodarone. *Am. Heart J.* 101: 4, 1981.