

Roberto Bassan  
Paulo Miqueloti  
Maria Angélica de Souza  
Fábio S. Oliveira Luz

## EFEITOS HEMODINÂMICOS DA DISOPIRAMIDA ORAL EM PACIENTES COM INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

*Disopiramida, na dose de 200 mg a cada 8 h, foi administrada por via oral a 18 pacientes não selecionados na 2.<sup>a</sup> ou 3.<sup>a</sup> semana de infarto agudo do miocárdio. As repercussões hemodinâmicas foram avaliadas através dos intervalos sistólicos do fonomecanocardiograma. Nove pacientes tinham infarto de parede anterior, 8 de parede inferior e 1 subendocárdico. Realizou-se o fonomecanocardiograma antes e de 2 a 3 dias após o uso da droga, comparando-se os intervalos sistólicos (corrigidos para a frequência cardíaca), a duração do QRS e a pressão arterial pré e pós-disopiramida. O Q-A c, o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVEc), o índice de Weissler (PPEAEVE), pressão arterial e frequência cardíaca não apresentaram modificação significativa. Entretanto, o PPEc e o QRS aumentaram significativamente (de  $138,0 \pm 14,9$  para  $145,3 \pm 16,2$  ms, e de  $74,4 \pm 9,8$  para  $78,9 \pm 11,8$  ms, respectivamente) ( $p < 0,05$ ).*

*Concluiu-se que a disopiramida, na dose de 600 mg/dia por via oral, pode ser administrada a pacientes na fase subaguda do infarto do miocárdio, causando somente um aumento do PPEc que provavelmente se deve a um aumento do tempo de ativação elétrica ventricular (QRS), não se detectando redução da função sistólica mesmo nos pacientes com disfunção ventricular esquerda prévia.*

Arritmias cardíacas são as complicações mais comuns em pacientes com infarto agudo do miocárdio<sup>1</sup>. Interessam ainda mais ao cardiologista quando são detectadas durante monitorização na unidade coronária, necessitando tratamento vigoroso por se constituírem em fator de risco de fibrilação ventricular ou por produzirem alterações hemodinâmicas. Na fase aguda do infarto, a droga de escolha para as taquiarritmias ventriculares continua sendo a lidocaína, porém a sua administração a longo prazo fica prejudicada por não apresentar boa absorção intestinal, ficando limitada à administração parenteral.

A disopiramida é um agente antiarrítmico que apresenta bons resultados nas taquiarritmias atriais e ventriculares, com efeito semelhante à quinidina e procaínamida apesar de ter estrutura química diversa<sup>2-4</sup>. Ela tem sido utilizada para abolir arritmias em pacientes com infarto agudo do miocárdio<sup>5,6</sup>, porém as alterações hemodinâmicas produzidas por sua administração nesses pacientes é pouco conhecida. O presente trabalho tem como objetivo avaliar os efeitos dessa droga sobre a dinâmica cardíaca através dos intervalos sistólicos do fonomecanocardiograma - método não-invasivo - em pa-

cientes na fase subaguda do infarto do miocárdio.

### MATERIAL E MÉTODOS

Dezoito pacientes com infarto agudo do miocárdio, diagnosticado pela história clínica, alterações eletrocardiográficas e enzimáticas<sup>1</sup> que apresentaram extra-sístoles ventriculares foram estudados. Nove pacientes tinham infarto de parede anterior, 8 de parede inferior e 1, subendocárdico. Dezesesseis eram do sexo masculino. A idade variou de 31 a 77 anos (média = 11,5 anos). Não foram incluídos pacientes com grave disfunção ventricular esquerda, bloqueio atrioventricular ou taquiarritmias atriais. Os pacientes foram estudados entre o 10.<sup>o</sup> e 26.<sup>o</sup> dias de hospitalização (média  $16,2 \pm 5,1$  dias).

Todas as drogas, exceto os nitratos por via oral ou sublingual, foram suspensas por, no mínimo, uma semana. Foi realizada a avaliação hemodinâmica pré-disopiramida através da medida dos intervalos sistólicos no fonomecanocardiograma, da pressão arterial, da frequência cardíaca e da duração do complexo QRS no eletrocardiograma (ECG).

Os intervalos sistólicos foram obtidos através do registro simultâneo do fonomecanocardiograma, pulso carotídeo e ECG em papel fotográfico com velocidade de 100mm/s no polígrafo VR-6 da Electronics for Medicine. O intervalo Q-A foi medido entre o início da primeira deflexão do QRS no ECG e a primeira deflexão de grande amplitude da 2.<sup>a</sup> bulha no fonocardiograma. O intervalo correspondente ao tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVE) foi medido entre a ascensão rápida e a incisura dicrota do pulso carotídeo. O período de pré-ejeção (PPE) foi obtido da diferença entre QA e TEVE. O índice de Weissler (PPE/TEVE) foi obtido pela divisão do período de pré-ejeção pelo tempo de ejeção do ventrículo esquerdo. Todos os intervalos foram corrigidos para frequência cardíaca (Q-A c, PPEc, TEVEc), exceto o índice de Weissler, por fórmulas já conhecidas<sup>7</sup>. A pressão arterial foi obtida por esfigmomanometria no momento da realização do fonomecanocardiograma e a duração do complexo QRS do ECG simultâneo.

A disopirâmida (Dicorantil) foi administrada na dose de 200 mg a cada 8 h, por via oral, por 2 a 3 dias (média 2,61 ± 0,51 dias). Foi então realizada nova avaliação hemodinâmica, de maneira semelhante à anterior, 6 a 8 h (média 7,06 ± 0 80 h) após a última dose de disopirâmida.

A avaliação estatística foi feita pelo teste da diferença média de dados emparelhados recorrendo-se à distribuição t de Student. O nível de significância foi de 5%.

## RESULTADOS

A pressão arterial sistólica dos 18 pacientes antes da droga foi 128,9 ± 23,2 mm Hg e

pós-disopirâmida 125,3 ± 20,8 mm Hg; a pressão arterial diastólica antes da droga foi 78,9 ± 12,8 e pós-disopirâmida 79,4 ± 9,8 mm Hg. Não houve as diferenças estatisticamente significativas.

A frequência cardíaca antes da droga foi 80,0 ± 14,4 e pós-disopirâmida 77,3 ± 13,0 bpm (diferença não significativa). A duração do complexo QRS antes da droga foi de 74,4 ± 9,8 e pós-disopirâmida de 78,9 ± 11,8 ms. A diferença foi estatisticamente significativa. Pôde-se observar que 7 pacientes apresentaram alargamento do QRS de pelo menos 10 ms, enquanto 10 pacientes não apresentaram retardo na ativação ventricular e em 1 paciente reduziu-se a duração do QRS de 10 ms. Em nenhum paciente, QRS ultrapassou 100 ms.

O Q-A, antes da droga foi 539,0 ± 23,5 (estando prolongado em 2 e diminuído em 4 pacientes) e, depois, 545,1 ± 23,3 ms (diferença não significativa). O TEVE, antes da droga, foi 398,4 ± 21,0 (estando prolongado em 1 e diminuído em 5 pacientes) e, após a disopirâmida, 397,2 ± 17,0 ms (diferença não significativa). O PPEc, antes da droga, foi 138,0 ± 14,9 (estando prolongado em 7 e diminuído em nenhum paciente) e, depois, 145,3 ± 16,2 ms. A diferença foi estatisticamente significativa. O aumento do PPEc ocorreu em 12 pacientes, enquanto que, em 5, ocorreu redução e em um, não se modificou.

O PPE/TEVE, antes da droga, foi 0,41 ± 0,08 (estando prolongado em 8 e normal em 10 pacientes) e após a disopirâmida, 0,43 ± 0,07 (diferença não significativa). Quando os pacientes com índice de Weissler normal foram separados, observou-se, novamente, que as variações não foram estatisticamente significativas.

Efeitos colaterais foram pouco frequentes, sendo as queixas de boca seca (3 casos) disúria (2 casos) as mais comuns. Nenhum paciente desenvolveu insuficiência ventricular esquerda, hipotensão arterial, bloqueio de ramo, AV ou bloqueio sinoatrial.

## DISCUSSÃO

Drogas antiarrítmicas ideais não devem apresentar, nas doses terapêuticas, efeito inotrópico negativo, transtorno na condução intraventricular ou bloqueio atrioventricular, modificações do automatismo sinusal e efeitos sobre o sistema vasopressor. Pacientes com infarto agudo do miocárdio são potencialmente sensíveis a esses transtornos e, por isso, o uso de drogas antiarrítmicas nessa situação se torna perigoso se não for feito de modo criterioso.

A disopirâmida vem sendo utilizada como antiarrítmico há pelo menos 2 décadas, porém, somente nos últimos 8 anos, com a sua introdução no mercado norte-americano, é que sua utilização recebeu maior divulgação e uso.

Efeitos sobre o automatismo sinusal tem sido variáveis<sup>8,9</sup>, apesar de seu indiscutível efeito atropínico<sup>4</sup>. Entretanto, a droga não produz alteração da condução atrioventricular, o que foi avaliado pelo estudo da condução intranodal, no feixe de His e intraventricular<sup>8,9</sup>. Isto contrasta com os efeitos da quinidina e procainamida sobre a condução atrioventricular<sup>8,9</sup>, o que permite seu uso mesmo em pacientes com algum grau de bloqueio AV<sup>9</sup>. O principal efeito da disopirâmida parece ser sobre o período refratário dos átrios e ventrículos e, por isso, seria eficaz no tratamento de certas arritmias atriais e ventriculares<sup>2,12</sup>. Além disso, prolongamento do período refratário e do tempo de condução das vias anômalas de pré-excitação sugere também eficácia quando usada em pacientes com síndrome de Wolf-Parkinson-White<sup>12</sup>.

O estudo de Bojorges e col.<sup>13</sup>, no qual disopirâmida injetável foi administrada a pacientes com variadas formas de cardiopatia, demonstrou discreto aumento da duração do QRS (alteração estatisticamente não significativa). Resultados semelhantes foram observados por Hulting<sup>14</sup> e Mizgala<sup>15</sup>.

Zainal e col.<sup>5</sup> administraram disopirâmida oral na dose de 400 mg/dia a pacientes com infarto agudo do miocárdio e verificaram a ausência de significativo efeito inotrópico negativo. Entretanto, Hills e col.<sup>16</sup>, administrando disopirâmida endovenosamente, demonstraram significativa depressão da contratilidade ventricular avaliada pelos intervalos sistólicos. Verificaram também que esse efeito era diretamente proporcional à velocidade de administração da droga. Resultados semelhantes foram observados por Hulting<sup>14</sup> através de métodos invasivos.

Disfunção ventricular esquerda tem sido detectada por meio dos intervalos sistólicos, principalmente através da redução do TEVE e aumento do PPE, com conseqüente aumento do PPE/TEVE<sup>7</sup>. Em nossos pacientes, não houve modificação do TEVE ou do PPE/TEVE, mesmo naqueles que já apresentavam PPE/TEVE alargado antes da administração da droga. Observou-se somente um aumento significativo do PPE. Paralelamente, verificou-se também aumento considerável da duração do complexo QRS no ECG.

O PPE é o intervalo que compreende a sístole elétrica (QRS) e a fase de contração isovolumétrica do ciclo cardíaco e, portanto, reflete não somente o estado contrátil do ventrículo esquerdo, como também seu tempo de ativação elétrica. Como o TEVE e o PPE/TEVE se modificaram, conclui-se que a droga não produziu redução significativa da contratilidade e que o aumento do PPE se deveu essencialmente a um retardo da ativação elétrica ventricular com conseqüente alargamento do QRS.

A ausência de alterações da frequência cardíaca e da pressão arterial vem confirmar a ausência de efeito inotrópico negativo ou de alterações vasopressoras significativas nesses pacientes.

Concluiu-se que a disopirâmida oral, na dose de 200 mg a cada 8 h, administrada a pacientes com infarto subagudo do miocárdio, não produz significativas alterações hemodinâmicas ou da função sistólica do ventrículo esquerdo, mesmo nos pacientes com disfunção ventricular prévia, causando somente um alargamento do PPE, que se deve a um retardo da ativação elétrica ventricular (QRS).

#### SUMMARY

Disopyramide was given orally at the dose 200 mg t.i.d. to 18 non-selected patients on 2nd and 3rd week of acute myocardial infarction and the possible hemodynamic effects were evaluated by the systolic time intervals. Nine patients had anterior wall infarction, eight had inferior wall infarction and one had subendocardial infarction. The phonocardiograms were obtained before and two or three days after the drug. The systolic time intervals (corrected for heart rate), QRS duration and blood pressures were compared, using the paired Student's test for statistical analysis. The QA, LVET, QVET/PEP, blood pressure and heart rate did not change significantly. However, the PEP and QRS duration had a statistically significant increase (from  $138.0 \pm 14.9$  to  $145.3 \pm 16.2$  msec, and from  $74.4 \pm 9.8$  to  $78.9 \pm 11.8$  msec respectively) ( $p < 0.05$ ).

It is concluded that disopyramide at an oral dose of 600 mg/day can be safely administered to patients in the sub-acute phase of myocardial infarction. It only produces an increase in the PEP, that probably results from a delay in the ventricular activation time (QRS). No deterioration of the systolic ejection function could be detected, even in those patients with previous left ventricular dysfunction, as assessed by the LVET/PEP index.

#### Referências

1. Alpert, J. S.; Braunwald, E. - Pathological and clinical manifestations of acute myocardial infarction. In Braunwald, E. ed. - Heart Disease, a Text Book of Cardiovascular Medicine, W. B. Saunders, Philadelphia, 1980. p. 1309.
2. Vismara, L. A.; Mason, D. T.; Amsterdam, E. A. - Disopyramide phosphate: clinical efficacy of a new oral antiarrhythmic drug. Clin. Pharmacol. Ther. 16: 330, 1975.
3. Vismara, L. A.; Miller, R. R.; De Maria, A. N.; Amsterdam, E. A.; Vera, Z.; Mason, D. T. - The treatment of ventricular arrhythmias: evaluation of standard therapy and recent advances. Heart Lung, 5: 485, 1976.
4. Ankier, S. I.; Carmichael, D. J. S.; Kidner, P. H. - Disopyramide, a review. Scot. Med. J. 22: 314, 1977.
5. Zainal, K.; Griffiths, J. W.; Carmichael, D. J. S.; Besterman, E. M. M. - Oral disopyramide for the prevention of arrhythmias in patients with acute myocardial infarction admitted to open wards. Lancet, 2: 887, 1977.
6. Jennings, G.; Model, D. G.; Jones, M. B. S.; Turner, P. P.; Besterman, E. M. M.; Kidner, P. H. - Oral disopyramide prophylaxis of arrhythmias following myocardial infarction. Lancet, 1: 51, 1976.
7. Lewis, R. P.; Rittgers, S. E.; Forester, W. F.; Boudoulas, H. - A critical review of the systolic time intervals. Circulation, 56: 146, 1977.
8. Befeler, B.; Catellanos, A., Jr.; Wells, D. E.; Vaqueiro, M. C.; Yeh, B. K. - Electrophysiologic effects of the antiarrhythmic agent disopyramide phosphate. Am. J. Cardiol. 35: 282, 1975.
9. Josephson, M. E.; Caract, A. R.; Lau, S. H.; Gallagher, J. J.; Damato, A. N. - Electrophysiological evaluation of disopyramide in man. Am. Heart J. 86: 771, 1973.
10. Josephson, M. E.; Caract, A. R.; Ricciniti, M. A.; Lau, S. H.; Damato, A. N. - Electrophysiological properties of procaine amide in man as correlated with plasma levels. Circulation, 46 (suppl. II): 171, 1972.
11. Lau, S. H.; Varghese, P. J.; Bobb, G. A.; Damato, A. N. - Depression of intra-atrial and His-Purkinje conduction by quinidine toxicity in dogs. Circulation, 43 (suppl. II): 189, 1971.
12. Spurrell, R. A. J.; Thorburn, C. W.; Camm, J.; Sowton, E.; Deuchar, D. C. - Effects of disopyramide on electrophysiological properties of specialized conduction system in man on accessory atrioventricular pathway in Wolf-Parkinson-White syndrome. Br. Heart J. 37: 861, 1975.
13. Bojorges, B. R.; Otero, C. F.; Fejoo, J. O.; Pastelin, H. G.; Mendez, R. - Estudio clínico de la disopirâmida como antiarrítmico por vía venosa. Arch. Inst. Cardiol. Mex. 41: 550, 1971.
14. Hulting, J.; Rosenhamer, G. - Hemodynamic and electrocardiographic effects of disopyramide in patients with ventricular arrhythmias. Acta. Med. Scand. 199: 41, 1976.
15. Mizgala, H. F.; Huvelle, P. R. - Acute termination of cardiac arrhythmias with intravenous disopyramide. J. Int. Med. Res. 4 (Suppl. I): 82, 1976.
16. Hillis, W. S.; Bremner, W. F.; Tweddel, A.; Lorimer, A. R.; Lawrie, T. D. V. - The effects of disopyramide on systolic time intervals. Proceedings of the Disopyramide Seminar. Viking Press, London, 1977. p. 49.