

Pedro D.A. Franco \*  
Ricardo de O. Souza \*\*

## AMIODARONA: FARMACOLOGIA CLÍNICA, INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS E LIMITAÇÕES

A descoberta, nos últimos anos, de novas drogas empregadas nas enfermidades cardiovasculares tem sido freqüente. Algumas, embora promissoras nos primeiros estudos, não permanecem nos receituários, face: a) ao aparecimento de medicamentos mais eficazes; b) a importantes efeitos colaterais; c) às limitações de indicação e d) ao elevado custo.

No campo dos antiarrítmicos, a amiodarona parece merecer destaque especial, pelo amplo campo de indicações, potência de ação e efeito cumulativo, devendo-se contudo analisar suas indicações manuseio e efeitos terapêuticos, bem como efeitos colaterais e complicações que pode desencadear. É o que faremos nesta revisão.

O critério de utilização clínica de substâncias com finalidade terapêutica é fundamentado em conhecimento de dupla natureza<sup>1</sup>: a função do órgão (ou sistema) alterado pela condição patológica em questão; a possibilidade de corrigir essa função anômala pela substância a ser empregada.

Esses dois enfoques serão utilizados para a definição da farmacologia clínica da amiodarona e das condições clínicas em que é atualmente utilizada.

### Bases fisiológicas da atividade cardíaca

A função do coração como órgão deriva de dois fatores<sup>2</sup>: a organização celular do coração, que engloba componentes relacionados à função elétrica (sistema excitocondutor) e mecânica (o miocárdio, propriamente dito); e os sistemas de regulação que operam sobre os dois anteriores, representados pelos sistemas nervoso autonômico e endócrino, relacionados à integração da função cardíaca à fisiologia geral do organismo. Cumpre-nos definir com maior precisão o primeiro fator.

A fisiologia cardíaca visa ao estudo das bases celulares e infracelulares, bioquímicas e biofísicas dos eventos elétricos e mecânicos que ocorrem no coração íntegro, e como esses se interrelacionam para pro-

duzir o efeito último, a função mecânica de “bomba propulsora”.

O evento elétrico fundamental é definido pelo potencial de ação medido no nível da fibra cardíaca, cuja forma geral está representada na figura 1. Essencialmente, o papel do potencial de ação é, propagado ao longo do tecido de condução, induzir à contração muscular em seqüência ordenada e determinada pela disposição anatômica do tecido específico de condução<sup>3</sup>. Conseqüentemente, dependendo da contração da existência do potencial de ação, esse estabelece a segunda função básica, que consiste na criação de um código de freqüência para as diversas contrações, que se sucedem no tempo. Esses dois fenômenos têm origem na propriedade básica que o sistema excitocondutor apresenta de espontaneamente gerar um potencial de ação, denominado automatismo. No registro do potencial de ação, essa se inscreve na fase 4, como despolarização lenta em direção ao limiar de disparo da fibra (o “pré-potencial”). Uma vez deflagrado (isto é, gerado) o potencial de ação, esse inevitavelmente se propaga ao longo do sistema de condução e tudo o que ocorre a partir de então (fase 0), relaciona-se estreitamente com a velocidade de condução do potencial de ação pelo sistema de condução, proporcional à inclinação da fase 0, e com a refratariedade do tecido condutor a novos estímulos, decorrente da presença naquele ponto do próprio potencial de ação, definida pela duração da repolarização, fase 1, 2 e 3.

Essa simples abordagem põe em evidência as três variáveis básicas determinantes dos eventos elétricos cardíacos: o automatismo do impulso elétrico; a velocidade de condução do impulso ao longo do sistema; e a refratariedade do sistema a novos estímulos.

O dado crítico para nossa discussão é a possibilidade, de correlacionar essas variáveis em uma única função, a capacidade de reação da membrana, realizada em 1955 por Weidmann<sup>4,5</sup>. Isso define a capacidade da membrana, quando estimulada, de gerar um potencial

\*Professor-Assistente de Clínica Médica, Clínica Médica C, Centro de Ciências de Saúde da UNI-RIO.

\*\*Médico do Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, Clínica Médica C, Centro de Ciências da Saúde da UNI-RIO.

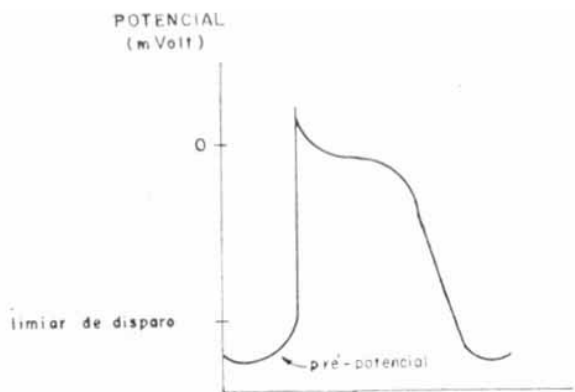


Fig. 1 - Forma geral do potencial de ação ventricular. Observam-se as 4 fases que o distinguem e a deflagração súbita e veloz, que se propaga ao longo do sistema de condução tão logo a despolarização espontânea da fase 4 ('pré-potencial') atinja valor limiar.

de ação em função do valor de seu potencial elétrico, no momento em que se lhe aplica um estímulo, mantido constante e análogo (por exemplo, em condições fisiológicas, os sinais oriundos do NSA). O que experimentalmente se observa é que, quanto mais próximo do repouso elétrico estiver o potencial da membrana no momento da estimulação, maior será a variação do potencial na unidade de tempo. Curiosamente, o que existe no coração normal justifica plenamente essa observação, pois o valor do potencial de repouso fisiológico da membrana (cerca de  $-90\text{mV}$ ) coincide com aquela onde é maior a capacidade de gênese de um potencial de ação. Em outras palavras, a "responsividade" da fibra cardíaca normal é máxima quando essa se encontra em repouso elétrico e, na medida em que é deflagrado o potencial de ação, diminui progressivamente até anular-se, novamente recuperando o valor máximo com o afastamento do impulso elétrico, devido à propagação desde seu ponto de origem (fig. 2). A responsividade da membrana pode ser diferencialmente manipulada, variando-se independentemente cada fase do potencial de ação, fato que adquire grande interesse na gênese e tratamento de condições arrítmicas<sup>11</sup>. Portanto, a curva que define a função responsividade não é estática, mas varia peculiarmente e o faz de modo cíclico dentro dos limites de cada ciclo de atividade elétrica (despolarização/repolarização) da membrana celular.

Uma vez gerado e conduzido o potencial de ação, esse determina a contração muscular. Os dois eventos encontram-se funcionalmente ligados por uma etapa crítica em que o impulso elétrico é transformado em contração mecânica, denominada **acoplamento eletromecânico**, cujo mediador iônico é o cálcio ( $\text{Ca}^{++}$ ). O efeito final do potencial de ação, já no nível de miocárdio contrátil, é o de deslocar o  $\text{Ca}^{++}$  de reservatórios celulares (retículo sarcoplasmático) para o interior livre de fibra. Uma vez isto se dê, a interação, química em sua natureza, do  $\text{Ca}^{++}$  com as proteínas contráteis do sarcômero, determina seu encurtamento, o qual a níveis celulares e cardíacos, se expressa na própria contração. Este fenômeno, essencialmente mecânico, efetivamente representa o ponto-chave de toda a fisiologia cardíaca: a gênese da tensão pelo encurtamento do músculo, proporcional ao volume de san-

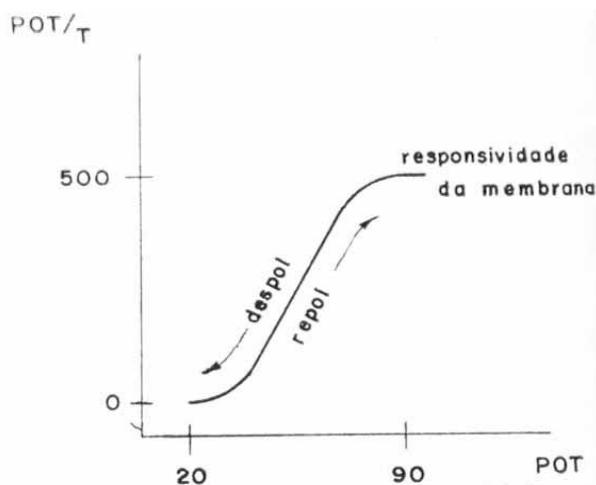


Fig. 2 - A correlação da variação do potencial de membrana ao longo do tempo (POT/T) com o potencial da membrana em determinado instante informa da capacidade de reação da membrana a um dado estímulo-padrão ('responsividade'). A amiodarona desloca a curva para a direita, diminuindo assim a responsividade. Correlacione com a figura 1.

gue presente no ventrículo ao final da diástole, nele encontrando seu ponto de aplicação mecânica. Essa relação geral, descrita por Starling em 1914, completa-se na curva de responsividade de Weidmann e ambas formam os alicerces da moderna fisiologia cardíaca.

## FARMACOLOGIA CLÍNICA

**Efeitos eletrofarmacológicos e mecânicos** - Esta discussão visa essencialmente a assinalar as modificações produzidas sobre a função eletromecânica do coração em indivíduos tratados com amiodarona. A observação básica refere-se aos efeitos da droga sobre o potencial de ação: animais tratados com doses equivalentes às terapêuticas mostram um prolongamento, isto é, um aumento da duração do potencial de ação<sup>6,7</sup>, o que vale dizer, a repolarização elétrica (fase 1, 2 e 3) é alentecida. A consequência imediata desse efeito é produzir um **aumento da refratariedade funcional do sistema a qualquer estímulo excitatório**, patológico ou não.

Essa lentidão da repolarização é mais acentuada em fibras cujos potenciais de ação apresentam menor duração (sendo o inverso também verdadeiro), dado crítico para a obtenção da resposta terapêutica desejada: registra-se uma tendência geral de uniformização na duração dos potenciais de ação do coração como um todo.

Embora seja esse o efeito definidor da interação amiodarona-sistema excito-condutor, há um segundo, representado por discreto alentecimento da velocidade de condução (fase 0) do potencial. Por outro lado, a droga em nada modifica a despolarização diastólica da fibra isto é, o automatismo cardíaco. Desse modo, o característico no efeito da amiodarona é o fato de a droga aumentar a refratariedade do tecido (tornando-o menos propenso a desenvolver focos ectópicos ou reentrância anômala) sem, contudo, modificar seu automatismo, deixando conseqüentemente inalterada sua capacidade de responder a estímulos fisiológicos<sup>8</sup>. Assim, a amio-

darona difere em essência dos antiarrítmicos do grupo da lidocaína e da quinidina por modificar primariamente a etapa de repolarização, ao contrário dessas, que produzem efeitos significativos sobre a etapa de despolarização da fibra.

Conforme exaustivamente demonstrado pela fisiologia experimental, as taquiarritmias derivam essencialmente de uma exacerbação anormal do automatismo (mecanismo do foco ectópico) e/ou de uma alteração na função de condução através de vias anômalas (mecanismo de reentrada<sup>9-13</sup>). Em ambos os casos, cria-se situação em que é facilitada a gênese ou propagação de impulsos, que passam a ocorrer em excesso àqueles fisiologicamente induzidos pelo marca passo sinusal e que, quando repercutem sobre a função mecânica e comprometem a hemodinâmica do sistema devem ser suprimidos. Nesse caso, qualquer droga depressora da função eletrofisiológica (responsividade) é potencialmente benéfica, pois o foco ectópico é deprimido e a via responsável pelo fator condicionante de reentrada, o bloqueio unidirecional, é convertida em via com bloqueio bidirecional, reduzindo-se assim a probabilidade de reverberação elétrica em circuitos funcionais aberrantes<sup>9</sup>.

Quanto a seus efeitos mecânicos, demonstrou-se que a amiodarona deprime a contratilidade cardíaca, conforme medido por índices convencionais. Esse efeito tem como consequência a redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio, e do fluxo coronariano, desejáveis em condições clínicas como a insuficiência coronária<sup>14,15</sup>. Nesse particular, é pertinente ressaltar a curiosa semelhança constatada experimentalmente entre os efeitos cardíacos da amiodarona e da tireoidectomia total<sup>16</sup>. Ainda, animais eutireóides tratados com tiroxina, não exibem quaisquer dos efeitos esperados, quando se lhes administra amiodarona. A tiroxina reduz a eficácia da droga<sup>6</sup> e, por outro lado, não se demonstra hipertireoidismo no animal tratado.

Finalmente, todos os índices metabólicos, em diversas preparações experimentais, sugerem que a ação farmacológica da droga seja exercida diretamente sobre o metabolismo cardíaco, reduzindo-o.

A conclusão lógica é que, dentro dos limites da evidência experimental, a amiodarona atua de forma seletiva sobre o metabolismo cardíaco no sentido de reduzir sua intensidade, o que se deve provavelmente a um **antagonismo a nível celular com o hormônio tireoidiano**. Esse “efeito hipotireoidiano cardíaco” encontra expressão: 1) mecânica, na redução da contratilidade cardíaca; 2) eletrofisiológica, na redução da responsividade cardíaca devida especificamente ao prolongamento da etapa de repolarização.

Esses dois efeitos básicos justificam a utilização clínico-terapêutica da droga, em condições nas quais se faz necessário reduzir a contratilidade e/ou a responsividade cardíacas, respectivamente configurando os efeitos antianginoso e antiarrítmico.

**Farmacocinética** - O modelo básico utilizado para o estudo da farmacocinética da amiodarona em seres humanos parte de observações clínicas em que 600 a 800 mg da substância são oralmente administrados durante determina-

dos períodos de tempo. Quando isso é feito, observa-se que a droga leva cerca de 4 a 7 dias para atingir limiar terapêutico e, uma vez suspensa a administração, o efeito persiste por cerca de 10 a 20 dias (ou por períodos ainda mais longos)<sup>8,17</sup>. Essa propriedade, exclusiva da droga, responde pela sua grande aplicabilidade clínica pois, ao contrário da lidocaína, que é rapidamente eliminada, a amiodarona se distribui e deposita por longos períodos nos tecidos orgânicos, permitindo sua utilização em quadros recorrentes de arritmias sintomáticas, essencialmente as taquiarritmias ventriculares recorrentes e as extra-sístoles persistentes. Essa é a base do chamado “efeito cumulativo”, sendo a amiodarona a droga protótipo do grupo dos antiarrítmicos de efeito cumulativo.

## INDICAÇÕES CLÍNICAS

**Arritmias** - A eficácia geral da amiodarona nas disritmias cardíacas flutua entre 80 e 100% dos casos<sup>14,15,17,18,20</sup>, conforme os grupos estudados. Quando se considera uma determinada disritmia, a percentagem de controle pode ser bem menor. Alguns dos trabalhos publicados mostram que a amiodarona foi empregada quando algum outro medicamento não lograva controlar a arritmia, o que ainda mais realça os resultados obtidos. Para Rosenbaum<sup>20</sup>, o sucesso nas arritmias supraventriculares foi de 92,4%, sendo de 100% nas taquiarritmias relacionadas à síndrome de Wolff-Parkinson-White e de 82% nas taquiarritmias de origem ventriculares recorrentes. Nas síndromes de Wolff-Parkinson-White (92 casos) e Lown-Ganong-Levine, (60 casos), Toporovschi<sup>21</sup> conseguiu 100% de controle dos episódios arrítmicos. Na miocardiopatia chagásica com disritmia cardíaca, o controle das extra-sístoles foi de ordem de 90%<sup>8</sup>. Benaim<sup>22</sup> estudou um grupo de 153 enfermos com idade média de 65 anos, com arritmia severa, 50% dos quais estavam em CTI e 50% apresentavam insuficiência cardíaca, observando resultado benéfico em aproximadamente 70% dos casos. Schlesinger<sup>23</sup> estudou 31 pacientes através da eletrocardiografia dinâmica, 26 com arritmias, ventriculares e 5 supraventriculares, utilizando a amiodarona por via endovenosa. Nesse grupo, algum outro antiarrítmico já fora utilizado sem êxito, a saber: quinidina, procaína, betabloqueadores ou propafenona. Os resultados com a amiodarona foram considerados ótimos em 51,6% e bons em 22,6%, totalizando uma positividade de 74,2%.

Rosenbaum<sup>8,17,20,24</sup> assevera que: 1.º) em três tipos de arritmia supraventricular a amiodarona não deve ser empregada de forma usual; a) extra-sístoles atriais em pacientes velhos e bradicárdicos; b) taquicardia paroxística persistente na síndrome de Wolff-Parkinson-White com via anômala oculta (via retrógrada) e bloqueio de ramo esquerdo (empregar a amiodarona em doses altas mais digital ou, com muito cuidado, amiodarona mais betabloqueador); c) fibrilação atrial persistente, quando os pacientes entram e saem da fibrilação muitas vezes ao dia, ou ficam alguns dias sem a arritmia, voltando depois a apresentá-la constantemente; 2.º) a amiodarona, como antiarrítmico, pode ser comparada à quinidina, procaína, lidocaína, propranolol e difenilidantofina, apresentando,

porém vantagens relacionadas à versatilidade, tolerância e simplicidade do esquema posológico.

**Angina do peito** - Embora os primeiros trabalhos sobre a amiodarona tenham se referido aos efeitos antiarrítmicos a droga foi também indicada na angina de peito. Sua carreira é então inversa à do verapamil, que se iniciou como antianginoso e expandiu-se depois para arritmias e hipertensão arterial. Assim, Fauchier<sup>15</sup> considera que a amiodarona, por apresentar efeito alfa e betafrenador, diminuir a resistência periférica e o trabalho cardíaco, é uma droga equivalente em potência aos betabloqueadores e ao perexilina e com menor incidência de efeitos colaterais, sendo mais potente que o verapamil, nitratos de ação prolongada, prenilamina e fendilina. Devemos ressaltar que alguns dos medicamentos anotados nesse segundo grupo, apresentam efeitos colaterais menos intensos e são de mais fácil manuseio. Na angina pectoris, a amiodarona deve ser empregada por via oral na grande maioria dos casos, mesmo porque por via endovenosa pode deprimir a contratilidade cardíaca.

Krinkler<sup>18</sup> considera que, em presença da associação de determinadas arritmias e quadros anginosos, a prescrição da amiodarona se impõe. Com essa finalidade, estudou 20 pacientes, 10 com cardiopatia isquêmica e outros com miocardiopatia chagásica, obtendo resultados satisfatórios, em relação ao controle dos surtos anginosos e arrítmicos. Buzz<sup>25</sup>, em 30 pacientes com cardiopatia grau III, conforme a antiga classificação da AHA, conseguiu 76,7% de controle das crises anginosas.

Em trabalho anterior<sup>26</sup>, assinalamos as dificuldades terapêuticas para o controle da variante de Prinzmetal e os inconvenientes do emprego de betabloqueador nessa condição. Fauchier<sup>15</sup> em 12 casos da variante de Prinzmetal, conseguiu 11 resultados favoráveis em relação à dor precordial e às arritmias, aplicando a amiodarona por via endovenosa, em infusão contínua, na dose de 600 a 1200 mg em 24 horas, durante 4 a 5 dias. Concomitantemente iniciou-se a amiodarona por via oral, na dose de 500 a 800 mg/dia, também durante 4 a 5 dias, seguidos de 400 mg/dia por dois meses, e finalmente, 200 mg em dias alternados. Esses pacientes, na fase inicial, estavam internados e monitorizados, depois foram controlados pela eletrocardiografia dinâmica e subsequentemente pela eletrocardiografia convencional.

Dambert<sup>25</sup> utilizou a amiodarona em 24 casos de angina instável, com 16 excelentes resultados e 6 com melhora das crises dolorosas, o que dá um percentual de 91,6% de bons resultados. Empregou doses de 10 a 15 mg/kg/dia, em perfusão endovenosa durante 5 dias, iniciando concomitantemente 600 mg por via oral. Nesses pacientes, os betabloqueadores não haviam proporcionados resultados satisfatórios.

Michat<sup>27</sup> mostrou a vantagem de realizar-se a impregnação com a amiodarona no pré e pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, para correção de defeitos valvares, sob circulação extracorpórea. Wambergue<sup>28</sup>, estudando o emprego da amiodarona em doses habituais em 22 pacientes com insuficiência renal crônica

associada a alterações do ritmo cardíaco e/ou insuficiência coronariana, relatou bons resultados clínicos em todos os casos.

## EFEITOS COLATERAIS

A amiodarona é uma droga peculiar, face às suas indicações, efeito cumulativo e reações adversas. No seu emprego, há que considerar as eventuais vantagens e os efeitos colaterais, os quais devem ser pesquisados durante toda a evolução do tratamento pelo alto teor acumulativo.

**Oculares** - A maioria dos autores mostrou que a amiodarona provoca microdepósitos corneanos de lipofuscina. De início foi esse o grave inconveniente apontado para o emprego do medicamento. Todavia, verificou-se que esses depósitos são reversíveis, quando se interrompe a medicação, que não atingem a retina ou o nervo óptico, que as crianças habitualmente não os apresentam e que a impregnação diminui quando se usa colírio à base de metilcelulose. Rosebaum<sup>20</sup> encontrou 20% de microdepósitos corneanos detectados entre 14 dias e 4 meses de tratamento, em uma série de 252 pacientes, 3% dos quais apresentaram problemas de visão. Malpartida<sup>29</sup> relacionou-os às doses maiores. Aconselha-se revisão oftalmológica de 2 em 2 meses para verificar a evolução dos microdepósitos corneanos, interrompendo-se o tratamento, se ocorrerem alterações da função visual.

**Tiroideanos** - A amiodarona é um composto benzofurânico, que contém em cada molécula, 2 átomos de iodo. Um comprimido 200 mg da droga contém 74,4 mg de iodo, corresponde a 12 gotas de uma solução de lugol. Por mecanismos ainda não totalmente elucidados, a amiodarona pode causar distúrbios da função tiroideana em aproximadamente, 1,5% dos pacientes<sup>19,20</sup>. Esses casos têm se mostrado de difícil manuseio, podendo complicar severamente a enfermidade básica. Portanto, é imprescindível atentar para o aparecimento clínico do hipo ou hipertireoidismo<sup>30</sup>, recorrendo às provas de função tiroideana tão logo se levante a suspeita diagnóstica. Confirmada essa, a amiodarona deve ser interrompida e o tratamento corretivo iniciado sem demora.

**Dermatológicos** - As manifestações cutâneas, susceptíveis de ocorrer durante o tratamento com amiodarona, são várias e podem limitar o seu emprego. Cerca de 10% dos pacientes apresentam alterações dermatológicas relacionadas à fotossensibilidade, tipo pigmentar ou actínico. Nota-se na pele uma coloração avermelhada em fundo eritematoso, nas partes expostas à luz. Esses pacientes não devem receber o sol diretamente sobre a pele. Alguns pacientes podem apresentar um "rash" cutâneo precoce com prurido ou, mais tardiamente, eritema nodoso<sup>20</sup>, mas são fenômenos raros. Rosebaum<sup>17</sup> mostra especial preocupação com uma coloração azulada que surge em alguns casos, levando-o a suspender o tratamento.

**Cardiológicos** - A amiodarona pode conferir à onda T do eletrocardiograma uma forma bizarra, em dupla corcova ou bimodal, aparecendo a onda U e aumentando o espaço QT. Essas alterações da repolarização ventricular ocorrem em 40 % dos pacientes<sup>29</sup>. Bloqueio de ramo

e bloqueio atrioventricular podem surgir ou ser acentuados durante o tratamento com a droga<sup>8,17,20,24</sup>. Na série Rosembaum, dos 184 pacientes que não apresentavam bloqueios, em apenas 2 (1,09%) surgiu bloqueio do ramo direito durante o tratamento. A maioria dos pacientes tratados com a amiodarona mostrou diminuição da frequência cardíaca, mas em apenas 3 casos (1,19%) a bradicardia foi severa (37 a 40 bpm). Depressão miocárdica foi observada em 5 casos de 153 na série de Benaim<sup>7</sup>, incluindo um paciente com edema agudo de pulmão que veio a falecer, quando recebeu a amiodarona por via parenteral. Por via oral, a amiodarona não exibe efeito depressor miocárdico tão acentuado, levando Rosembaum a afirmar que “parece estar estudando duas drogas diferentes, quando compara os efeitos da amioradona por via oral e parenteral”.

**Gastrointestinais** - Náuseas, vômitos e diarreia podem ocorrer em pequena porcentagem de pacientes, mas raramente determinam a interrupção da medicação, sendo em geral suficiente reduzir a posologia.

#### MODO DE EMPREGO

Diversos autores destacaram as diferenças observadas durante a administração da amiodarona por via oral e parenteral. Assim, anotaremos separadamente as doses empregadas nessas circunstâncias.

Por via oral, o início dos efeitos ocorre entre 3 e 15 dias, e a impregnação perdura por 15 a 45 dias<sup>22</sup>.

Utiliza-se dose de ataque de 600 mg/dia (1 comprimido após café, almoço e jantar). Obtido o controle dos sintomas, diminuiu-se para 200 mg/dia de forma descontinuada, isto é, 5 dias por semana ou 3 semanas em 4, como dose de manutenção, fazendo-se o controle clínico e laboratorial. Às vezes, inicia-se o tratamento oral concomitantemente ao endovenoso. Por via endovenosa, os efeitos começam a aparecer, entre 1 e 3 min, atingindo o máximo em 10 min, com duração de 15 a 60 min. A dose de ataque é de 5 mg por kg de peso. Se necessário, após 10 ou 15 min, injetam-se 150 mg. Controlada a arritmia, pode manter-se infusão contínua, gota-a-gota, de até 600 mg em 24 h. Em casos com depressão miocárdica prévia, via endovenosa deve ser utilizada com reserva e monitorização constante.

Constitem contra-indicação ao emprego da amiodarona: bloqueios atrioventriculares, sino-atriais e de ramo (relativa); bradicardia; disfunções tireoidianas; uso concomitante de beta- bloqueadores e antagonistas do cálcio; exposição direta obrigatória ao sol (relativa).

#### REFERÊNCIAS

1. Melmon, K. L.; Morelli, H. F. - Clinical Pharmacology. MacMillan Publishing Co, New York, 1978.
2. Rushmer, R. F. - Cardiovascular Dynamics. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1976.
3. James, T. N. - Cardiac conduction system. Am. J. Cardiol. 25: 213, 1970.
4. Weidmann, S. - The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium carrier system. J. Physiol. 127: 121, 1955.
5. Weidmann, S. - Resting and action, potential of cardiac muscle. Ann. N. Y. Acad. Sci. 65: 663, 1957.

6. Singh, B. N.; Vaughn-Williams, E. M. - The effect of amiodarone - a new anti-anginal drug -on cardiac muscle. Br. J. Pharmacol. 39: 657, 1970.
7. Vaughn-Williams, E. M. - Electrophysiological basis for a rational approach to anti-disrhythmic drug therapy. Adv. Drug. Res. 9: 69, 1974.
8. Rosembaum, M. B.; Chiale, A., Halpern, M. S.; Nau, J. G.; Przybylski, J.; Levi, R. J.; Lazzari, J. D.; Elizari, M. V. - Clinical efficacy of amiodarone as an anti-arrhythmic agent. Am. J. Cardiol. 38: 934, 1976.
9. Mason, D. T. - Congestive Heart Failure. Dun-Donneley Publishing Co. New York, 1976.
10. Rosen, M. R.; Wit, A. L.; Hoffmann, B. F. - Electrophysiology and Pharmacology of cardiac arrhythmias. I. Cellular electrophysiology of the mammalian heart. Am. Heart J. 88: 380, 1974.
11. Wit, A. L.; Rosen, M. L.; Hoffman, B. F. - Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. II. Relationship of normal and abnormal electrical activity of cardiac fibers to the genesis of arrhythmias. A. Automaticity. Am. Heart J. 88: 515, 1974.
12. Wit, A. L.; Rosen, M. L.; Hoffman, B. F. - Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias II. Relationship of normal and abnormal electrical activity of cardiac fibers to the genesis of arrhythmias. B. Re-entry, section I. Am. Heart J. 99: 664, 1974.
13. Wit, A. L.; Rosen, M. L.; Hoffman, B. F. - Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. II. Relationship of normal and abnormal electrical activity of cardiac fibers to the genesis of arrhythmias. B. Re-entry, section II. Am. Heart J. 88: 798, 1974.
14. Camargo, M. F.; Maranhão, M. D. - Amiodarone hydrochloride in the treatment of ventricular arrhythmias in ischemic heart diseases and Chagas' disease. In Les drogues à effet cumulatif dans les troubles du rythme et l'angine de poitrine. Sanofi Pharma International, Paris, 1981. p. 153.
15. Fauchier, J. P. -O lugar da amiodarona no tratamento da insuficiência coronariana. Folha Méd. 79(6). 1979.
16. Freedberg, A. S.; Papp, J. G.; Vaughn-Williams, E. M. -The effect of altered thyroid function on atrial intracellular potentials. J. Physiol. 207: 357, 1970.
17. Rosembaum, M. B.; Davidenko, J. M.; Vetulli, H. M.; Chiale, P. A.; Lazzari, J. O.; Elizari, M. V. - Antiarrhythmic drug with cumulative effects. In les drogues à effet cumulatif dans les troubles du rythme et l'angine de poitrine. Sanofi Pharma International, Paris, 1981. p. 35.
18. Krikler, D. M.; Harris, L.; Rowland, E.; McKenna, W. J. - Rationale and value drugs with anti-arrhythmic and anti-anginal effects that also act on myocardium. In Les drogues à effet cumulatif dans les troubles du rythme et l'angine de poitrine. Sanofi Pharma International, Paris, 1981. p. 145.
19. Kroef, I. O.; Michelin, F.; Segatto, A. - Vinte meses de uso de cloridrato de amiodarona na profilaxia das taquiarritmias supraventriculares e ventriculares - ensaio em 52 pacientes. Rev. Bras. Med. 36: , 1979.
20. Rosembaum, M. B. - Drogas antiarrítmicas de efeito, cumulativp. In Les drogues à effet cumulatif dans les troubles du rythme et l'angine de poitrine. Sanofi Pharma International, Paris, 1981.
21. Toporouschi, B.; Salvadori, R. A.; Duprat, R.; Maciel, A. F. - Avaliação clínica de 533 pacientes em uso de cloridrato de amiodarona. Folha Méd. 79(1): 43, 1979.
22. Benaim, R.; Uzan, C. -Os efeitos antiarrítmicos da amiodarona injetável - estudo de 153 casos. Rev. Med. 33: 16, 1978.
23. Schlesinger, P.; Rocha, P. J.; Benchimol, A. B. -Efeitos antiarrítmicos da amiodarona. Arq. Bras. Cardiol. 37: 129, 1981.
24. Rosembaum, M. B.; Chiale, P. A.; Ayba, D.; Elizari, M. V. - Cloridrato de amiodarona para o controle de arritmias associadas à síndrome de Wolff-Parkinson-Wwhite. Am. J. Cardiol. 34: 215, 1976.
25. Buzzi, R. M.; Etcharán, E. B.; Gonzalez, A. N. -Ensaio de um benzofunaiço de ação moderada adrenérgica. Sem. Méd. 23: 649, 1972.
26. Franco, P. D. A.; Brandão Mello, C. E.; Menezes, M. - A variante de Prinzmetal. Folha Méd. 76: 343, 1976.
27. Michat, L.; Péliissier, M. J. S.; Ducardonnet, M. A.; Mattei, M. S.; Nivet, M. M.; Gandjbahkch, I.; Guiraudon, G.; Grosgeat, Y.; Cabrol, A. C. C. - Étude des troubles du rythme post-opératoires en chirurgie cardiaque. Intérêt de l'impregnation myocardique par amiodarone . In Les drogues à effet cumulatif dans les troubles du rythme et l'angine de poitrine. Sanofi Pharma International, Paris, 1981.p. 84.

28. Wambergue, F. P.; Duchatelle, P.; Fourlinnie, T. C.; Marteaux, D. - Nouvelle aproche thérapeutique des troubles du rythme et insufficance coronarienne chez l'insuffisance renal chronique. In Les drogues à effet cumulatif dans les troubles du rythme et l'angine de poitrine. Sanofi Pharma International, Paris, 1981. p. 116.
29. Malpartida, F.; Triola, M.; Huquet, R.; Sala, J.; Nogueira, J.; Cordeiro, B. - Valoración clínica del cloridrato de amiodarona como antiarritmico. Rev. Med. Univ. Navarra, 29: 143, 1975.
30. Chapelee, M.; Naouri, R.; Wolff, R. - L'hyperthyroidie à l'amiodarone. Arch. Ma. Coeur, 10: 1073, 1976.